

Biochemie und Pathobiochemie

de.wikibooks.org

18. Januar 2024

On the 28th of April 2012 the contents of the English as well as German Wikibooks and Wikipedia projects were licensed under Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported license. A URI to this license is given in the list of figures on page 669. If this document is a derived work from the contents of one of these projects and the content was still licensed by the project under this license at the time of derivation this document has to be licensed under the same, a similar or a compatible license, as stated in section 4b of the license. The list of contributors is included in chapter Contributors on page 665. The licenses GPL, LGPL and GFDL are included in chapter Licenses on page 793, since this book and/or parts of it may or may not be licensed under one or more of these licenses, and thus require inclusion of these licenses. The licenses of the figures are given in the list of figures on page 669. This PDF was generated by the \LaTeX typesetting software. The \LaTeX source code is included as an attachment (`source.7z.txt`) in this PDF file. To extract the source from the PDF file, you can use the `pdfdetach` tool including in the `poppler` suite, or the `http://www.pdfplabs.com/tools/pdftk-the-pdf-toolkit/` utility. Some PDF viewers may also let you save the attachment to a file. After extracting it from the PDF file you have to rename it to `source.7z`. To uncompress the resulting archive we recommend the use of `http://www.7-zip.org/`. The \LaTeX source itself was generated by a program written by Dirk Hünninger, which is freely available under an open source license from `http://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Dirk_Huenniger/wb2pdf`.

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	3
2	Die Bausteine des Lebens	5
2.1	Die Zusammensetzung des Körpers aus den Elementen	5
2.2	Die Biomoleküle	8
2.3	Weblinks	9
3	Energetik chemischer Reaktionen	11
3.1	Einführung	11
3.2	Thermodynamik	11
3.3	Chemische Gleichgewichte	12
3.4	Gekoppelte Reaktionen	13
3.5	Fließgleichgewicht	14
3.6	Weblinks	15
4	Enzyme	17
4.1	Allgemeines	17
4.2	Mechanismen der enzymatischen Katalyse	18
4.3	Cofaktoren	18
4.4	Michaelis-Menten-Kinetik	19
4.5	Kooperativität	21
4.6	Allosterie	21
4.7	Enzyminhibition	23
4.8	Weitere Einflüsse auf die Enzymaktivität	25
4.9	Regulation im Organismus	25
5	Kohlenhydratstoffwechsel	27
5.1	Bedeutung der Kohlenhydrate im Organismus	27
5.2	Stellung des Kohlenhydratstoffwechsels im Gesamtstoffwechsel	27
5.3	Die Leber ist das Zentrum des Kohlenhydratstoffwechsels	27
5.4	Die B-Zellen des Pankreas produzieren Insulin	29
5.5	Insulin reguliert den Kohlenhydratstoffwechsel von Fett- und Muskelgewebe	30
5.6	Das Gehirn ist auf ständige Glucosezufuhr angewiesen	31
5.7	Weblinks	31
6	Stoffwechsel und Stoffwechselwege	33
6.1	Der Stoffwechsel	33
6.2	Stoffwechselwege	35
6.3	Koordination des Gesamtstoffwechsels (die „Stoffwechsellage“)	35
6.4	Evolution	36

7	Stoffwechsel	39
7.1	Bedeutung	41
7.2	Knotenpunkte	42
7.3	Weblinks	43
8	Glycolyse	45
8.1	Allgemeines	45
8.2	Teil 1: Spaltung von Glucose in Glycerinaldehyd-3-phosphat und Dihydroxyacetonphosphat	46
8.3	Teil 2: Abbau von Glycerinaldehyd-3-phosphat zu Pyruvat	48
8.4	Die Glycolyse	49
8.5	Die Reaktionen im Detail	49
8.6	Energiebilanz	50
8.7	Regulation	51
8.8	Bedeutung der anaeroben Glycolyse	52
8.9	Verbindungen zu anderen Stoffwechselwegen	53
8.10	Transport der Reduktionsäquivalente ins Mitochondrium zur Atmungskette	54
8.11	In einem Nebenweg der Glycolyse entsteht 2,3-Bisphosphoglycerat	57
8.12	Pathobiochemie	57
8.13	Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	58
8.14	Weblinks	58
9	Gluconeogenese	59
9.1	Allgemeines	59
9.2	Teil 2: Bildung von Glucose aus Glycerinaldehyd-3-phosphat (GADP) und Dihydroxyacetonphosphat (DHAP)	60
9.3	Teil 1: (Rück-)Gewinnung von Glycerinaldehyd-3-phosphat aus Pyruvat	61
9.4	Die Gluconeogenese	62
9.5	Verbindungen zu anderen Stoffwechselwegen	62
9.6	Pathobiochemie	63
9.7	Weblinks	63
10	Glycogenolyse und Stärkeabbau	65
10.1	Allgemeines	65
10.2	Abbau von Kettenverzweigungen	66
10.3	Freisetzung von Glucosemolekülen aus der (unverzweigten) Glycogenkette	67
10.4	Glucoseabspaltung vom nicht-reduzierenden Kettenende her	68
10.5	1,4- α -Spaltung von Stärke und Glycogen zu Dextrin durch Amylase im Verdauungstrakt	69
10.6	1,6- α -Spaltung von 1,6- α -Bindungen im Verdauungstrakt	69
10.7	Eigenschaften von Glycogen und Stärke	70
10.8	Abbau der Verzweigungen beim Glycogenabbau in Leber und Muskel	71
10.9	Abbau der 1,6-Verzweigungen im Verdauungstrakt	71
10.10	Abbau der Homopolysaccharidketten - 3 Varianten	71
10.11	Glycogenhaushalt	72
10.12	Regulation	72
10.13	Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	72
10.14	Pharmakologie	73

10.15	Weblinks	73
11	Glycogensynthese	75
11.1	Allgemeines	75
11.2	Verlängerung der Glycogenkette um ein Glucosemolekül sowie Einbau von Kettenverzweigungen	76
11.3	Erzeugung neuer Glycogenketten	77
11.4	Weblinks	77
12	Hexosemonophosphatweg	79
12.1	Allgemeines	79
12.2	1. Teil: Oxidation und Decarboxylierung von α -D-Glucose-6-phosphat zu Ribulose-5-phosphat	80
12.3	2. Teil: Aus Ribulose-5-phosphat wird Fructose-6-phosphat und Glycerinaldehyd-3-phosphat	81
12.4	Die Reaktionen im Detail	82
12.5	Bedeutung des Hexosemonophosphatweges	82
12.6	Regulation	83
12.7	Pathobiochemie	83
12.8	Weblinks	83
13	Uronsäuren-Stoffwechsel	85
13.1	Allgemeines	85
13.2	Synthese und Übertragung von Glucuronat	86
13.3	Aus UDP-Glucuronat kann UDP-D-Xylose gebildet werden	88
13.4	Weblinks	88
14	Galactose-Stoffwechsel	89
14.1	Allgemeines	89
14.2	Abbau von Lactose bzw. Galactose zu Glucose (Leloir pathway)	90
14.3	Biosynthese von Lactose aus Glucose	92
14.4	Umwandlungen von Glucose, Glucose-phosphat und UDP-Glucose	94
14.5	Pathobiochemie	95
14.6	Literatur	95
14.7	Weblinks	96
15	Fructose-, Mannose- und Fucose-Stoffwechsel	97
15.1	Saccharose wird im Darm in Glucose und Fructose gespalten	97
15.2	Biosynthese von Fructose aus Glucose (Polyolsyntheseweg)	98
15.3	In der Leber wird Fructose zu DHAP und D-Glycerinaldehyd abgebaut	99
15.4	Der extrahepatische Abbau erfolgt nach Phosphorylierung von Fructose zu Fructose-6-phosphat	100
15.5	Pathobiochemie des Fructose-Stoffwechsels	101
15.6	Fructose, Mannose und Fucose	102
15.7	Weblinks	103
16	Aminozucker-Stoffwechsel	105
16.1	Allgemeines	105
16.2	Übersicht über den Aminozucker-Stoffwechsel	105

16.3 Einzelreaktionen	107
16.4 Allgemeines	113
16.5 Weblinks	114
17 Inositolphosphat-Stoffwechsel	115
17.1 Allgemeines	115
17.2 Biosynthese und Abbau von Inositol	116
17.3 Biosynthese von 1-Phosphatidyl-D-myo-Inositol-4,5-bisphosphat (PI(4,5)P ₂)	117
17.4 Spaltung von PI(4,5)P ₂ in Diacylglycerin (DAG) und I(1,4,5)P ₃	120
17.5 Weiteres Schicksal von I(1,4,5)P ₃	120
17.6 Glycosyl-Phosphatidylinositol-Ankern (GPI-Anker)	123
17.7 Weblinks	123
18 Alkohol-Stoffwechsel	125
18.1 Abbau von Ethanol	125
18.2 Verstoffwechslung von Methanol	126
18.3 Weblinks	127
19 Oxidative Phosphorylierung	129
19.1 Die Atmungskette	130
19.2 Sauerstoff - Dr. Jekyll und Mr. Hyde	134
19.3 Weblinks	137
20 Porphyrinbiosynthese	139
20.1 Allgemeines	139
20.2 Biosynthese eines Häm aus 8 Succinyl-CoA und 8 Glycin	140
20.3 Eigenschaften und biologische Bedeutung	142
20.4 Pathobiochemie	143
20.5 Pharmakologie	143
20.6 Toxikologie	143
20.7 Weblinks	144
21 Porphyrinabbau	145
21.1 Allgemeines	145
21.2 Abbau der Porphyrine	146
21.3 Pathobiochemie	147
21.4 Labormedizin	147
21.5 Weblinks	147
22 Lipid-Stoffwechsel	149
22.1 Funktionen der Lipide und Steroide	151
22.2 Resorption und Verteilung	151
22.3 Pathobiochemie	152
23 Biosynthese gesättigter Fettsäuren	153
23.1 Allgemeines	153
23.2 ATP-abhängige Carboxylierung von Acetyl-CoA zu Malonyl-CoA	153
23.3 Beladung des Multienzymkomplexes (MEC) mit einem Starter-Acetyl-Rest	154
23.4 Der Synthesezyklus	154

23.5	Abspaltung der fertigen gesättigten Fettsäure	156
23.6	Abläufe	157
23.7	Regulation	158
23.8	Unterschiede zwischen zytosolischer Fettsäuren-Biosynthese und mitochondrialer β -Oxidation	159
23.9	Gewinnung des NADPH/H ⁺ - HMP-Weg und Citrat-Malat-Pyruvat-Zyklus	160
23.10	Zusammenfassung der Beziehungen zwischen Fettsäurebiosynthese und Glucoseabbau	162
23.11	Weblinks	162
24	Fettsäurenverlängerung in Mitochondrien	165
24.1	Allgemeines	165
24.2	Fettsäurenverlängerung	166
24.3	Abspaltung der fertigen gesättigten Fettsäure	167
24.4	Weblinks	167
25	Biosynthese ungesättigter Fettsäuren	169
25.1	Allgemeines	169
25.2	Biosynthese und Eigenschaften	169
25.3	Bsp.: Bildung von Arachidonsäure aus Linolsäure	171
25.4	Weblinks	171
26	Abbau gesättigter Fettsäuren	173
26.1	Allgemeines	173
26.2	Aktivierung der Fettsäuren zu Acyl-CoA im Zytosol	173
26.3	Transport ins Mitochondrium	174
26.4	β -Oxidation	176
26.5	Energiebilanz	177
26.6	Pathobiochemie	177
26.7	Literatur	178
26.8	Weblinks	178
27	Abbau von Propionyl-CoA	181
27.1	Aus Propionyl-CoA entsteht durch ATP-abhängige Carboxylierung und zweimalige Isomerisierung Succinyl-CoA	181
27.2	Weblinks	182
28	Abbau ungesättigter Fettsäuren	183
28.1	Allgemeines	183
28.2	Die Reaktionen im Detail	184
28.3	Weblinks	185
29	Abbau verzweigt-kettiger Fettsäuren	187
30	Arachidonsäure-Stoffwechsel	189
30.1	Allgemeines	189
30.2	Prostaglandinbiosynthese	190
30.3	Leukotrienbiosynthese	195
30.4	Allgemeines zu den Eikosanoiden	197

30.5	Pharmakologie	197
30.6	Toxikologie	198
30.7	Weblinks	198
31	Triacylglycerinbiosynthese	199
31.1	Allgemeines	199
31.2	Erzeugung von Glycerin-3-phosphat (α -Glycerophosphat)	199
31.3	Bildung der Triacylglycerine	200
31.4	Regulation	201
31.5	Weblinks	202
32	Triacylglycerinabbau	203
32.1	Allgemeines	203
32.2	Triacylglycerin wird zu Glycerin und 3 Fettsäuren hydrolytisch gespalten	204
32.3	Die Hormonsensitive Lipase	205
32.4	Die Lipoprotein-Lipase	205
32.5	Die Pankreas-Lipase	205
32.6	Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	205
32.7	Weblinks	205
33	Phosphoglycerid-Stoffwechsel	207
33.1	Allgemeines	207
33.2	Biosynthese von Phosphatidat (1,2-Diacylglycerin-3-phosphat)	208
33.3	Biosynthese von 1-Phosphatidyl-D-myo-Inositol	209
33.4	Biosynthese von Cardiolipin	210
33.5	Stoffwechsel von Phosphatidylcholin (Lecithin)	211
33.6	Stoffwechsel von Phosphatidylserin und Phosphatidylethanolamin	213
33.7	Weblinks	215
34	Cholin-Stoffwechsel	217
34.1	Allgemeines	217
34.2	Bildung und Abbau von Acetylcholin	217
34.3	Biosynthese von Phosphocholin und CDP-Cholin	219
34.4	Biosynthese von Betain und Abbau zu Glycin	220
34.5	Weblinks	221
35	Sphingolipid-Stoffwechsel	223
35.1	Allgemeines	223
35.2	Biosynthese von Ceramid	225
35.3	Erzeugung von Dihydrosphingosin-1-phosphat aus Dihydrosphingosin (Sphinganin)	226
35.4	Bildung von Sphingosin und Sphingosin-1-phosphat aus Ceramid	227
35.5	Sphingophospholipide: Bildung von Ceramid-1-phosphat aus Ceramid	228
35.6	Sphingophospholipide: Biosynthese von Sphingomyelin aus Ceramid	228
35.7	Cerebroside und Derivate: Galactosylceramide	229
35.8	Cerebroside und Derivate: Glucosylceramide	231
35.9	Weblinks	231

36 Ketonkörperbiosynthese	233
36.1 Allgemeines	233
36.2 Biosynthese von Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat aus Acetyl-CoA	234
36.3 Spontaner Zerfall von Acetoacetat zu Aceton	235
36.4 Reaktivierung von Acetoacetat zu Acetoacetyl-CoA und Rückgewinnung von 2 Acetyl-CoA	235
36.5 Biologische Bedeutung	236
36.6 Pathobiochemie	236
36.7 Weblinks	236
37 Cholesterinbiosynthese	237
37.1 Allgemeines	237
37.2 Biosynthese von „aktivem Isopren“ aus Acetyl-CoA	238
37.3 Terpenoid-Biosynthese	239
37.4 Ringschluß und Modifikation der Ringe und Seitenketten	240
37.5 Stoff- und Energiebilanz	242
37.6 Biologische Bedeutung	243
37.7 Regulation	243
37.8 Verbindungen zu anderen Stoffwechselwegen	243
37.9 Pathobiochemie	244
37.10 Pathologie	244
37.11 Pharmakologie	244
37.12 Weblinks	244
38 Vitamin D-Stoffwechsel	245
38.1 Allgemeines	245
38.2 Biosynthese	246
38.3 Ausscheidung	247
38.4 Wirkung	247
38.5 Mangelkrankungen	247
38.6 Weblinks	247
39 Gallensäuren-Stoffwechsel	249
39.1 Allgemeines	249
39.2 Biosynthese von 7α -Hydroxycholest-4-en-3-on, dem Startpunkt der Gallensäuren-Biosynthese	250
39.3 Biosynthese von Choloyl-CoA	251
39.4 Aus Choloyl-CoA werden Taurocholol und Glycocholol	252
39.5 Biosynthese von Chenodeoxyglycocholol	254
39.6 Eine Abkürzung: Vom $3\alpha,7\alpha$ -Dihydroxy- 5β -cholestanoyl-CoA direkt zum Chenodeoxycholoyl-CoA	255
39.7 Aus Chenodeoxycholoyl-CoA wird Chenodeoxyglycocholol	256
39.8 Aufgaben der Gallensäuren	256
39.9 Weblinks	256
40 Steroidhormon-Stoffwechsel	259
40.1 Allgemeines	259

40.2	Biosynthese von Pregnenolon, Progesteron und 11 β -Hydroxyprogesteron aus Cholesterol	260
40.3	Biosynthese der Mineralokortikoide	262
40.4	Biosynthese der Glukokortikoide	265
40.5	Biosynthese der Androgene und Östrogene	272
40.6	Enzyme	280
40.7	Eigenschaften der Hormone	281
40.8	Pathobiochemie der Enzymdefekte	284
40.9	Pharmakologie	285
40.10	Weblinks	285
41	Nukleotid-Stoffwechsel	287
41.1	Eigenschaften und biologische Bedeutung	287
41.2	Nomenklatur	289
42	Purin-Stoffwechsel	291
42.1	Allgemeines	291
42.2	Biosynthese von Inosin-5'-monophosphat (IMP)	292
42.3	Synthese von AMP aus IMP und Desaminierung zu IMP	296
42.4	Synthese von GMP aus IMP und Desaminierung zu IMP	298
42.5	Regulation	299
42.6	Stoffwechsel der Adenin- und Guaninnucleotide	300
42.7	Purine werden zu Harnsäure abgebaut	303
42.8	Salvage Pathway	306
42.9	Weblinks	309
43	Pyrimidin-Stoffwechsel	311
43.1	Allgemeines	311
43.2	Übersicht	311
43.3	Biosynthese von UMP	313
43.4	Stoffwechsel der Uridinphosphate	316
43.5	Biosynthese von CTP aus UTP	320
43.6	Stoffwechsel der Cytidinphosphate	321
43.7	Biosynthese von dCDP aus CDP	323
43.8	Stoffwechsel der Desoxycytidinphosphate	324
43.9	Biosynthese von dUMP aus dCMP	325
43.10	Biosynthese von dUDP aus UDP	326
43.11	Stoffwechsel der Desoxyuridinphosphate	327
43.12	Biosynthese von dTMP aus dUMP	328
43.13	Stoffwechsel der Desoxythymidinphosphate	329
43.14	Biologische Bedeutung der Pyrimidinnucleotide	330
43.15	Pharmakologie	332
43.16	Literatur	333
43.17	Weblinks	333
44	Aminosäuren-Stoffwechsel	335
44.1	Allgemeines	335
44.2	Die Biosynthese der essentiellen proteinogenen L-Aminosäuren	336

44.3	Die Biosynthese der nicht-essentiellen proteinogenen Aminosäuren	337
44.4	Abbau der proteinogenen L-Aminosäuren	339
44.5	Posttranslationale Modifikation der proteinogenen Aminosäuren	340
44.6	Nicht-proteinogene Aminosäuren	340
44.7	Rolle der Aminosäuren für die Zelle bzw. den Organismus	341
44.8	Glutamat - Die Drehscheibe des Stickstoff-Stoffwechsels	342
44.9	Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	343
44.10	Weblinks	344
45	Glutamat- und Glutamin-Stoffwechsel	345
45.1	Allgemeines	345
45.2	Glutamat und Glutamin	345
45.3	γ -Aminobuttersäure	347
45.4	Weblinks	348
46	Alanin-Stoffwechsel	349
46.1	Allgemeines	349
46.2	Biosynthese und Abbau von Alanin durch Transaminierung	349
46.3	Biologische Bedeutung	349
46.4	Weblinks	350
47	Aspartat- und Asparagin-Stoffwechsel (Aspartatzyklus)	351
47.1	Allgemeines	351
47.2	Biosynthese und Abbau von Aspartat und der Aspartatzyklus	352
47.3	Biosynthese von Asparagin	353
47.4	Weblinks	354
48	Harnstoffzyklus	355
48.1	Allgemeines	355
48.2	Bildung von Carbamoylphosphat im Mitochondrium	355
48.3	Der Harnstoffzyklus	356
48.4	Die Reaktionen im Detail	356
48.5	Bedeutung für den Organismus	357
48.6	Pathobiochemie	358
48.7	Labormedizin/Mikrobiologie	359
48.8	Ornithin wird aus Glutamat gebildet	360
48.9	Ornithin wird zu Glutamat abgebaut	361
48.10	Verbindungen des Harnstoffzyklus mit anderen Stoffwechselwegen	361
48.11	Weblinks	362
49	Prolin-Stoffwechsel	363
49.1	Allgemeines	363
49.2	Biosynthese von L-Prolin aus L-Glutamat	364
49.3	Prolin wird zu Glutamat abgebaut	365
49.4	Weblinks	365
50	Arginin-Stoffwechsel	367
50.1	Allgemeines	367
50.2	Biosynthese von Stickstoffmonoxid (NO) aus Arginin	367

50.3	Biosynthese von Kreatinphosphat aus Arginin und Glycin	369
50.4	Biosynthese von Putrescin aus Arginin oder Ornithin	371
50.5	Aus Putrescin werden Spermidin und Spermin gebildet	372
50.6	Literatur	372
50.7	Weblinks	372
51	Threonin-, Glycin- und Serin-Stoffwechsel	373
51.1	Allgemeines	373
51.2	Biosynthese von L-Serin aus 3-Phosphoglycerat und Deaminierung zu Pyruvat	374
51.3	Biosynthese von Glycin aus L-Serin und Abbau	375
51.4	Abbau von L-Threonin zu Acetaldehyd und Glycin	376
51.5	Alternativer Abbau von Threonin via α - β -Eliminierung	376
51.6	Die Rolle der drei Aminosäuren im Stoffwechsel	377
51.7	Weblinks	378
52	Glyoxylat-Stoffwechsel	379
52.1	Abbau und Synthese von Glycolat und Glyoxylat	379
52.2	Pathobiochemie	379
52.3	Weblinks	380
53	Lysin-Stoffwechsel	381
53.1	Allgemeines	381
53.2	Abbau der essentiellen Aminosäure L-Lysin zu 2 Acetyl-CoA	382
53.3	Biologische Funktion	383
53.4	Weblinks	383
54	Carnitin-Stoffwechsel	385
54.1	Allgemeines	385
54.2	Biosynthese von Carnitin aus Lysin	386
54.3	Biologische Funktion	387
54.4	Pathobiochemie	387
54.5	Literatur	387
54.6	Weblinks	388
55	Methionin-Stoffwechsel	389
55.1	Allgemeines	389
55.2	Biologische Rolle	391
55.3	Funktion von S-Adenosylmethionin als Methylgruppen-Donor	391
55.4	Rückgewinnung von Methionin aus Homocystein	392
55.5	Bildung von 5'-Methylthioadenosin	392
55.6	Methionin-Salvage	393
55.7	Weblinks	395
56	Cystein-Stoffwechsel	397
56.1	Allgemeines	397
56.2	Biosynthese und Abbau	397
56.3	Biologische Bedeutung	397
56.4	Weblinks	398

57 Taurin- und Hypotaurin-Stoffwechsel	399
57.1 Allgemeines	399
57.2 Biosynthese von Hypotaurin aus Cystein	399
57.3 Biosynthese von Taurin aus 3-Sulfino-L-Alanin und Bildung von Taurocholsäure	400
57.4 Biologische Aufgaben	400
57.5 Weblinks	400
58 Phenylalanin-Stoffwechsel	401
58.1 Allgemeines	401
58.2 Biosynthese von Tyrosin aus Phenylalanin	401
58.3 Alternative Abbauwege des Phenylalanins	402
58.4 Weblinks	404
59 Tyrosin-Stoffwechsel	405
59.1 Allgemeines	405
59.2 Abbau von Tyrosin zu Acetoacetat und Fumarat	406
59.3 Alternativer Abbauweg von Tyrosin zu Tyramin und 4-Hydroxyphenylacetat	407
59.4 Biosynthese von Triiodthyronin (T3) und L-Thyroxin (T4)	409
59.5 Biosynthese von Melanin	413
59.6 Biosynthese der Katecholamine	415
59.7 Abbau der Katecholamine	417
59.8 Weblinks	419
60 Tryptophan-Stoffwechsel	421
60.1 Allgemeines	421
60.2 Decarboxylierung von Tryptophan zu Tryptamin und Abbau	422
60.3 Biosynthese von Serotonin aus L-Tryptophan und Abbau	423
60.4 Biosynthese von Melatonin aus Serotonin	425
60.5 Abbau von Tryptophan	426
60.6 Alternative Abbauwege für L-Kynurenin und 3-Hydroxy-L-Kynurenin . . .	427
60.7 Weblinks	428
61 Histidin-Stoffwechsel	429
61.1 Allgemeines	429
61.2 Abbau von Histidin	430
61.3 Biosynthese von Histamin und Abbau zu Imidazol-4-acetat	431
61.4 Alternativer Abbau des Histamins zu Methylimidazolacetat	432
61.5 Weblinks	432
62 Valin-, Leucin- und Isoleucin-Stoffwechsel	433
62.1 Allgemeines	433
62.2 Abbau der verzweigt-kettigen Aminosäuren	434
62.3 Literatur	435
62.4 Weblinks	435
63 Glutathion-Stoffwechsel	437
63.1 Allgemeines	437
63.2 Biosynthese und Abbau von Glutathion (GSH) - der γ -Glutamyl-Zyklus . .	438
63.3 Auf einem Nebenweg entsteht 5-Ketoprolin	439

63.4	Biologische Funktionen	440
63.5	Arbeitsweise von Glutathion als Reduktionsmittel	442
63.6	Regulation	442
63.7	Transport	443
63.8	Pathobiochemie	444
63.9	Klinische Chemie	445
63.10	Toxikologie	445
63.11	Literatur	446
63.12	Weblinks	446
64	Glycan-Stoffwechsel	447
64.1	Eigenschaften und biologische Bedeutung	447
64.2	Wichtige Monosaccharide im allgemeinen und im Glycan-Stoffwechsel	447
64.3	Weblinks	450
65	N-Glycan-Stoffwechsel	451
65.1	Biosynthese von Dolicholphosphat	452
65.2	Weblinks	452
66	O-Glycan-Stoffwechsel	455
66.1	Weblinks	455
67	Keratansulfat-Stoffwechsel	457
67.1	Struktur von Keratansulfat I	457
67.2	Struktur von Keratansulfat II	457
67.3	Weblinks	458
68	Chondroitinsulfat-Stoffwechsel	461
68.1	Biosynthese des Polysaccharidgerüsts	462
68.2	Sulfatierung und Modifikation der Disaccharid-Einheiten	463
68.3	Abbau	464
68.4	Weblinks	466
69	Heparansulfat-Stoffwechsel	467
69.1	Biosynthese des Polysaccharidgerüsts	468
69.2	Sulfatierung und Modifikation der Disaccharid-Einheiten	469
69.3	Abbau	472
69.4	Weblinks	472
70	Abbau der Glycosaminoglycane	473
70.1	Abbau von Dermatansulfat (Chondroitinsulfat B)	473
70.2	Abbau von Chondroitinsulfat	474
70.3	Abbau von Heparansulfat	476
70.4	Abbau von Keratansulfat	477
70.5	Weblinks	479
71	Glycosyl-Phosphatidylinositol-Anker	481
71.1	Biosynthese eines Glycosyl-Phosphatidylinositol-Ankers (GPI-Anker)	482
71.2	Biologische Bedeutung	484

71.3 Pathobiochemie	484
71.4 Literatur	484
71.5 Weblinks	484
72 Lacto-Serie	485
72.1 Die Blutgruppensysteme ABO und Lewis	485
72.2 Medizinische Bedeutung	486
72.3 Biosynthese der Antigene H und Lewis b (Le ^b)	487
72.4 Aus Antigen H werden die Antigene A und ALe ^b gebildet	488
72.5 Aus Antigen H werden auch die Antigene B und BLe ^b synthetisiert	489
72.6 Aus dem H-Precursor werden die Lewis a-Antigene Le ^a und Sialyl-Le ^a gebildet	489
72.7 Übersicht über die Verwandtschaft der AB0- und Lewis-Antigene	490
72.8 Die Blutgruppenmerkmale der Lacto- und Neo-Lacto-Serie im direkten Vergleich	491
72.9 Weblinks	493
73 Neo-Lactoserie	495
73.1 Weblinks	495
74 Globoside	497
74.1 Weblinks	497
75 Ganglioside	499
75.1 Weblinks	499
76 Vitamin-Stoffwechsel	501
76.1 Eigenschaften und biologische Bedeutung	501
77 Thiamin-Stoffwechsel	503
77.1 Allgemeines	505
77.2 Biosynthese / Herkunft	505
77.3 Biologische Funktionen	505
77.4 Pathobiochemie	506
77.5 Weblinks	506
78 Riboflavin-Stoffwechsel	507
78.1 Allgemeines	507
78.2 Biosynthese und Formen der Riboflavine	508
78.3 Biologische Funktionen	509
78.4 Funktionsweise (Aufnahme und Abgabe von Wasserstoff)	511
78.5 Pathobiochemie	512
78.6 Weblinks	512
79 Nicotinat- und Nicotinamid-Stoffwechsel	513
79.1 Allgemeines	513
79.2 Biosynthese aus Tryptophan-Abbauprodukten	514
79.3 Biosynthese aus Niacin/Nicotinamid	515
79.4 Biologische Funktionen	517
79.5 Pathobiochemie	522

79.6	Literatur	522
79.7	Weblinks	522
80	Pantothenat-Stoffwechsel	523
80.1	Allgemeines	523
80.2	Biosynthese / Herkunft	523
80.3	Biosynthese von 4'-Phosphopanthein und Coenzym A aus (R)-Pantothenat	524
80.4	Biologische Funktionen	525
80.5	Pathobiochemie	526
80.6	Weblinks	526
81	Pyridoxalphosphat-Stoffwechsel	527
81.1	Allgemeines	527
81.2	Biosynthese / Herkunft	527
81.3	Aktivierung der B6-Vitamine (Recycling von Pyridoxalphosphat)	528
81.4	Biologische Funktionen	529
81.5	Funktionsweise (Reaktionen mit Aminosäuren)	531
81.6	Pathobiochemie	531
81.7	Weblinks	531
82	Biotin-Stoffwechsel	533
82.1	Biosynthese / Herkunft	533
82.2	Biologische Funktionen	533
82.3	Abspaltung und Einbau von Biotin	535
82.4	Pathobiochemie	535
82.5	Weblinks	535
83	Folat-Stoffwechsel	537
83.1	Allgemeines	537
83.2	Übersicht	537
83.3	Einzelreaktionen	538
83.4	Biosynthese und Chemie	540
83.5	Biologische Funktionen	540
83.6	Pathobiochemie	541
83.7	Pharmakologie	541
83.8	Literatur	542
83.9	Weblinks	542
84	Cobalamin-Stoffwechsel	543
84.1	Biosynthese / Herkunft	544
84.2	Chemische Formen	544
84.3	Biologische Funktionen	544
84.4	Stoffwechselwege im Detail	545
84.5	Pathobiochemie	546
84.6	Pharmakologie und Toxikologie	547
84.7	Literatur	547
84.8	Weblinks	548

85 Ascorbat-Stoffwechsel	549
85.1 Biosynthese / Herkunft	549
85.2 Biochemische Funktionen und physiologische Bedeutung	549
85.3 Recycling von Ascorbinsäure	551
85.4 Pathobiochemie	552
85.5 Weblinks	552
86 Retinol-Stoffwechsel	553
86.1 Allgemeines	553
86.2 Provitamin A (β -Caroten) und Vitamin A1 (Retinol)	553
86.3 Bildung von all-trans-Retinoat aus all-trans-Retinal	554
86.4 all-trans- und 11-cis-Retinal - die Schlüsselmoleküle des Sehvorgangs	555
86.5 Bildung von 11-cis-Retinol aus 11-cis-Retinal	556
86.6 Pathobiochemie	557
86.7 Pharmakologie	557
86.8 Weblinks	557
87 Vitamin K-Stoffwechsel	559
87.1 Der Vitamin K-Zyklus	560
87.2 Allgemeines	561
87.3 Klinischer Bezug	562
87.4 Literatur	562
87.5 Weblinks	562
88 Ubichinon-Stoffwechsel	563
88.1 Allgemeines	563
88.2 Biosynthese von Ubichinon (Coenzym Q)	564
88.3 Biologische Funktionen	566
88.4 Weblinks	567
89 Biopterin-Stoffwechsel	569
89.1 Allgemeines	569
89.2 Biosynthese von Biopterin aus GTP	571
89.3 Funktionsweise des Dihydrobiopterin/Tetrahydrobiopterin-Systems	572
89.4 Biosynthese von Molybdopterin	573
89.5 Literatur	574
89.6 Weblinks	574
90 Liponsäure-Stoffwechsel	575
90.1 Allgemeines	575
90.2 Liponsäure wird unter Einbau von Schwefel aus der Fettsäure Oktanat gebildet	575
90.3 Weblinks	576
91 Eisen	577
91.1 Allgemeines	577
91.2 Funktion	578
91.3 Eisenstoffwechsel	583
91.4 Pathobiochemie	584
91.5 Weblinks	584

92 Iodid	585
92.1 Vorkommen	585
92.2 Pathobiochemie	586
93 Zink	587
93.1 Vorkommen	588
93.2 Pathobiochemie	589
94 Kupfer	591
94.1 Vorkommen	592
94.2 Pathobiochemie	593
95 Selen	595
95.1 Vorkommen	595
95.2 Pathobiochemie	596
95.3 Literatur	596
96 Mangan	597
96.1 Vorkommen	598
97 Kobalt	601
97.1 Vorkommen	602
98 Molybdän	605
98.1 Vorkommen	606
98.2 Literatur	607
99 Magnesium	609
99.1 Allgemeines	609
99.2 Vorkommen	610
100 Kalzium	613
100.1 Allgemeines	615
100.2 Vorkommen und biologische Funktionen	615
100.3 Kalzium-Stoffwechsel	615
100.4 Pathobiochemie	616
101 Schwefel	619
101.1 Allgemeines	620
101.2 Bindung und Weitergabe von Sulfat	622
101.3 PAPS dient als Sulfatgruppen-Lieferant	623
101.4 Literatur	623
101.5 Weblinks	623
102 Biotransformation	625
102.1 Allgemeines	625
102.2 Phase I (Umwandlungsreaktionen)	625
102.3 Phase II (Konjugationsreaktionen)	628
102.4 Pathobiochemie	630

102.5Pharmakologie	630
102.6Weblinks	630
103Hämoglobin	631
103.1Allgemeines	632
103.2Aufbau	633
103.3Funktionen	633
103.4Kooperativität und Sauerstoffbindungskurve	633
103.5Modulation des Sauerstoffbindungskurve	634
103.6Strukturell verwandte Proteine	634
103.7Pathobiochemie und Labormedizin	634
103.8Weblinks	635
104Übungsfragen	637
105Literatur und Weblinks	659
105.1Weblinks	659
105.2Literatur	660
106Autoren, Quellen und Bildnachweise	663
106.1Autoren und Bildnachweise	663
106.2Quellen	663
107Autoren	665
Abbildungsverzeichnis	669
108Licenses	793
108.1GNU GENERAL PUBLIC LICENSE	793
108.2GNU Free Documentation License	794
108.3GNU Lesser General Public License	795

1 Vorwort

Dieses Buch ist all jenen gewidmet, die sich mit der Biochemie des menschlichen Körpers näher beschäftigen möchten. Dem Leser möge das Buch als „Reiseführer“ dienen, um sich im ebenso faszinierenden wie verworrenen Labyrinth der Stoffwechselwege zurecht zu finden.

Die Reihenfolge der Kapitel auf der Startseite ist angelehnt an die Übersicht der KEGG Pathway Database¹. Anhand einer Übersichtsseite² kann man sich weiterhin die wichtigsten Verknüpfungspunkte der verschiedenen Wege klar machen. Anders als ein herkömmliches Lehrbuch bietet ein E-Book die Möglichkeit, die Vernetzung der Stoffwechselwege durch Querverweise (Links) so nachzubilden, dass man sich relativ mühelos durch das Netzwerk der metabolischen Pfade klicken kann. So kann der Leser die Zusammenhänge der verschiedenen Wege bequem im Detail explorieren, z.B. das Woher und Wohin der C1-Reste (Folatstoffwechsel) oder wo überall eine bestimmte Aminosäure eine Rolle spielt.

Die graphische Darstellung der einzelnen Wege erfolgt in einer weitgehend standardisierten Tabellen-Form, die einen Überblick geben und möglichst viele Informationen zusammenfassen soll. Man findet hier Angaben zu den Substraten und Reaktionspartnern, die umgesetzt werden, zu den beteiligten Cofaktoren, zu den die Reaktionen katalysierenden Enzymen inklusive ihrer Regulationsmöglichkeiten und assoziierten Erkrankungen (Enzymdefekte). Um das, was in den Stoffwechselwegen passiert, auch intuitiv begreifbarer zu machen sind neben den Hauptsubstraten auch wichtige Reaktionspartner farblich markiert, so z.B. die energiereichen Phosphate und Reduktionsäquivalente, die beide eine Form der Energiewährung in der Zelle darstellen. Weiterhin das energiearme Endprodukt sämtlicher Abbauwege Kohlendioxid bzw. Bicarbonat, das größtenteils abgeatmet wird oder wie andere C1-Reste dazu genutzt werden kann, um bestimmte Moleküle mit einzelnen Kohlenstoffatomen auszustatten. Und letztlich der Stickstoff, der z.B. im Aminosäuren- und Nukleotidstoffwechsel eine bedeutende Rolle spielt. Auch die Stellschrauben der Substratflüsse, die „Schlüsselenzyme“ sind derart hervorgehoben.

Die Begleittexte werden ergänzt durch Bezüge zu den klinischen Fächern (Pathologie, Pharmakologie/Toxikologie, Labordiagnostik u.a.), um auch hier das Verständnis der Zusammenhänge zu erleichtern. Die hereditären Stoffwechseldefekte (*inborn errors of metabolism*), mit denen jeder Arzt früher oder später in Berührung kommt, werden ausführlich in eigenen Kapiteln beleuchtet.

Ein großer Dank gilt Benutzer:NEUROtiker³ für das Zeichnen der zahllosen chemischen Formeln.

1 <http://www.genome.jp/kegg/pathway.html>

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Stoffwechsel


3 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:NEUROtiker>

Und zu guter Letzt: **Die Autoren freuen sich über Kritik, Anregungen und Verbesserungsvorschläge⁴!**

⁴ https://de.wikibooks.org/wiki/Diskussion:Biochemie_und_Pathobiochemie#Kritik,_Anregungen_und_Verbesserungsvorschl%C3%A4ge

2 Die Bausteine des Lebens

2.1 Die Zusammensetzung des Körpers aus den Elementen

Das  [Periodensystem](#) mit den für das Leben bedeutsamen Substanzen.

H																	He	
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne	
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar	
K	Ca	Sc		Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y		Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	*	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac	**	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg							
			*	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	
			**	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr	
Grundelemente		Mengenelemente			Essentielle Spurenelemente				Sonstige Spurenelemente									

2.1.1 Die Grundelemente

Von der Antike bis weit ins Mittelalter nahm man an, dass der Körper aus den vier Elementen Erde, Wasser, Luft und Feuer besteht. Heute wissen wir, dass sich alle Lebewesen überwiegend aus den vier Elementen Sauerstoff (**Oxygenium**), Kohlenstoff (**Carbonium**), Wasserstoff (**Hydrogenium**) und Stickstoff (**Nitrogenium**) bzw. ihrer Verbindungen zusammensetzen. Diese Nichtmetalle bilden zusammen bereits etwa 95 % unseres Körpergewichts. Die vier Hauptgruppenelemente wurden von der Natur offensichtlich deswegen bevorzugt, weil sie stabile kovalente Bindungen und eine niedrige Masse bieten.

Sauerstoff (63 %) und Wasserstoff (10 %) liegen überwiegend in der Verbindung Wasser (H_2O) vor, aus dem wir zu 2/3 bis 3/4 bestehen. Während wir das Wasser als äußeren Lebensraum vor etwa 400 Millionen Jahren verlassen haben, bevorzugten unsere Zellen nach wie vor ein wässriges Milieu für ihre Lebensäußerungen, weswegen sich Landbewohner das Wasser sozusagen mitgenommen haben. Wasser ist aufgrund seiner besonderen chemisch-physikalischen Eigenschaften als Trägerlösung sämtlicher biochemischer Reaktionen und als Transportmedium innerhalb und außerhalb der Zelle essentiell.

Zusammensetzung des menschlichen Körpers.

Bezogen auf 70 kg Körpergewicht.

Aus Flindt 1995, nach Heidermanns 1957, Kleiber 1967.

Element	Gew-% ca.	Masse ca.
Sauerstoff (O)	63	44 kg
Kohlenstoff (C)	20	14 kg
Wasserstoff (H)	10	7 kg
Stickstoff (N)	3	2,1 kg
Kalzium (Ca)	1,5	1 kg
Phosphor (P)	1	0,7 kg
Kalium (K)	0,25	170 g
Schwefel (S)	0,2	140 g
Chlor (Cl)	0,1	70 g
Natrium (Na)	0,1	70 g
Magnesium (Mg)	0,04	30 g
Eisen (Fe)	0,004	3 g
Kupfer (Cu)	0,0005	300 mg
Mangan (Mn)	0,0002	100 mg
Iod (I)	0,00004	30 mg

So besitzt Wasser z.B. eine hohe Wärmekapazität, kann gut Protonen abgeben und aufnehmen und ist polar (Dipol), es besitzt eine optimale Viskosität und Oberflächenspannung sowie einen hohen Siede- und niedrigen Gefrierpunkt. Auch für die Physiologie (Wärme-

regulation) und Ökologie (Dichteanomalie des Wassers) sind die besonderen Eigenschaften des Wasser bedeutsam, so dass die Existenz von Leben ohne die Existenz von Wasser schwer vorstellbar erscheint.

Sauerstoff (2 mögliche Bindungen) und besonders Wasserstoff (1 Bindung) kommt weiterhin in den meisten organischen Molekülen vor. Beide sind auch an der zellulären Atmung beteiligt. Ein Wasserstoffatom besteht aus einem Proton (H^+) und einem Elektron (e^-), daher werden Wasserstoffübertragungen auch zur Elektronenübertragung genutzt, um z.B. chemische Energie zu transferieren.

Stickstoff (3 Bindungen) findet sich besonders in Aminosäuren, den Bausteinen der Proteine und in Purinen und Pyrimidinen, den Bausteinen der DNA und RNA.

Kohlenstoff bildet das „Skelett“ aller organischen Moleküle. Seine Fähigkeit, gleichzeitig 4 Bindungen eingehen zu können (4 Außenelektronen), ist die Grundlage für die unglaubliche Vielfalt an einfachen und komplexen organischen Molekülen, die die Natur hervorbringt. Die freien „Ärmchen“ der Kohlenstoffgerüste werden im einfachsten Falle von Wasserstoff besetzt, weswegen man es sich bei den Strukturformeln meist spart, sie einzuzeichnen. Derartige Kohlenwasserstoffe sind unpolar und deswegen wasserabweisend (hydrophob). Durch Modifikation mit anderen Atomen, die sog. funktionelle Gruppen bilden (z.B. basische Aminogruppen ($-NH_2$ bzw. $-NH_3^+$) oder saure Carboxylgruppen ($-COOH$ bzw. $-COO^-$)) sowie das Einfügen von Doppelbindungen und anderes mehr gewinnen die Moleküle ihre Vielfalt an charakteristischen chemischen Eigenschaften und Interaktionsmöglichkeiten.

2.1.2 Die Mengenelemente

Neben den 4 Grundelementen dominieren die 7 Mengenelemente das molekulare Leben, die ebenfalls zu den Hauptgruppenelementen gehören. Es handelt sich um die Alkalimetalle Natrium (Na) und Kalium (K), die Erdalkalimetalle Magnesium (Mg) und Kalzium (Ca), die Nichtmetalle Phosphor (P) und Schwefel (S) und das Halogen Chlor (Cl). Die Metalle geben ihre ein oder zwei äußeren Elektronen leicht ab, Halogene füllen sich die Lücke in der äußersten Elektronen-Schale gerne auf (Oktettregel). Daher liegen diese Elemente im wässrigen Milieu des Körpers meist in Form von Ionen (geladene Teilchen, Elektrolyte) vor: Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} und Cl^- . Diese Ionen spielen eine große Rolle bei der Regulation des osmotischen Drucks und des Wasserhaushalts (bes. Natrium), für elektrische Aktivitäten (Ruhepotential und Aktionspotentiale an Muskel- und Nervenzellen, bes. Kalium und Natrium) und Transportvorgänge an Zellmembranen (Na^+/K^+ -Pumpe, Na^+ /Glucose-Symporter u.a.) sowie als sekundärer Botenstoff in der Zelle (Kalzium z.B. in Muskelzellen) und Cofaktor der Blutgerinnung (Kalzium). Chlor findet sich auch im Magen in Form von Salzsäure ($HCl = H^+ + Cl^-$). Phosphor und Schwefel findet man häufig in Form der Säureanionen Phosphat (HPO_4^{2-}) und Sulfat (SO_4^{2-}).

Kalzium bildet zusammen mit Phosphat in Form von Kalzium-Hydroxylapatit ($Ca_5(PO_4)_3(OH)$) den (extrazellulär abgelagerten) mineralischen Anteil des Knochens und der Zähne, was sich auch entsprechend in den Gewichtsprozenten eines Wirbeltiers (siehe Tabelle) niederschlägt. Phosphat findet sich weiterhin in vielen organischen Molekülen. Beispiele sind die Nukleotide wie z.B. Adenosintriphosphat (ATP), die für den Energiestoffwechsel wichtig sind (energiereiche Phosphorsäureanhydridbindungen) und aus denen die Nukleinsäuren (DNA und RNA) bestehen und die Phospholipide, die die Zellmembranen aufbauen (der

polare hydrophile Phosphatkopf weist zur wässrigen Phase). Phosphate sind auch an der Regulation des Säure-Basen-Haushalts beteiligt (Phosphatpuffer).

Schwefel findet man z.B. in den Aminosäuren Cystein und Methionin, in den Vitaminen Thiamin (B1) und Biotin sowie in den Glycosaminoglycanen Keratansulfat, Chondroitinsulfat (Knorpel, Haare, Nägel) und Heparansulfat (gerinnungsaktiv). Weiterhin findet man sog. Eisen-Schwefel-Zentren in den Proteinkomplexen der Atmungskette.

2.1.3 Die Spurenelemente

Spurenelemente sind wie der Name schon sagt nur in Spuren im Körper vorhanden, trotzdem sind zumindest die essentiellen Spurenelemente lebensnotwendig. Viele davon gehören zu den Nebengruppenelementen bzw. Übergangsmetallen. Man findet sie vielfach als funktionstragende Elemente in Enzymen. Daneben sind sie wichtig für weitere Funktionen: Eisen ist z.B. das Zentralion des Häm-Moleküls, das man in verschiedenen Enzymen (z.B. Cytochrom P₄₅₀) findet, aber auch als das Sauerstoff-Bindungsmolekül im Hämoglobin und Myoglobin. Jod ist ein Bestandteil der Schilddrüsenhormone. Zink stabilisiert die Speicherform des Insulins.

2.2 Die Biomoleküle

Aus den oben beschriebenen Elementen rekrutieren sich neben einfachen anorganischen Verbindungen wie Wasser, Hydrogencarbonat und Kalziumphosphat (Kalzium-Hydroxylapatit) die organischen Moleküle aus denen alle Lebewesen aufgebaut sind. Vier große Gruppen nehmen hier eine besondere Stellung ein:

1. Proteine: Alle Proteine sind aus einem Pool von etwa 20 Aminosäuren aufgebaut. Mit etwa 18 % haben Sie den größten Anteil an einer menschlichen Zelle direkt nach dem Wasser. Proteine erfüllen strukturelle Funktionen, etwa im Bindegewebe, in den Muskeln oder beim Zytoskelett. Außerdem sind sie in Form von Enzymen und Transportproteinen maßgeblich am Stoffwechsel und Transportprozessen beteiligt. Einige Aminosäuren und ihre Derivate erfüllen weitere Funktionen, z.B. als Signalmoleküle (Bsp.: Die Aminosäuren Glycin, Glutamat, Aspartat, die Schilddrüsenhormone L-Thyroxin und Trijodthyronin sowie die biogenen Amine Histamin und Serotonin).
2. Lipide (Fette): Sie stellen durchschnittlich 5 % der Zellmasse und dienen einerseits zur Speicherung von Energie in Form der Di- und Triglyceriden in Fettzellen, andererseits bilden sie das Gerüst der Membranen, die sich in Zellen und um Zellen herum befinden, und ermöglichen so eine Kompartimentierung (Gliederung in chemische Reaktionsräume). Ferner gehören einige der Botenstoffe im Körper zur Gruppe der Lipide.
3. Kohlenhydrate (Zucker): Ungefähr 2 % des Gewichts einer menschlichen Zelle fallen auf diese Stoffgruppe. Sie sind die primäre Energiequelle für den Körper, allen voran Glucose. Zur schnellen Verfügbarkeit werden auch sie in Energiespeichern in Form von Glykogen eingelagert, diese Speicher sind jedoch recht begrenzt. Weiterhin finden sich Kohlenhydrate als „Ketten“ oder „Bäume“ an Proteine gehaftet, dadurch ergänzen sie deren funktionelles Spektrum, vor allem im extrazellulären Raum und spielen eine Rolle bei der Zell-Zell-Interaktion.

4. Nukleinsäuren: Die wohl wichtigste Aufgabe von Nukleinsäuren besteht in der Speicherung und Weitergabe der Erbinformation, vermittelt durch die DNA. Daneben spielen sie – in Form verschiedener Klassen von RNA – auch eine essentielle Rolle in der Umsetzung dieser Information in den Aminosäuren-Code der Proteine. In menschlichen Zellen sind sie zu durchschnittlich 1,5 % der Masse vertreten.

Mit Ausnahme der Lipide liegen alle diese Stoffgruppen als Polymere vor oder können zu solchen verknüpft werden. Die Natur erreicht dadurch, dass aus wenigen, einfachen, monomeren Bausteinen durch Kombination eine riesige Anzahl komplexer Moleküle aufgebaut werden kann, die an die jeweiligen Anforderungen angepasst sind.

Monomere	Polymere
Aminosäuren	Oligopeptide und Proteine (Eiweiße)
Monosaccharide (z.B. Glucose, Fruktose, Galaktose)	Disaccharide (z.B. Saccharose, Lactose) und Polysaccharide (z.B. Stärke, Glycogen, Heteroglycane).
Purin- und Pyrimidin-Nukleotide	Nukleinsäuren (z.B. Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Ribonukleinsäure (RNA))

Diese Mono- und Polymere haben charakteristische Eigenschaften:

- Polarität – Sowohl die Monomere als auch die Polymere sind meist nicht symmetrisch, sondern haben zwei verschiedene Enden. Proteine haben ein N-terminales und ein C-terminales Ende, Kohlenhydrate haben oft ein reduzierendes und ein nicht-reduzierendes Ende, Nukleinsäuren haben pro Einzelstrang ein 3'-OH- und ein 5'-OH-Ende.
- Informationsgehalt – Proteine/Peptide/Aminosäuren, Kohlenhydrate, Lipide u.a. Moleküle können Informationen tragen, die in Form der 3-dimensionalen Struktur kodiert ist. Die Decodierung erfolgt durch ein Molekül, das zu dieser Struktur komplementär aufgebaut ist. So erkennt z.B. der Insulinrezeptor spezifisch das Insulin-Peptid, ein Immunglobulin (Antikörper) erkennt spezifisch sein Antigen (z.B. ein Virus) und ein Enzym erkennt spezifisch die Substrate, die es umsetzt. In der DNA und RNA werden Informationen hingegen in einer abstrakten oder „digitalen“ Form verschlüsselt. So wird z.B. die Information für die Aminosäuresequenz eines Proteins auf der DNA – ein sog. Gen – in Form eines 4-Buchstaben-Codes abgelegt, wobei jede Aminosäure von 3 Buchstaben, d.h. einem Basentriplett, kodiert wird.

Neben den beschriebenen vier großen Gruppen kommen noch weitere chemische Verbindungen im Körper vor, wie anorganische Ionen (z.B. Phosphat oder Hydrogencarbonat), sowie eine Vielzahl organischer Verbindungen (z.B. Harnstoff, viele Vitamine), die sich nicht in eine dieser Gruppen einteilen lassen. Sie machen zusammen etwa 3,5 % der Masse einer Zelle aus.

2.3 Weblinks

- KEGG - Compounds with Biological Roles¹

¹ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_htext?br08001.keg

3 Energetik chemischer Reaktionen

3.1 Einführung

Im folgenden Abschnitt geht es um einige Grundprinzipien, die dem Ablauf chemischer Reaktionen zugrundeliegen. Auch wenn man die Formeln anfangs vielleicht nicht ganz versteht, so kann man sich doch vielleicht mit Hilfe der Alltagserfahrung eine Vorstellung davon machen, was passiert, wenn eine Zelle große Moleküle in kleinere zerlegt oder umgekehrt große aus kleinen aufbaut und wann sie dabei Energie gewinnt oder aufbieten muss.

Wenn beispielsweise Holz im Kamin verbrennt und der Umgebung Wärme spendet, dann passiert dabei folgendes: Die im Brennholz enthaltenen großen Zellulose-Moleküle werden bei der Reaktion mit Sauerstoff in eine viel größere Anzahl einfacher energieärmerer Bausteine (Kohlendioxid, Wasser) zerlegt und die dabei frei werdende Energie wird in Form von Wärme an die Umgebung abgegeben. Dass dieser Prozess freiwillig abläuft, und zwar hier nur in eine bestimmte Richtung, hat einen bestimmten Grund: Das Holz strebt wie alle Systeme einen energiearmen Zustand an. Dafür muss es Energie z.B. in Form von Wärme an die Umgebung abgeben. Diese Energie steckt z.B. in den chemischen Bindungen der komplexeren Moleküle wie der Zellulose. Sie steckt aber auch in der „Ordnung“ der Struktur. Dass Systeme zur Unordnung neigen und nur unter Einsatz von Energie zu beherrschen sind kennt jeder, der einen Haushalt führt oder einen Garten pflegt. Dass insgesamt trotzdem soviel Ordnung auf unserem Planeten zu finden ist verdanken wir primär der Sonne, die uns ständig Energie in Form von Licht und Wärme zuführt. Die Lichtenergie wird vor allem von grünen Pflanzen in chemische Energie umgewandelt, in Form von Glucose, Zellulose u.a. energiereichen Moleküle gespeichert und über die Nahrungskreisläufe weiterverteilt.

3.2 Thermodynamik

3.2.1 Hauptsätze

Die zwei Hauptsätze der Thermodynamik lauten:

1. Hauptsatz: Die gesamte Energie in einem System und seiner Umgebung bleibt konstant.
2. Hauptsatz: Bei spontan ablaufenden Vorgängen kann die Entropie (die „Unordnung“) eines Systems und seiner Umgebung nie kleiner werden.

3.2.2 Reaktionsenthalpie H

Angenommen wird eine Reaktion der Form $A + B \rightarrow C + D$ (A und B reagieren miteinander zu C und D).

A und B sind hier die Edukte, C und D die Produkte. Die Reaktion kann prinzipiell in beide Richtungen ablaufen, Hin- und Rückreaktionen laufen gleichzeitig ab.

Die Änderung der inneren Energie, der sog. Reaktionsenthalpie ΔH zwischen Produkten und Edukten einer Reaktion entspricht unter isobaren und isothermen Bedingungen der Summe aus der Reaktionswärme und der geleisteten Arbeit. Die Arbeit ist hier vernachlässigbar, so dass wir die Änderung der Reaktionsenthalpie ΔH mit der **Reaktionswärme** gleichsetzen können.

- Ist $\Delta H < 0$, dann ist die Reaktion exotherm, gibt also Energie in Form von Wärme an die Umgebung ab.
- Ist $\Delta H > 0$, so ist die Reaktion endotherm, d.h. sie nimmt Energie in Form von Wärme aus der Umgebung auf.

3.2.3 Reaktionsentropie S

Auch die Entropie ist eine Form der Energie in einem System. Die Entropie ist ein Maß für die **Unordnung** eines Systems. Mit wachsender Unordnung wächst die Entropie und die Energie nimmt ab. Umgekehrt muss Energie aufgewendet werden, um in einem System Ordnung zu erzeugen und die Entropie zu vermindern.

3.2.4 Gibbs freie Energie

Für Gibbs freie Energie (= freie Reaktionsenthalpie) gilt: $\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$

- Ist $\Delta G < 0$, so ist die Reaktion exergon, d.h. sie kann Arbeit leisten und sie läuft freiwillig ab.
- Ist $\Delta G > 0$, so ist die Reaktion endergon und sie läuft nur dann ab, wenn Arbeit investiert wird.

ΔG ist ein Maß für die Änderung der Gesamtenergie im System und damit für die **Triebkraft der Reaktion**. Die Triebkraft nimmt zu (d.h. ΔG ist umso negativer), je positiver die Entropieänderung ΔS und je negativer die Reaktionsenthalpie ΔH . D.h. in einfachen Worten: Eine Reaktion läuft umso freiwilliger ab, je mehr dabei die Unordnung zunimmt und je mehr Wärmeenergie dabei frei wird. Mit zunehmender Temperatur T in Kelvin steigt der Einfluss der Entropieänderung ΔS .

3.3 Chemische Gleichgewichte

Wenn das chemische Gleichgewicht zwischen Edukten und Produkten erreicht ist, dann gilt: $\Delta G = 0$ und die Hinreaktion läuft genauso schnell ab wie die Rückreaktion. Die aktuelle Triebkraft ΔG hängt von den aktuellen Konzentrationen K der beteiligten Edukte und Produkte ab.

$$\Delta G = \Delta G_0 + R \cdot T \cdot \ln K \quad \text{mit } K = [C] \cdot [D] / [A] \cdot [B]$$

ΔG_0 ist die Energieänderung, die notwendig ist oder frei wird, wenn die Edukte vollständig in die Produkte überführt werden. Dieser Wert ist damit ein Maß für die **Lage des Gleichgewichts**. Ist ΔG_0 positiv, die Reaktion als endergon, so liegt das Gleichgewicht eher links bei den Edukten, ist ΔG_0 negativ, die Reaktion als exergon, so liegt das Gleichgewicht eher rechts bei den Produkten.

Für die Gleichgewichtslage mit $\Delta G = 0$ ergibt sich aus der Formel:

$$\Delta G_0 = - R \cdot T \cdot \ln K_{GW}$$

D.h. ΔG_0 ist temperaturabhängig und lässt sich aus den Konzentrationen der Reaktionspartner bestimmen, wenn sich das chemische Gleichgewicht eingestellt hat (R ist die allgemeine Gaskonstante).

3.4 Gekoppelte Reaktionen



Abb. 1 Wassermühle in Sythen.

Endergone Reaktionen (ΔG_0 positiv) laufen auch dann effektiv ab, wenn sie mit exergonen gekoppelt werden. Bsp.:

<h1>Reaktion 1</h1>		
<h1>Reaktion 2</h1>		
<h1>Gesamtreaktion:</h1>		

Das $\Delta G_{0 \text{ Ges}}$ der Gesamtreaktion ergibt sich aus der Summe von $\Delta G_{0 1}$ und $\Delta G_{0 2}$. In biologischen Systemen werden energetisch ungünstige Reaktionen (z.B. Biosynthesen) häufig mit der Hydrolyse von ATP ($\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$) gekoppelt, eine stark exergone Reaktion. Die Energie steckt dabei vorwiegend in der Phosphorsäureanhydrid-Bindung zwischen dem zweiten und dritten Phosphat-Rest des ATPs. Ein zweiter wichtiger Energiezwischenspeicher ist reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid(-phosphat), abgekürzt: $\text{NAD(P)H} + \text{H}^+$. Hier liegt die Energie in Form der Reduktionskraft vor, d.h. in der Fähigkeit energiereiche Elektronen zu übertragen. Während NADPH/H^+ , das z.B. im Pentosephosphatweg regeneriert wird, Biosynthesen antreiben kann, speist NADH/H^+ seine Elektronen überwiegend in die Atmungskette ein zur ATP-Gewinnung.

Im Körper kann so die Energie, die aus dem schrittweisen Abbau (Katabolismus) von Glucose, Aminosäuren und Fetten stammt und in Form von ATP und NADPH zwischengespeichert wurde, zur (endergonen) Biosynthese (Anabolismus) der verschiedensten Biomoleküle und anderer Prozesse (z.B. Transportvorgänge oder Bewegung) verwendet werden.

3.5 Fließgleichgewicht

Die vorgenannten Betrachtungen beziehen sich auf geschlossene Systeme, in denen sich nach einer gewissen Zeit ein stabiles Gleichgewicht einstellt.

Offene Systeme wie Lebewesen tauschen mit ihrer Umwelt jedoch ständig Energie und Stoffe aus. Dadurch kommt es bei den zahllosen chemischen Reaktionen im Körper praktisch nie zur Einstellung der Gleichgewichtslage, sondern die Edukte werden ständig in ihre Produkte umgewandelt. Dadurch bleiben auch die Intermediatkonzentrationen in einem gewissen Toleranzbereich weitgehend konstant.

Alle Lebewesen befinden sich mit ihrer Umgebung im Fließgleichgewicht, der sog. **Homöostase**. Sie sind auf ständige Energiezufuhr angewiesen, die auf unserem Planeten letztendlich von der Sonne stammt ($E = H \cdot \nu$) und von den Pflanzen mit Hilfe der Photosynthese und Carbonfixierung chemisch fixiert wird.

3.6 Weblinks

- Thermodynamics Review¹. The Medical Biochemistry Page.

¹ <http://themedicalbiochemistrypage.org/thermodynamics.html>

4 Enzyme

4.1 Allgemeines

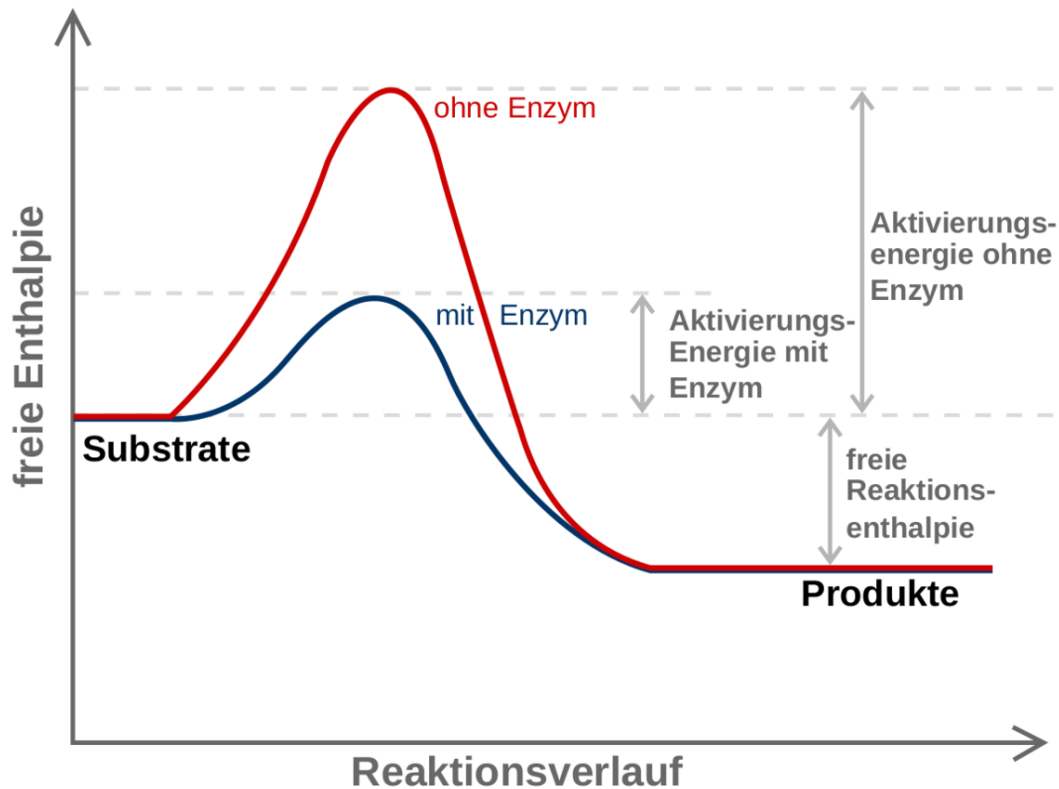


Abb. 2 Reaktionskinetik.

Enzyme katalysieren chemische Reaktionen, indem sie die Aktivierungsenergie herabsetzen. D.h. sie stabilisieren den energetisch ungünstigen Übergangszustand. Erst so können die chemischen Reaktionen auch bei Körpertemperatur in der notwendigen Geschwindigkeit ablaufen. Die endgültige Gleichgewichtslage bleibt davon jedoch unbeeinflusst, denn die hängt nur von der freien Reaktionsenthalpie (ΔG) ab.

Die katalysierte Reaktion kann prinzipiell in beide Richtungen ablaufen. Weitere Eigenschaften sind die meist hohe Substratspezifität (Schlüssel-Schloss-Prinzip) und Reaktionsspezifität der Enzyme.

Enzyme werden nach den Reaktionen, die sie katalysieren, klassifiziert:

1. **Oxidoreduktasen** katalysieren Redoxreaktionen.
2. **Transferasen** übertragen funktionelle Gruppen von einem Substrat auf ein anderes.
3. **Hydrolasen** spalten Bindungen unter Aufnahme von Wasser.
4. **Lyasen** (Synthasen) spalten komplexere Produkte zu bzw. bilden sie aus einfacheren Substraten ohne Spaltung von ATP.
5. **Isomerasen** katalysieren isomerische Umwandlungen.
6. **Ligasen** (Synthetasen) spalten komplexere Produkte zu bzw. bilden sie aus einfacheren Substraten mit Spaltung von ATP.

Manche Enzyme zeigen eine größere Bandbreite an katalysierten Reaktionen und können mehreren Enzymklassen zugeordnet werden.

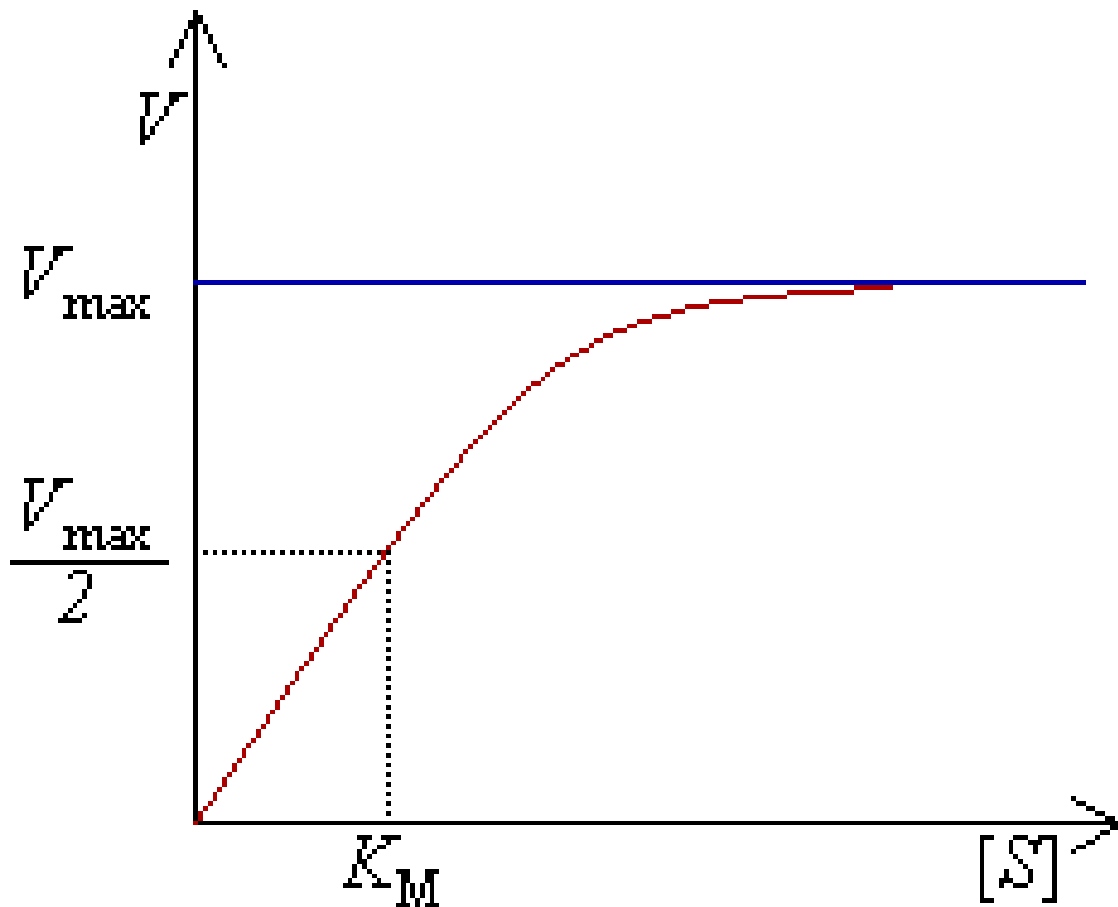
4.2 Mechanismen der enzymatischen Katalyse

- Säure-Basen-Katalyse
- Kovalente Katalyse
- Metallionen-Katalyse

4.3 Cofaktoren

- Metallionen
 - Magnesium (Mg) - Magnesium wird typischerweise von Kinasen genutzt (Mg-ATP als Substrat).
 - Eisen (Fe) - Häm-gebundenes Eisen ist an Elektronentransportvorgängen (Enzyme der mitochondrialen Atmungskette) sowie an verschiedenen Redoxreaktionen beteiligt (Cytochrom P450, Cyclooxygenase).
 - Kupfer (Cu) - Bestandteil der zytoplasmatischen Kupfer,Zink-Superoxiddismutase (SOD).
 - Zink (Zn) - Bestandteil der zytoplasmatischen Kupfer,Zink-Superoxiddismutase (SOD), der Carboanhydrase, der Carboxypeptidase, der alkalischen Phosphatase und von Steroidhormon-Rezeptoren.
 - Mangan (Mn) - Bestandteil der mitochondrialen Mangan-Superoxiddismutase (SOD)
- Organische Verbindungen wie z.B. Vitamine, Biopterin.

4.4 Michaelis-Menten-Kinetik

Abb. 3 K_M -Konstante.

Die Geschwindigkeit v des Substratumsatzes steigt zuerst linear mit der Substratkonzentration $[S]$ und flacht dann zunehmend ab, bis das Enzym gesättigt und die Maximalgeschwindigkeit v_{\max} erreicht ist. v_{\max} hängt dann nur noch von der Enzymkonzentration $[E]$ und der Wechselzahl des Enzyms k_{cat} ab. Die Substratkonzentration in mmol/l, bei der das Enzym mit halbmaximaler Geschwindigkeit läuft nennt man **Michaelis-Konstante K_m** . Je niedriger die K_m , desto effizienter arbeitet das Enzym. Graphisch ergibt sich eine hyperbolische Sättigungskurve.

$$\text{mit } V_{\max} = k_{\text{cat}} \times [E]$$

4.4.1 Lineweaver-Burk-Auftragung

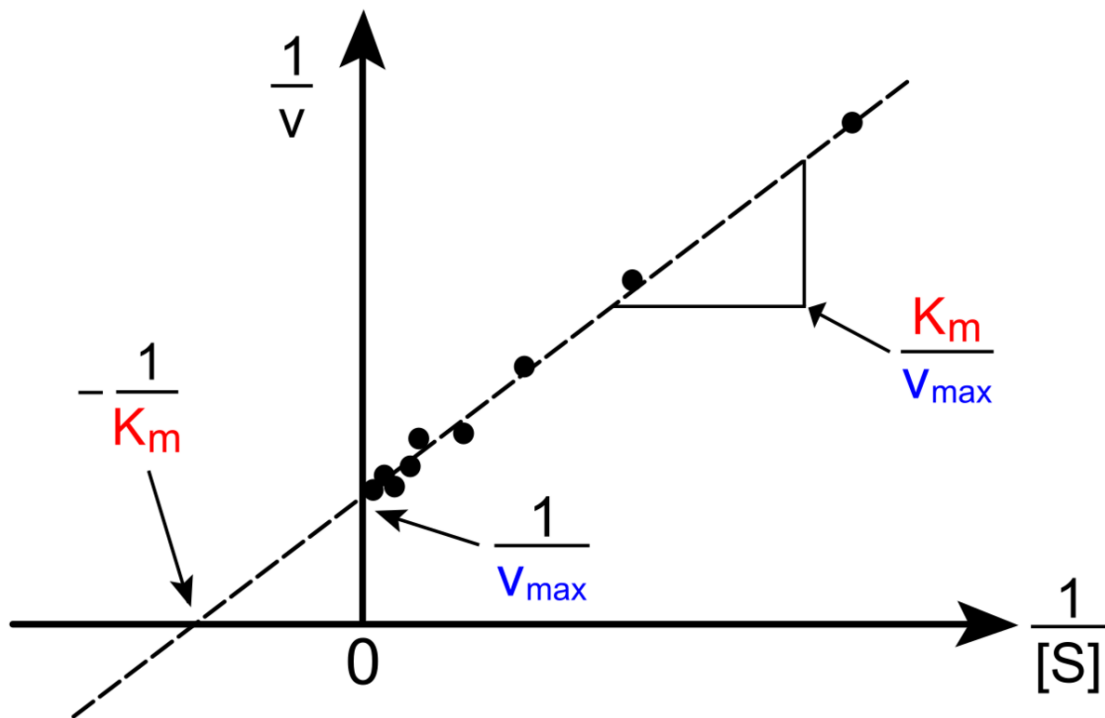


Abb. 4 Lineweaver-Burk-Diagramm

Die Konstanten der Michaelis-Menten-Kinetik können durch doppelt reziproke Auftragung von Reaktionsgeschwindigkeit $1/V$ und Substratkonzentration $1/[S]$ ermittelt werden. Diese Darstellung wird Lineweaver-Burke-Diagramm genannt und ergibt eine Gerade. v_{\max} kann aus dem y-Achsenabschnitt und K_m aus der Steigung der Geradengleichung berechnet oder aus dem x-Achsenabschnitt abgelesen werden.

$$\frac{1}{V} = \frac{K_m + [S]}{V_{\max} \times [S]} = \frac{K_m}{V_{\max}} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$

$y = \text{Steigung mal } x + \text{y-Achsenabschnitt}$

4.5 Kooperativität

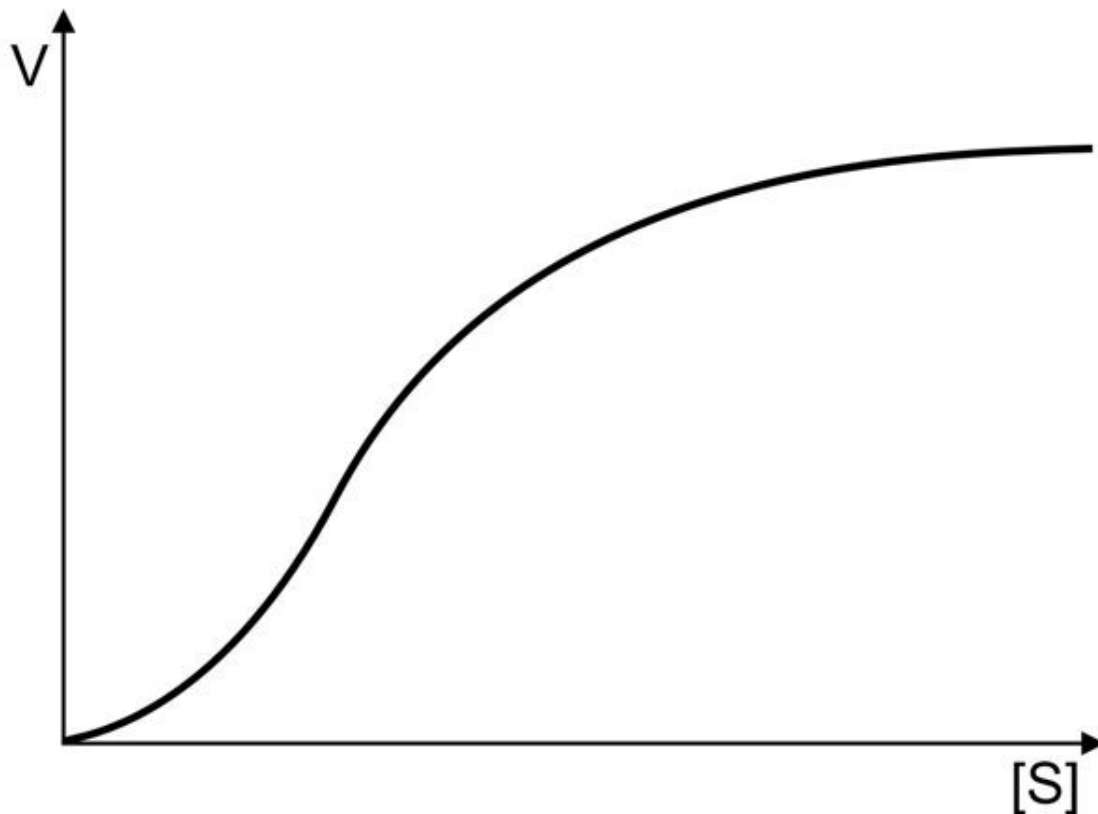


Abb. 5 Sigmoide Sättigungskurve.

Manche Enzyme zeigen eine **sigmoide Sättigungskurve**. Beschrieben wurde diese Kinetik erstmals beim Sauerstoffbindungsverhalten des Hämoglobins¹. Ein Hämoglobin-Molekül besteht aus 4 Untereinheiten. Hat eine dieser Untereinheiten Sauerstoff gebunden, so ändert sich die räumliche Konformation und die restlichen Untereinheiten binden Sauerstoff leichter. Bezogen auf ein Enzym mit mehreren Bindungsstellen heißt das, dass die Affinität eines Enzyms für ein Substrat im Falle einer positiven Kooperativität mit der Zahl der besetzten Substrat-Bindungsstellen zunimmt.

4.6 Allosterie

Ein allosterisch regulierbares Enzym besitzt zusätzlich zu der/den Substratbindungsstelle(n) weitere Bindungsstellen für andere Effektoren, die die Enzymaktivität modulieren können.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4moglobin

Ein Beispiel dafür ist die Phosphofruktokinase² (Glycolyse³), die durch den allosterischen Regulator Fructose-2,6-bisphosphat⁴ aktiviert wird.

Allosterische Liganden vom V-Typ senken die v_{\max} . Allosterische Liganden vom K-Typ beeinflussen die Substratkonzentration, bei der $1/2 v_{\max}$ erreicht wird, d.h. die K_m .

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_6-Phosphofruktokinase

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_beta-D-Fructose-2,6-bisphosphat

4.7 Enzyminhibition

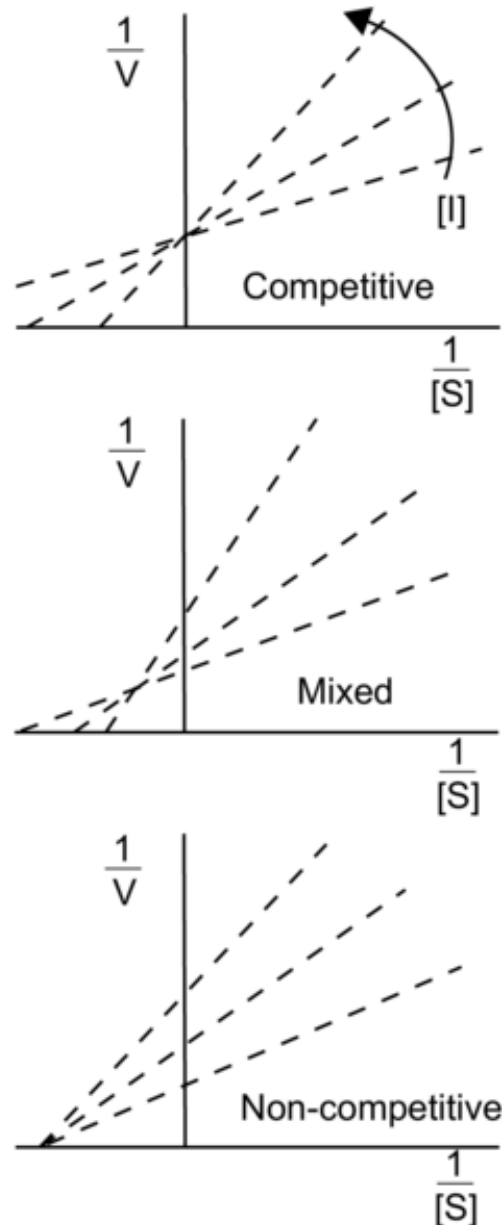


Abb. 6 Lineweaver-Burke-Auftragungen bei verschiedenen Inhibitionen

- **Kompetitive Hemmung** - Der dem Substrat strukturell ähnelnde Inhibitor konkurriert mit dem Substrat am aktiven Zentrum des Enzyms. Die Kinetik-Kurve wird nach rechts verschoben und die K_m wird größer. Eine höhere Substratkonzentration kann die Hemmung durchbrechen.
- **Nicht-kompetitive reversible Hemmung** - Der Inhibitor bindet außerhalb des aktiven Zentrums am Enzym oder am Enzym-Substrat-Komplex. Gesenkt wird v.a. die v_{max} .

- **Nicht-kompetitive irreversible Hemmung** - Der Inhibitor bindet irreversibel und blockiert das Enzym. Die Hemmung ist mit einer höheren Substratkonzentration nicht zu durchbrechen.
- **Suizidinhibitoren** - Suizidinhibitoren werden im aktiven Zentrum des Enzym umgesetzt, lösen sich dann aber nicht von diesem ab. Das Enzym ist dauerhaft blockiert.

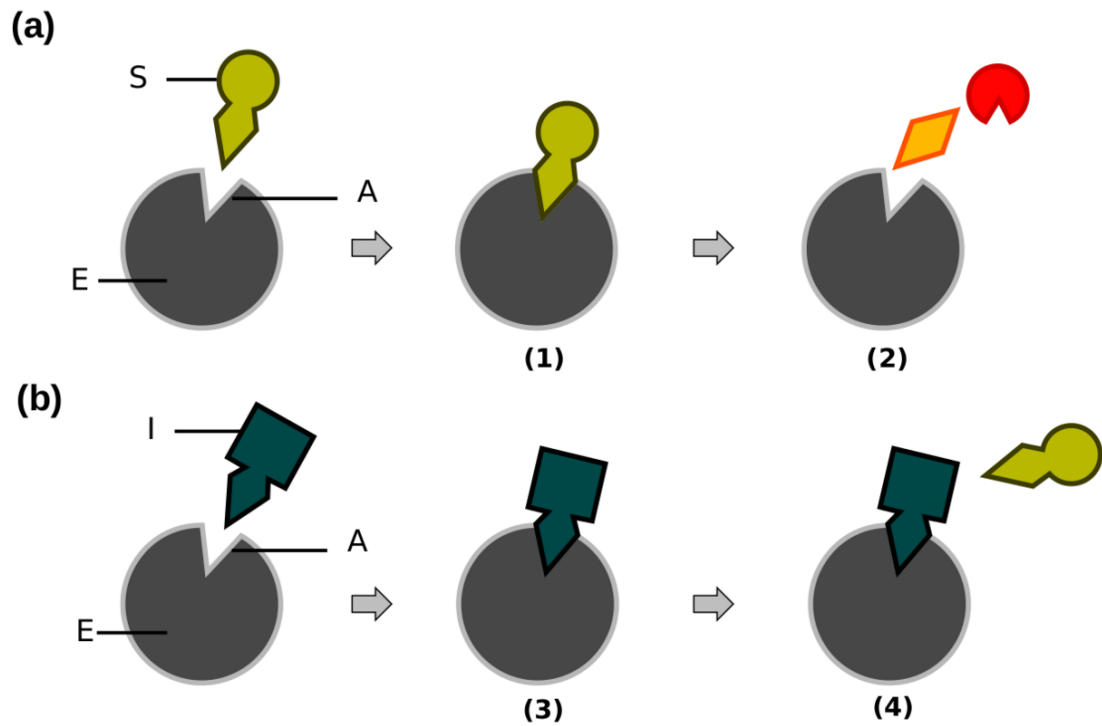
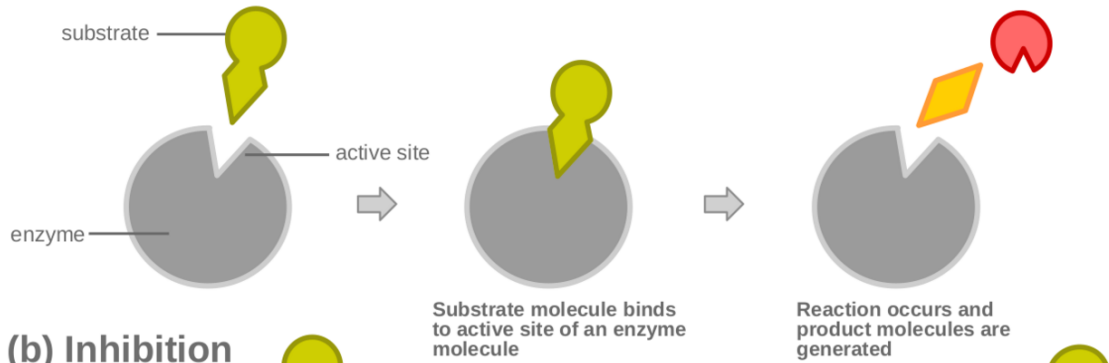


Abb. 7 a) normale Umsetzung b) kompetitive Hemmung

(a) Reaction



(b) Inhibition

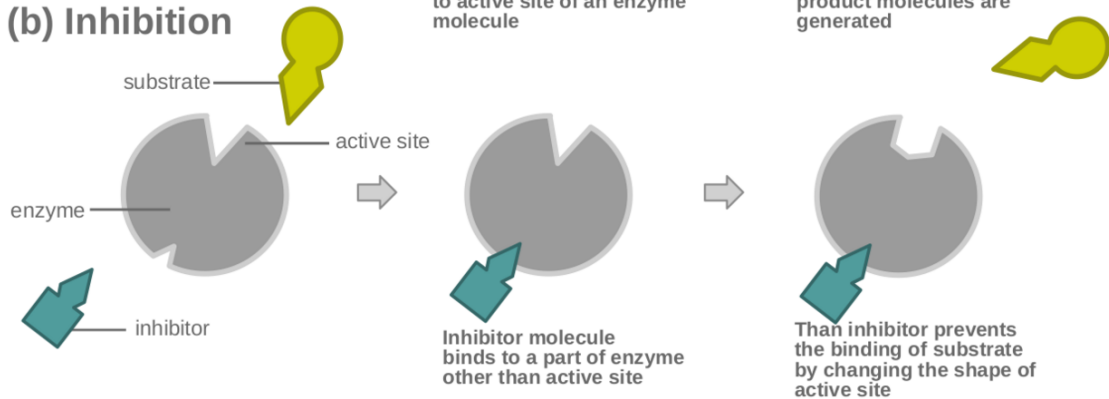


Abb. 8 a) normale Umsetzung b) nicht-kompetitive Hemmung

4.8 Weitere Einflüsse auf die Enzymaktivität

- **Temperatur** (Faustregel: Verdopplung der Geschwindigkeit bei einer Temperaturerhöhung um 10°C).
- **pH** - Enzyme haben bei einem bestimmten pH ihr Aktivitätsmaximum.
- **Redoxgleichgewicht** - Oxidations- und Reduktionsmittel können die Enzymaktivität beeinflussen.

4.9 Regulation im Organismus

Kurzfristig:

- Änderungen der **Substrat- und Produktkonzentrationen**
- **Allosterische Regulation** z.B. in Form einer Aktivierung durch die Edukte oder als Rückkopplungshemmung (Feedback-Hemmung) durch die Produkte. Oder durch eigens gebildete Zwischenprodukte.

Mittelfristig:

- **Interkonversion** - Reversible kovalente Modifikation. Bsp.: Phosphorylierung des Enzyms durch spezifische Kinasen und Dephosphorylierung durch spezifische Phosphatasen.
- **Lokalisation** des Enzyms und **Kompartimentierung** der Enzymaktivitäten.

- Regulation der **Halbwertszeit** der mRNA (Translation) oder des Proteins (Enzym-Abbau durch Ubiquitinierung).
- **Limitierte Proteolyse** - Aktivierung durch Abspaltung von bestimmten Peptidstücken am Pro-Enzym (Zymogen). Bsp.: Das Pankreasenzym Trypsinogen wird erst im Darm durch die Enteropeptidase in das aktive eiweißspaltende Trypsin umgewandelt.

Längerfristig:

- Regulation auf Ebene der DNA (**Genexpression**) - Repression oder Induktion der Enzyme durch Transkriptionsfaktoren.

Da Stoffwechselwege meist in Form von längeren Reaktionsketten, -kaskaden oder -zyklen organisiert sind können komplexe Stoffwechselprozesse effektiv über einzelnen Enzyme gesteuert werden, die häufig am Anfang des Stoffwechselwegs liegen und die Kaskade starten. Diese „Schrittmacherenzyme“ werden meist allosterisch oder durch Interkonversion reguliert.

5 Kohlenhydratstoffwechsel

5.1 Bedeutung der Kohlenhydrate im Organismus

- Wichtigster schnellverfügbare Energielieferant, insbesondere für Glucose-abhängige Organe wie das Gehirn.
- Homopolysaccharide dienen Pflanzen (Stärke) und Tieren (Glycogen) als mittelfristige Energiereserve.
- Oligosaccharide sind ein wichtiger Bestandteil von Glycoproteinen und wichtig als Erkennungsstrukturen für den intrazellulären Transport (Protein-Targeting) und auf der Zelloberfläche (Bsp.: ABO-Antigene).
- Wichtiger Bestandteil der Heteropolysaccharide, die eine hohe Wasserbindungsfähigkeit aufweisen (OH-Gruppen) und die die Interzellulärsubstanz aufbauen.

5.2 Stellung des Kohlenhydratstoffwechsels im Gesamtstoffwechsel

Die Glycolyse und der Citratzyklus bilden das Rückgrat des gesamten Stoffwechsels. Die Verbindungen zu den anderen Stoffwechselwegen werden in den einzelnen Kapiteln näher beleuchtet und sind zusammengefasst im Kapitel Glycolyse¹ aufgeführt. Eine Übersicht über die verschiedenen Monosaccharide, die im Stoffwechsel eine Rolle spielen findet man hier².

5.3 Die Leber ist das Zentrum des Kohlenhydratstoffwechsels

Die Leber ist das wichtigste Zentrum des Glucosestoffwechsels und als „Nährstoff-Puffer“ zwischen Darm (Glucoseaufnahme nach dem Essen) und restlichen Kreislauf geschaltet. Die Leber speichert Glucose in Form von Glycogen und gibt die Glucose bei Bedarf wieder ab. Weiterhin ist sie zur Gluconeogenese fähig, d.h. zur Neubildung von Glucose z.B. aus Aminosäuren oder Lactat. Reguliert wird die Beschreitung der entgegengesetzten Wege über den Glucosetransporter GLUT2, die Glucokinase und Insulin einerseits, die die Glucoseaufnahme fördern und Glucagon, Katecholamine und Glucokortikoide andererseits, die die Glucoseabgabe (Energiebereitstellung für den Körper) begünstigen.

Bei Glucosezufuhr:

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse#Verbindungen_zu_anderen_Stoffwechselwegen
² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycan-Stoffwechsel#Wichtige_Monosaccharide_im_allgemeinen_und_im_Glycan-Stoffwechsel

- gelangt Glucose über den Glucosetransporter 2 (**GLUT2**) vermehrt in die Leberzelle und aktiviert dort die Glucokinase (Enkopplung vom GkRP). Die meisten Glucosetransporter ermöglichen die Glucoseaufnahme durch erleichterte Diffusion (Uniport) entlang des Konzentrationsgradienten. GLUT2 wird exprimiert in der Leber, in den Pankreas- β -Zellen, in der apikalen Membran der Dünndarmmukosa und in der Niere. Er besitzt eine hohe Michaelis-Konstante von ca. 40 mmol/l (K_m von GLUT1: ca. 20 mmol/l, von GLUT3: ca. 10 mmol/l), und **transportiert Glucose nahezu konzentrationsabhängig** im Rahmen der normalen Blutglucosespiegel.
- **Insulin induziert die Transkription der Glucokinase** (Hexokinase IV), das erste Schrittmacher-Enzym der Glycolyse³ und **reprimiert die Glucose-6-phosphatase**, das letzte Enzym der Gluconeogenese⁴.
 - Die Glucokinase (Hexokinase IV) (exprimiert in Leber- und Pankreas-B-Zelle) besitzt ebenfalls eine höhere K_m von 8 mmol/l = 144 mg/dl, die etwa im Rahmen der Glucosespiegel im Portalblut liegt, als andere Hexokinasen ($K_m < 1$ mmol/l, d.h. hohe Affinität und konzentrationsunabhängige Aufnahme) und arbeitet damit wie GLUT2 konzentrationsabhängig. Die konzentrationsabhängige Arbeitsweise von GLUT2 und Glucokinase sorgt dafür, dass sich die Glucoseaufnahme in die Leberzelle automatisch der Glucosemenge anpasst, die aus dem Verdauungstrakt anflutet.
- Ein weiterer Schalter, der durch Insulin umgelegt wird (und vice versa durch Katecholamine und Glucagon) ist die Synthesesteigerung des allosterischen Regulators **Fructose-2,6-bisphosphat**⁵, der die Phosphofruktokinase (Glycolyse) aktiviert und die Fructose-1,6-bisphosphatase (Gluconeogenese) hemmt.
- Das durch die Glucokinase vermehrt gebildete **Glucose-6-phosphat** (das im Ggs. zur Glucose die Zelle nicht mehr verlassen kann) hemmt die Glycogenolyse⁶ und fließt nun vermehrt in die Glycogensynthese⁷, in die Glycolyse, den Hexosemonophosphatweg⁸ und die Saccharidsynthese.

Bei Nahrungskarenz, niedrigem Blutzucker und vermehrtem Bedarf (Sympathikusaktivierung) **erhöhen Glucagon, Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin) und Glukortikoide (Kortisol) den Blutzuckerspiegel** durch Förderung der Gluconeogenese und Glycogenolyse v.a. in der Leber.

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese

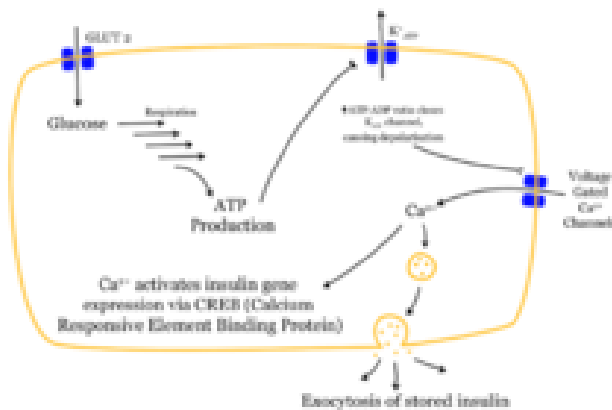
5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_beta-D-Fructose-2,6-bisphosphat

6 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogenolyse_und_St%C3%A4rkeabbau#Freisetzung_von_Glucosemolek%C3%BClen_aus_der_\(unverzweigten\)_Glycogenkette](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogenolyse_und_St%C3%A4rkeabbau#Freisetzung_von_Glucosemolek%C3%BClen_aus_der_(unverzweigten)_Glycogenkette)

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogensynthese

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Hexosemonophosphatweg

5.4 Die B-Zellen des Pankreas produzieren Insulin



Mechanismus der Insulinfreisetzung in der Pankreas-B-Zelle.

Das Pankreas ist eine exokrine (Verdauungsenzyme) und endokrine Drüse (Inselzellen: A-Zellen: Glucagon, B-Zellen: Insulin, D-Zellen: Somatostatin).

Wie die Leber exprimieren auch die B-Zellen der Bauchspeicheldrüse den GLUT2 und die Glucokinase. **GLUT2 und die Glucokinase bilden zusammen einen Glucosesensor**, der in den Pankreasinseln die **Insulinsekretion** steuert.

Mit steigendem Blutglucosespiegel nehmen Glucoseaufnahme und -abbau proportional zu und es wird vermehrt ATP gebildet. ATP schließt K⁺-Kanäle und depolarisiert dadurch die Zelle. Die Depolarisation führt zur Öffnung von Ca²⁺-Kanälen. Der sekundäre Botenstoff Kalzium stimuliert daraufhin die Produktion und Freisetzung von Insulin.

Insulin steigert die Aufnahme von Glucose und dessen Weiterverstoffwechslung in Skelettmuskel (Glycogen-Bildung) und Fettgewebe (Biosynthese von Fettsäuren und Triglyceriden), sowie die Weiterverstoffwechslung von Glucose in der Leber (u.a. Bildung von Glycogen). Außerdem erhöht Insulin die Kalium-Aufnahme in die Zelle.

Pathobiochemie: Insulinmangel (Zerstörung der B-Zellen) und periphere Insulin-Resistenz (Abnahme der Rezeptorempfindlichkeit) führen zum **Diabetes mellitus**. Beim Typ I-Diabetes werden die B-Zellen durch einen Autoimmunprozess oft schon in der Kindheit zerstört. Beim Typ II-Diabetes, der meist im höheren Alter auftritt, steht die Insulinresistenz im Vordergrund, so dass die Insulinspiegel anfangs häufig sogar erhöht sind, im Verlauf die B-Zellen jedoch „ausbrennen“. Die Insulinresistenz wird bei genetischer Veranlagung gefördert durch Übergewicht und Bewegungsmangel. Durch die Zunahme von Übergewicht auch schon bei jungen Menschen erkranken zunehmend auch schon Kinder und Jugendliche am Typ II-Diabetes. Die erhöhten Glucosespiegel führen zur vermehrten Glycosylierung von Proteinen und darüber langfristig zu Gefäß- und Nervenschäden. Niereninsuffizienz, Retinopathie, Polyneuropathie und periphere Durchblutungsstörungen (diabetischer Fuß) sind die Spätfolgen. Akute Komplikationen sind die diabetische Ketoazidose (v.a. bei Typ I-Diabetes) durch intrazellulären Energiemangel und Enthemmung der Ketonkörpersyn-

these⁹ sowie das hyperosmolare Koma (v.a. bei Typ II-Diabetes), bei dem die steigenden Blutzuckerspiegel zu osmotischen Störungen führen (Polyurie mit Austrocknung: Ab einem BZ von 180 mg/dl kann die glomerulär frei filtrierte Glucose nicht mehr vollständig tubulär zurückresorbiert werden und es kommt zur Glucosurie mit osmotischer Diurese).

5.5 Insulin reguliert den Kohlenhydratstoffwechsel von Fett- und Muskelgewebe

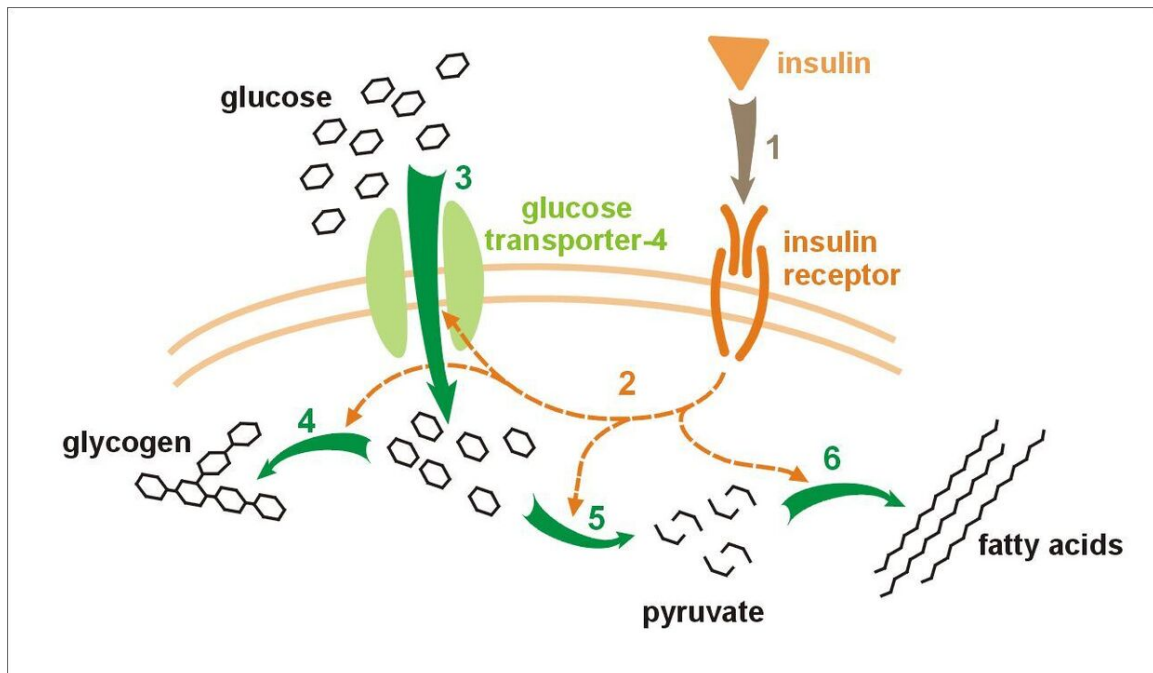


Abb. 10 Glucose-Stoffwechsel extrahepatischer Gewebe: Insulin aktiviert über seinen Tyrosinkinase-Rezeptor (1) intrazelluläre Signalkaskaden (2). Diese führen zur Translokation von GLUT4 in die Plasmamembran (3) und Stimulation der Glycogensynthese (4), der Glycolyse (5) und der Fettsäuresynthese (6).

In extrahepatischen Geweben ist Insulin der Schlüssel zur Glucoseaufnahme. Insulin ist das einzige Hormon, das den Glucose-Spiegel senken kann.

- **Insulin fördert die Translokation von GLUT4** (Adipozyten, Muskelzellen) aus intrazellulären Vesikelmembranen **in die Plasmamembran**, so dass Fettgewebe und Skelettmuskel Glucose vermehrt aufnehmen.
- **Insulin stimuliert weiterhin die Glycogensynthese (Muskel), die Glycolyse und die Fettsäuresynthese¹⁰ (Adipozyten).**

⁹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ketonk%C3%B6rperbiosynthese

¹⁰ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4mmtlicher_Fetts%C3%A4uren

Im Muskel kann die überschüssige Glucose als Glycogen gespeichert werden, im Fettgewebe kann sie in der Glycolyse zu Acetyl-CoA abgebaut und zur Lipidbiosynthese genutzt werden. Das im Muskel gespeicherte Glycogen wird bei Bedarf wieder in Glucose-6-phosphat umgewandelt, das aber nicht ins Blut übertreten kann (fehlende Glucose-6-phosphatase und daher keine Umwandlung in Glucose) und daher nur für den Eigenbedarf genutzt wird. Fettzellen stellen dem Körper bei Nahrungskarenz Fettsäuren und Glycerin zur Energiegewinnung zur Verfügung.

5.6 Das Gehirn ist auf ständige Glucosezufuhr angewiesen

Da das Gehirn ständig aktiv ist und normalerweise nur Glucose verwerten kann (in längerdauernden Hungerzeiten zunehmend auch Ketonkörper), ist es auf eine ständige und relativ konstante Glucosezufuhr angewiesen. Die Glucoseaufnahme erfolgt daher **Insulin-unabhängig**.

5.7 Weblinks

- RCSB PDB: Insulin¹¹

¹¹ <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=14>

6 Stoffwechsel und Stoffwechselwege



Abb. 11 Die Caen Hill-Schleusen, Wiltshire, England.

6.1 Der Stoffwechsel

Der Stoffwechsel bzw. **Metabolismus** (μεταβολισμός, metabolismós (griech.): Stoffwechsel) ist die Gesamtheit aller (bio)chemischen Reaktionen, die in einem Organismus ablaufen. Er ist in Stoffwechselwege gegliedert, die in komplexer Weise zusammenhängen. Nach der Zielrichtung kann man den Stoffwechsel in einen **Anabolismus** (Aufbau, Biosynthesen) und einen **Katabolismus** (Abbau zur Energieerzeugung oder Gewinnung von Bausteinen für andere Biosynthesen) unterteilen. Beispielsweise werden im Verdauungstrakt die großen Moleküle der Nahrung wie Proteine, Kohlenhydrate (z.B. Stärke) und Fette in kleinere Einheiten - Aminosäuren, Einfachzucker und Fettsäuren - zerlegt und aufgenommen. Im Körper können diese dann weiter zerkleinert und zur Energiegewinnung in die Glycolyse

und/oder den Citratzyklus eingeschleust werden oder der Körper baut sich daraus wieder eigene Substanz in Form von Proteinen, Kohlenhydraten (z.B. Glycogen) oder Fetten auf. Zur besseren Kontrolle sind anabole und katabole Wege innerhalb der Zelle häufig räumlich voneinander getrennt (Kompartimentierung), so findet man beispielsweise die β -Oxidation der Fettsäuren in der mitochondrialen Matrix, die Fettsäurenbiosynthese jedoch im Zytosol. Teilen sich zwei gegenläufige Stoffwechselwege bestimmte Intermediate/Enzyme im gleichen Kompartiment, so kann eine Regulationsmöglichkeit z.B. dadurch realisiert werden, indem einige Reaktionen in modifizierter Form mit unterschiedlicher Gleichgewichtslage ablaufen, die auch von jeweils eigenen Enzymen katalysiert werden. So sind z.B. 3 der 10 Reaktionen der Glycolyse (Glucose-Abbau) in der Gluconeogenese (Glucose-Bildung) durch 4 andere Reaktionen ersetzt, die das Gleichgewicht in die anabole Richtung verschieben. Einige Stoffwechselwege haben sowohl katabole als auch anabole Eigenschaften, man bezeichnet sie als **amphibol**. Klassisches Beispiel ist der Citratzyklus. Die zentrale Drehscheibe des Stoffwechsels oxidiert einerseits C2-Körper (katabol), andererseits nimmt sie Kohlenstoffkörper mit 4 bis 6 C-Atomen aus verschiedenen Stoffwechselwegen auf und liefert sie in andere katabole (Pyruvatbildung \rightarrow Acetyl-CoA \rightarrow Oxidation) und anabole Wege (z.B. Gluconeogenese oder Häm-Synthese).

Vergleicht man anabole und katabole Wege, so stellt man fest, dass Abbauprozesse meist einen oxidativen Charakter haben (den Molekülen werden Elektronen entzogen), Aufprozesse hingegen eher reduktiv sind (Elektronen werden zugeführt). Mit den Elektronen wird letztlich eine Form von chemischer Energie transferiert. Wichtige Elektronen-Carrier im Stoffwechsel sind z.B. NAD^+ und NAD(P)^+ . Eine weitere wichtige und universale Energiewährung ist ATP. ATP liefert Energie für anabole Prozesse und zerfällt dabei in ADP und anorganisches Phosphat. Die Energie zur Regeneration von ATP aus ADP und P_i in der Atmungskette stammt ebenfalls aus den Elektronen, die durch die o.g. oxidativen Abbauprozesse gewonnen werden. Daraus ergibt sich die zentrale Bedeutung von Redoxreaktionen und dem Redoxgleichgewicht für den Stoff- und Energiehaushalt der Zelle.

Die Regulation des Stoffwechsels erfolgt auf verschiedenen Ebenen und auf vielfältige Weise über Hormone, Stoffwechselintermediate u.a.m., die dann u. a. die Enzyme beeinflussen, die wie Wasserschleusen den Substratfluss durch das Labyrinth der Stoffwechselwege regeln.

Der **Intermediärstoffwechsel**, der im Mittelpunkt dieses Buches steht ist der bereits skizzierte Stoffwechsel der kleineren organischen Moleküle. Dieser umfasst die Prozesse des Lebens auf einer sehr basalen Ebene. Im Mittelpunkt des Interesses steht der chemische Auf-, Ab- und Umbau dieser Moleküle ineinander, ihre Funktionen und Eigenschaften sowie die Choreographie der Reaktionschritte und ihre Regulation.

Aus dem Intermediärstoffwechsel rekrutieren sich die Bausteine der „großen Moleküle“ wie Nucleinsäuren und Proteine (informations- und funktionstragende Biopolymere) bis hin zu den Zellmembranen und den verschiedenen Zellorganellen mit ihren spezifischen Aufgaben. Der letztgenannte Themenkomplex fällt im Allgemeinen unter die Begriffe Molekularbiologie und Zellbiologie und wird in einem eigenen Buch¹ besprochen.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biologie_f%C3%BCr_Mediziner

6.2 Stoffwechselwege

Stoffwechselwege sind kaskadenartige Reaktionsketten, in denen ein bestimmtes Molekül auf-, ab- oder umgebaut wird. Sie können linear, divergierend/konfluierend oder zirkulär organisiert sein. Über Kurzschlüsse (gemeinsame Substrate) sind viele Stoffwechselwege miteinander zu einem komplexen Netzwerk verbunden. Die Endprodukte können gespeichert, direkt genutzt oder in anderen Wegen weiterverstoffwechselt werden.

Der erste Schritt einer Reaktionskette ist häufig irreversibel (das chemische Gleichgewicht liegt weit auf der Seite der Produkte) und wird meist durch ein Schrittmacherenzym kontrolliert. Die restlichen Schritte können sofern sie reversibel sind in beide Richtungen ablaufen, ungünstige und auch irreversible Reaktionsschritte können unter Einsatz von Energie (ATP, GTP, UTP, CTP, NAD(P)H/H⁺) mit günstigeren Reaktionen umgangen werden. Auf diese Weise können manche Stoffwechselwege je nach Bedarf in beide Richtungen ablaufen. Das einfachste Beispiel ist der zweite Teil des Pentosephosphatweges, bei dem die Flussrichtung nur von den Substratzu- und abflüssen abhängt. Weitere prominente Beispiele sind die Glycolyse (Glucose-Abbau) / Gluconeogenese (Glucose-Neubildung), die Glycogenbiosynthese und -degradation oder die schon sehr unterschiedlichen Abläufe der Fettsäurenbiosynthese und Fettsäurenoxidation.

Die Feinabstimmung der Substratflüsse erfolgt z.B. durch Feedback-Hemmung durch die Produkte oder bei zirkulären Reaktionen dadurch, dass jedes Produkt gleichzeitig das Edukt des nächsten Schrittes ist.

6.3 Koordination des Gesamtstoffwechsels (die „Stoffwechsellage“)

Anabolismus und Katabolismus des Gesamtorganismus werden vom vegetativen Nervensystem in Abhängigkeit von äußeren und inneren Faktoren eingestellt. Bei Aktivität (Kampf, Flucht, Hunger, Krankheit) dominiert der sympathische Teil des Nervensystems. Auf der Ebene des Stoffwechsels sorgt er u.a. dafür, dass dem Körper genug Energieträger (z.B. Glucose, Glycerin und Fettsäuren) für die Leistungserbringung zur Verfügung gestellt werden. Bei Ruhe, Nahrungsaufnahme, Ausscheidung, Wachstum und Regeneration dominiert der parasympathische Teil des Nervensystems und forciert die anabole Stoffwechsellage. An der Regulation des komplexen Wechselspiels von Aktivität und Erholung sind zahlreiche Hormone, Rezeptoren und Signaltransduktionskaskaden beteiligt (siehe dazu in den Büchern der Physiologie). Da am Ende vereinfacht gesagt jedoch nur zwei Konsequenzen stehen - anabole oder katabole Stoffwechsellage - erfolgt eine Integration der Informationen, indem viele Transduktionswege auf einer gemeinsamen Endstrecke münden, z.B. auf der Aktivierung oder Deaktivierung von Proteinkinasen, die wiederum bestimmte Schlüsselenzyme phosphorylieren oder dephosphorylieren.

Unter sympathischem Einfluss bei leerem Magen (vermittelt von Adrenalin, Noradrenalin, Glucagon) kommt es z.B. in der Leber und im Fettgewebe zu einer Hemmung der anabolen und Aktivierung der katabolen Wege* durch eine verstärkte Phosphorylierung folgender Enzyme:

- Acetyl-CoA-Carboxylase - Inaktivierung -> Hemmung der Fettsäurensynthese²
- Glykogen-Synthase - Inaktivierung -> Hemmung der Glycogensynthese³
- Pyruvat-Kinase - Inaktivierung -> Hemmung der Glycolyse⁴
- Pyruvat-Dehydrogenase - Inaktivierung -> Hemmung der Acetyl-CoA-Bildung⁵
- Hormon-sensitive Lipase - Aktivierung -> Verstärkte Lipolyse⁶ (Freisetzung von Glycerin und Fettsäuren)
- Glycogen-Phosphorylase - Aktivierung -> Verstärkter Glycogen-Abbau⁷
- Fru-6-P-2-Kinase⁸ - Inaktivierung -> Hemmung der Glycolyse, Aktivierung der Gluconeogenese⁹

Durch einen gemeinsamen Schalter (hier die Phosphorylierung) wird hier also der komplette Stoffwechsel auf Energiebereitstellung z.B. für die Muskeln umgeschaltet.

Der entgegengesetzte Effekt wird vom Wachstumshormon Insulin vermittelt. Insulin beendet über mehrere Zwischenschritte die Wirkung der Proteinkinasen und führt zur Dephosphorylierung. In der Folge kommt es zur Auffüllung der Reserven (Fett- und Glycogenbiosynthese) mit Senkung des Blutzuckerspiegels.

* Anm.: Katabol und anabol ist hier im Gesamtkontext (Stoffwechsellage) zu sehen. Glycolyse und Acetyl-CoA-Bildung sind für sich genommen zwar katabol, im oben beschriebenen Kontext liefern sie jedoch Substrat und Energie z.B. für die anabole Fettsynthese. Umgekehrt ist die Gluconeogenese aus z.B. Aminosäuren zwar anabol, geht aber hier zu Lasten der Körpersubstanz (Proteolyse).

6.4 Evolution

Die grundlegenden Stoffwechselwege wie Glycolyse, Citratzyklus, Fettsäureauf- und -abbau, Nukleotidstoffwechsel und Hämbiosynthese sind ausgesprochen alt. Sie finden sich in allen drei Domänen der Lebewesen in sehr ähnlicher Form und waren schon lange am arbeiten, als sich vor über 1,5 Milliarden Jahren die entwicklungsgeschichtlichen Wege von Bakterien, Archaeen und Eukaryonten (Amöben, Tiere, Pflanzen) trennten. Die Konservierung dieser Wege kann auch als Hinweis dafür gelten, dass die Evolution als „Problemlösungsprozess“ zu diesem Zeitpunkt bereits die energetisch günstigsten Reaktionsfolgen (wenig Reaktionsschritte, hohe Effizienz/Energieausbeute) selektioniert hat, mit denen Lebewesen ihren Bau- und Energiestoffwechsel bestreiten müssen.

-
- 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren#ATP-abh.C3.A4ngige_Carboxylierung_von_Acetyl-CoA_zu_Malonyl-CoA
 - 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogensynthese#Verl.C3.A4ngerung_der_Glycogenkette_um_ein_Glucosemolek.C3.BC1_sowie_Einbau_von_Kettenverzweigungen
 - 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse#Teil_2:_Abbau_von_Glycerinaldehyd-3-phosphat_zu_Pyruvat
 - 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Dehydrierende_Decarboxylierung_von_Pyruvat_zu_Acetyl-Coenzym_A
 - 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinabbau#Triacylglycerin_wird_zu_Glycerin_und_3_Fetts.C3.A4uren_hydrolytisch_gespalten
 - 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogenolyse_und_St%C3%A4rkeabbau#Freisetzung_von_Glucosemolek.C3.BC1en_aus_der_.28unverzweigten.29_Glycogenkette
 - 8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_beta-D-Fructose-2,6-bisphosphat
 - 9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese

Umgekehrt haben viele Lebewesen bestimmte Stoffwechselwege aufgegeben, was unter energetischen Gesichtspunkten vorteilhaft ist, solange die nicht mehr selbstgebildeten Stoffe ausreichend verfügbar sind. So muss der Mensch z.B. (altersabhängig) 8 bis 10 der 20 proteinogenen Aminosäuren, bestimmte mehrfach ungesättigte Fettsäuren und die meisten Vitamine mit der Nahrung aufnehmen.

Literatur:

- Smith E et al. “Universality in intermediary metabolism”¹⁰. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **101**(36):13168-73, Sep 7 2004. PMID 15340153¹¹
- Ebenhöf O et al. “Evolutionary optimization of metabolic pathways. Theoretical reconstruction of the stoichiometry of ATP and NADH producing systems”. *Bull Math Biol*, **63**(1):21-55, Jan 2001. PMID 11146883¹²
- Meléndez-Hevia E et al. “The puzzle of the Krebs citric acid cycle: assembling the pieces of chemically feasible reactions, and opportunism in the design of metabolic pathways during evolution”. *J Mol Evol*, **43**(3):293-303, Sep 1996. PMID 8703096¹³
- Romano AH et al. “Evolution of carbohydrate metabolic pathways”. *Res Microbiol*, **147**(6-7):448-55, Jul-Sep 1996. PMID 9084754¹⁴
- Koch AL. “How did bacteria come to be?”. *Adv Microb Physiol*, **40**:353-99, 1998. PMID 9889982¹⁵
- Ouzounis C et al. “The emergence of major cellular processes in evolution”. *FEBS Lett*, **390**(2):119-23, Jul 22 1996. PMID 8706840¹⁶
- Schmidt S. “Metabolites: a helping hand for pathway evolution?”. *Trends Biochem Sci*, **28**(6):336-41, Jun 2003. PMID 12826406¹⁷
- Light S et al. “Network analysis of metabolic enzyme evolution in *Escherichia coli*”¹⁸. *BMC Bioinformatics*, **5**:15, Feb 18 2004. PMID 15113413¹⁹
- Alves R et al. “Evolution of enzymes in metabolism: a network perspective”. *J Mol Biol*, **320**(4):751-70, Jul 19 2002. PMID 12095253²⁰
- Spirin V et al. “A metabolic network in the evolutionary context: multiscale structure and modularity”²¹. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **103**(23):8774-9, Jun 6 2006. PMID 16731630²²
- Lawrence JG. “Common themes in the genome strategies of pathogens”. *Curr Opin Genet Dev*, **15**(6):584-8, Dec 2005. PMID 16188434²³
- Wernegreen JJ. “For better or worse: genomic consequences of intracellular mutualism and parasitism”. *Curr Opin Genet Dev*, **15**(6):572-83, Dec 2005. PMID 16230003²⁴

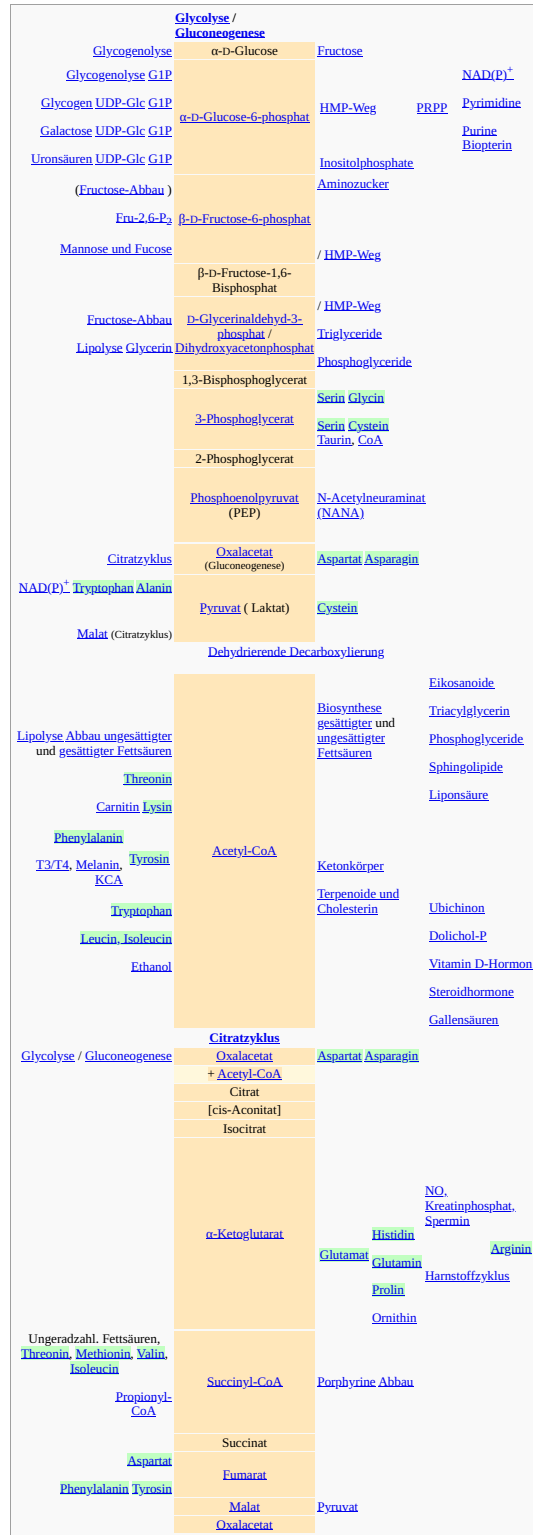
10 <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=15340153>
 11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15340153?dopt=Abstract>
 12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146883?dopt=Abstract>
 13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8703096?dopt=Abstract>
 14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9084754?dopt=Abstract>
 15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9889982?dopt=Abstract>
 16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8706840?dopt=Abstract>
 17 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826406?dopt=Abstract>
 18 <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=15113413>
 19 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15113413?dopt=Abstract>
 20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095253?dopt=Abstract>
 21 <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=16731630>
 22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16731630?dopt=Abstract>
 23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16188434?dopt=Abstract>
 24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230003?dopt=Abstract>

- Pál C et al. "Chance and necessity in the evolution of minimal metabolic networks". *Nature*, **440**(7084):667-70, Mar 30 2006. PMID 16572170²⁵

²⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572170?dopt=Abstract>

7 Stoffwechsel

Vereinfachte Übersicht über wichtige humane Stoffwechselwege
(Proteinogene Aminosäuren in grün, Intermediate von Glycolyse/Gluconeogenese und Citratzyklus
in beige.)



7.1 Bedeutung

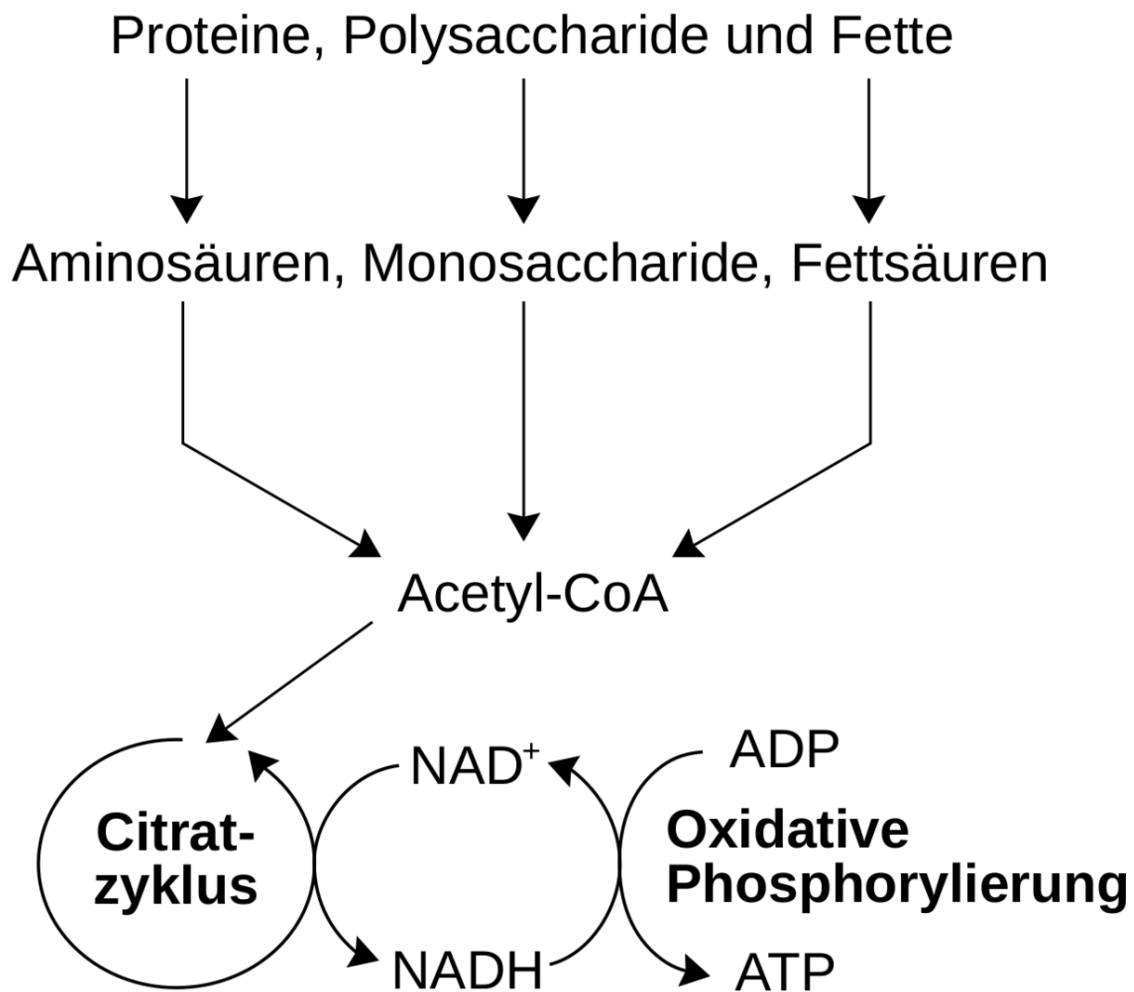


Abb. 12 Vereinfachtes Schema der katabolen Seite des Stoffwechsels.

Wie der Darstellung oben leicht zu entnehmen ist bilden die Glycolyse¹ (Gluconeogenese²) und der Citratzyklus³ das Rückgrat des gesamten Stoffwechsels. Einerseits wird hier der Zucker zur Energiegewinnung (ATP-Produktion⁴) oxidiert, den die Pflanzen mit Hilfe der Photosynthese und Carbonfixierung produzieren. Andererseits liefern Glycolyse und Citratzyklus die Rohstoffe für zahlreiche Stoffwechselwege und nehmen umgekehrt deren Endprodukte auf, wenn sie nicht anderweitig ausgeschieden werden. Aufgefüllt wird dieses komplexe System durch die Nahrung, insbesondere durch Zucker, Fette und Aminosäuren. Darunter müssen insbesondere die essentiellen Aminosäuren und Fettsäuren aufgenommen

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung

werden, die der menschliche Körper nicht (mehr) synthetisieren kann. In kleinen Mengen müssen auch Vitamine und Mineralien zugeführt werden, sowie in großen Mengen Wasser, das der Körper ständig verliert. Wasser ist die Trägerlösung des gesamten Stoffwechsels.

7.2 Knotenpunkte

Folgende Substrate stellen wichtige Knotenpunkte im Stoffwechsel dar:

- Glucose - Bildung von Fructose und Glucose-6-phosphat für die Glycolyse
- α -D-Glucose-6-phosphat⁵ - G6P ist ein Allrounder-Molekül. Es kann für die Biosynthese von Glycogen, Galactose, Glucuronsäure und Inositol verwendet werden. Weiterhin kann es in den Pentosephosphat-Shunt einfließen und natürlich über die Glycolyse abgebaut werden. G6P stammt aus der Glucose (Nahrung), dem Glycogenabbau, der Gluconeogenese (und den daran hängenden Wegen) oder aus der Galactose. Im Ggs. zur Glucose können Glucose-6-phosphat und alle anderen phosphorylierten Intermediate der Glycolyse die Zelle nicht mehr verlassen.
- β -D-Fructose-6-phosphat⁶ - Bildung und Abbau von D-Fructose-2,6-bisphosphat, Verbindung zum Mannose- und Fucose-Stoffwechsel, Bildung und Abbau der Aminosucker, Endprodukt des HMP-Wegs bzw. hier reverser Eintritt.
- D-Glycerinaldehyd-3-phosphat⁷ / Dihydroxyacetonphosphat⁸ - Diese zwei Isomere verbinden die Glycolyse / Gluconeogenese mit dem Stoffwechsel der Triglyceride und Phosphoglyceride. Außerdem münden hier (ebenfalls zum Teil über Glycerin) die Abbauprodukte der Fructose ein.
- 3-Phosphoglycerat⁹ - Aus 3-Phosphoglycerat können die Aminosäuren Serin und Glycin gebildet werden und aus Serin wieder Cystein.
- Oxalacetat¹⁰ - Oxalacetat verbindet die Gluconeogenese (und indirekt die Glycolyse), den Citratzyklus und den Aspartat-/Asparagin-Stoffwechsel miteinander.
- Pyruvat¹¹ - Pyruvat ist das Endprodukt der Glycolyse. Aus ihm kann Alanin gebildet werden. Umgekehrt können die Abbauprodukte von Tryptophan und Alanin sowie Cholin, Threonin, Glycin, Serin und Cystein hier eingeschleust werden. Pyruvat kann auch durch Decarboxylierung von Malat (durch das Malat-Enzym) aus dem Citratzyklus bezogen werden.
- Acetyl-CoA¹² - Acetyl-Coenzym A ist ein wichtiger Scheidepunkt zwischen anabolen und katabolen Wegen. Acetyl-CoA ist einerseits der „Brennstoff“ des Citratzyklus, andererseits der Ausgangspunkt für zahlreiche Biosynthesen, v.a. für Fettsäuren, Ketonkörper und Cholesterin. Die aktivierte Essigsäure stammt hauptsächlich aus dem Abbau von Glucose, Glycerin, Fettsäuren und ketogenen Aminosäuren (Threonin, Lysin, Phenylala-

5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_alpha-D-Glucose-6-phosphat

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_beta-D-Fructose-6-phosphat

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_D-Glycerinaldehyd-3-phosphat

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Dihydroxyacetonphosphat

9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_3-Phosphoglycerat

10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxalacetat

11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyruvat

12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Acetyl-CoA

nin, Tyrosin, Tryptophan, Leucin, Isoleucin) und indirekt aus den damit verknüpften Wegen.

- α -Ketoglutarat¹³ - Das Intermediat des Citratzyklus stellt die Verbindung her zur „Stickstoff-Drehscheibe“ L-Glutamat, die wiederum die Aminosäuren Glutamin, Prolin und die Harnstoffzyklussubstrate Ornithin und Arginin liefert bzw. umgekehrt in den Citratzyklus einschleust. Histidin wird ebenfalls zu Glutamat abgebaut.
- Succinyl-CoA¹⁴ - Der Abbau von ungeradzahligen Fettsäuren, Threonin, Methionin, Valin und Isoleucin liefert Propionyl-CoA. Dieses kann nach Carboxylierung und Isomerisierung zu Succinyl-CoA an dieser Stelle in den Citratzyklus eingeschleust werden. Succinyl-CoA ist der Ausgangspunkt der Häm-Biosynthese.
- Fumarat¹⁵ - Entsteht aus Aspartat durch Stickstoffübertragung auf andere Moleküle und beim Abbau von Phenylalanin und Tyrosin.

7.3 Weblinks

- KEGG: Metabolism - Reference pathway¹⁶

13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_alpha-Ketoglutarat

14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Succinyl-CoA

15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Fumarat

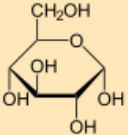
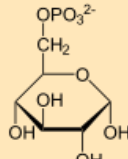
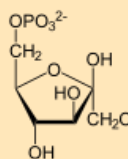
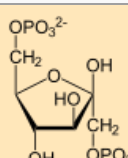
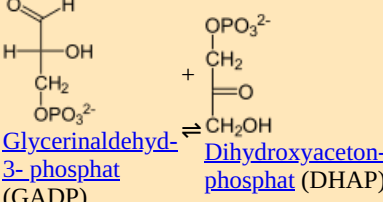
16 <http://www.genome.jp/kegg/pathway/map/map01100.html>

8 Glycolyse

8.1 Allgemeines

Die Glycolyse (Embden-Meyerhof-Parnas-Weg, E.M.P.) wurde 1929 von Gustav Embden, Otto Meyerhof und Jakub Parnas aufgeklärt. Der Stoffwechselweg ist der wichtigste Weg des Glucoseabbaus. Glucose wird darin unter Energiegewinn in zwei kleinere Bruchstücke zerlegt. Die Glycolyse nimmt im Stoffwechsel durch die Verknüpfung mit vielen anderen anabolen und katabolen Wegen eine zentrale Stellung ein.

8.2 Teil 1: Spaltung von Glucose in Glycerinaldehyd-3-phosphat und Dihydroxyacetonphosphat

Tr.	All.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		 α -D-Glucose						
+ Insulin (HK2)	- G6P	ATP	↩		Hexokinase	2.7.1.1	Tr	HK1-Def.
+ Insulin	- GKR	ADP		Glucokinase (Hexokinase IV)	2.7.1.2	MODY2, PNDM, HHE3		
		 alpha-D-Glucose-6-phosphat						
	6-Phosphogluconat		↕		Glucose-6-phosphat-Isomerase	5.3.1.9	Iso	GPI-Def.
		 beta-D-Fructose-6-phosphat						
+ Insulin	+ ADP, AMP, E-2,6-BP	ATP	↩		Phosphofruktokinase 1	2.7.1.11	Tr	GSD7 (Tarui)
- cAMP	- Citrat, ATP, F1P	ADP						
		 β -D-Fructose-1,6-bisphosphat						
			↕	Zn	Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase	4.1.2.13	Ly	GSD12, Hered. Fructoseintoleranz
		 Glycerinaldehyd-3-phosphat (GADP) \rightleftharpoons Dihydroxyacetonphosphat (DHAP)			Triosephosphat-Isomerase	5.3.1.1	Iso	TPI1-Def.

Im ersten Teil wird ein C₆-Körper in zwei einander ähnliche C₃-Körper gespalten. Dafür muss das Kohlenhydrat zuerst mit 2 Phosphat-Resten präpariert werden, wofür 2 ATP investiert werden.

8.3 Teil 2: Abbau von Glycerinaldehyd-3-phosphat zu Pyruvat

Tr.	Kov.	All.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
			$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array}$ Glycerinaldehyd-3-phosphat						
			$\text{P}_i + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}/\text{H}^+ + \text{P}_i$	$\text{P}_i + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}/\text{H}^+ + \text{P}_i$		Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase	1.2.1.12	Ox	
			$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{OPO}_3^{2-} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array}$ 1,3-Bisphosphoglycerat						
			$\text{ADP} \rightarrow \text{ATP}$	$\text{ADP} \rightarrow \text{ATP}$		Phosphoglycerat-Kinase	2.7.2.3	Tr	PGK1-Def.
			$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array}$ 3-Phosphoglycerat						
				\rightleftharpoons		Phosphoglycerat-Mutase	5.4.2.1	Iso	GSD10
			$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{OPO}_3^{2-} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ 2-Phosphoglycerat						
			$\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	$\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	Mg	Enolase	4.2.1.11	Ly	ENO1-Def., GSD13
			$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{OPO}_3^{2-} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$ Phosphoenolpyruvat						
+ Insulin - Phosph. - cAMP		+ F1,6BP - Alanin, ATP	$\text{ADP} \rightarrow \text{ATP}$			Pyruvat-Kinase	2.7.1.40	Tr	PKLR-Def., ATP-Erh. in RBC
			$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ Pyruvat						
			$\text{NADH}/\text{H}^+ \rightarrow \text{NAD}^+$	$\text{NADH}/\text{H}^+ \rightarrow \text{NAD}^+$		L-Lactat-Dehydrogenase	1.1.1.27	Ox	GSD11, LDHB-Def.
			$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ L-Lactat						

Im 2. Teil der Glycolyse werden insgesamt 4 ATP (aus 2 Glycerinaldehyd-3-phosphat) zurückgewonnen.

8.4 Die Glycolyse

Die Glycolyse ist die wichtigste Stoffwechselreaktionskette überhaupt. Sie findet im **Zytosol** statt und spaltet ein Glucosemolekül (C_6) in zwei Pyruvat (C_3) mit einem Nettogewinn von 2 ATP und 2 NADH/ H^+ . Hefepilze und manche Bakterien setzen Pyruvat auch zu Ethanol um (alkoholische Gärung: Decarboxylierung von Pyruvat durch die Pyruvatdecarboxylase (EC 4.1.1.1¹) zu Acetaldehyd, dann NADH/ H^+ -abhängige Reduktion zum Alkohol durch die Alkoholdehydrogenase²). Der ebenfalls anaerobe Abbau zum Lactat durch die Lactatdehydrogenase entspricht der bakteriellen Milchsäuregärung z.B. durch Milchsäurebakterien. Anaerob bezieht sich hier auf die Tatsache, dass die Endprodukte Lactat oder Alkohol nicht weiter unter Sauerstoff-Verbrauch abgebaut werden, d.h. über Citratzyklus³ und Atmungskette⁴.

Beim anaeroben Abbau bis zum Alkohol oder Lactat wird der vorher (in der Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase-Reaktion) entzogene Wasserstoff, der als reduzierendes NADH/ H^+ zwischengespeichert wurde, wieder auf die Endprodukte übertragen. So wird NAD^+ regeneriert und das wichtige Redoxgleichgewicht neutral gehalten. Würde die Glycolyse unter anaeroben Bedingungen (bei anaeroben Bakterien oder beim Sauerstoffdefizit im Muskel) auf Pyruvat enden, so würde die Glycolyse wegen NAD^+ -Mangel sehr schnell zum Stillstand kommen.

Beim in der menschlichen Zelle üblicheren Abbau bis zum Pyruvat (der ebenfalls keinen Sauerstoff benötigt) entstehen zusätzlich zu den 2 ATP noch 2 NADH/ H^+ . Diese können für Reduktionen (Elektronenübertragungen) verwendet werden oder wie die anderen Reduktionsäquivalente z.B. aus dem Citratzyklus⁵ zur ATP-Bildung in der Atmungskette⁶ genutzt werden. Letzteres setzt jedoch ein ausreichendes Sauerstoffangebot voraus, da die Elektronen (bzw. der Wasserstoff, der sich aus je einem Elektron und einem Proton zusammensetzt) am Ende der Atmungskette auf Sauerstoff übertragen werden müssen.

8.5 Die Reaktionen im Detail

Die Glycolyse lässt sich in zwei Teile gliedern. Im ersten Teil wird Glucose in zwei ähnliche Moleküle gespalten und es müssen pro Glucosemolekül 2 ATP investiert werden. Ähnlichkeit ist deswegen sinnvoll, damit der weitere Abbau gemeinsam stattfinden kann und nicht zwei separate Abbauewege unterhalten werden müssen. Im zweiten Teil werden 4 ATP (und 2 NADH/ H^+) zurückgewonnen.

-
- 1 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=4.1.1.1
 - 2 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alkohol-Dehydrogenase_\(NAD%2B\)](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alkohol-Dehydrogenase_(NAD%2B))
 - 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus
 - 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung
 - 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus
 - 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung

Im Einzelnen laufen folgende Reaktionen ab:

- Die intrazelluläre Glucosekonzentration steht mit der extrazellulären im Diffusionsgleichgewicht. Damit die Zelle Glucose im Zytosol anreichern kann wandelt sie es mit Hilfe einer Hexokinase unter ATP-Verbrauch in Glucose-6-phosphat (G6P) um. So kann neue Glucose nachströmen. G6P kann die Zelle auch nicht mehr verlassen, da kein Transportmechanismus für G6P vorhanden ist. So werden mit der Hexokinase-Reaktion zwei Fliegen mit einer Klappe geschlagen.
- G6P kann nun in verschiedene Stoffwechselwege fließen, z.B. in die Glycogen-Synthese⁷ (Leber, Muskel) oder in den HMP-Weg⁸. Soll G6P jedoch abgebaut werden, dann muss nun die Spaltung in zwei ähnliche Teile vorbereitet werden. G6P wird daher von der G6P-Isomerase zu Fructose-6-phosphat (F6P) isomerisiert und noch einmal von der Phosphofruktokinase 1 ATP-abhängig phosphoryliert. Fructose-1,6-bisphosphat (F-1,6-BP) ist entstanden.
- F-1,6-BP wird nun von der F-1,6-BP-Aldolase in Glycerinaldehyd-3-phosphat (GAP) und Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) gespalten. Bei den zwei C₃-Körpern handelt es sich um Konstitutionsisomere. Sie können von der Triosephosphat-Isomerase leicht ineinander überführt werden und damit gemeinsam weiterverstoffwechselt werden. Der erste Teil der Glycolyse ist damit abgeschlossen und es folgt die Pay-off-Phase, beginnend mit (zwei) GAP.
- Die Oxidation der Aldehydgruppe des GAP zur Carbonylgruppe mit Hilfe der GAP-Dehydrogenase liefert 1,3-Bisphosphoglycerat (BPG). Diese Reaktion ist ausgesprochen exergon und das wird voll genutzt. Erstens wird dabei ein Reduktionsäquivalent (NADH/H⁺) gewonnen, zweitens ist noch genug Energie übrig, um auch noch ein anorganisches Phosphat an die neu entstandene Carboxyl-Gruppe zu heften. Letzteres macht sich in der nächsten Reaktion bezahlt.
- Die Phosphoglycerat-Kinase überträgt die Phosphatgruppe vom BPG nun auf ADP, so dass ein ATP gewonnen wird. Dies nennt man Substratkettenphosphorylierung. 3-Phosphoglycerat (3PG) ist das Endprodukt.
- Nun ist noch eine zweite Phosphatgruppe vorhanden, die gewinnbringend eingesetzt werden kann. Dafür wird 3PG zu 2PG isomerisiert (Phosphoglycerat-Mutase) und Wasser abgespalten (Enolase). Dabei kommt Phosphoenolpyruvat (PEP) heraus. PEP kann aufgrund seines hohen Gruppenübertragungspotentials als nächstes in einer zweiten Substratkettenphosphorylierung sein Phosphat auf ADP übertragen und ein weiteres ATP erzeugen. Übrig bleibt Pyruvat⁹, das verschiedentlich weiterverstoffwechselt werden kann oder das bei Sauerstoffdefizit zum Lactat reduziert wird.

8.6 Energiebilanz

Es werden 2 ATP investiert und über die Substratkettenphosphorylierung 4 zurückgewonnen. D.h. der **anaerobe Glucoseabbau** bis zum Pyruvat liefert **2 ATP**. Beim Abbau bis zum Lactat bleiben zusätzlich noch 2 NADH/H⁺ übrig, die bei der **vollständigen**

⁷ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogensynthese

⁸ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Hexosemonophosphatweg

⁹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyruvat

Oxidation über Citrazyklus¹⁰ und Atmungskette¹¹ ca. **32 ATP** liefern, also 16 mal mehr als der anaerobe Abbau der Glucose. Dafür setzt der aerobe Abbau aber auch ein ausreichendes Sauerstoffangebot und die entsprechenden Enzyme voraus, sowie beim Eukaryonten das Vorhandensein von Mitochondrien.

8.7 Regulation

Die Transkription der Schlüssel- oder Schrittmacherenzyme wird durch Glucose und Insulin gefördert und durch cAMP gehemmt.

Der erste und durch Insulin geförderte Schritt, die Umwandlung von Glucose in Glucose-6-phosphat durch das 1. Schlüsselenzym, die **Hexokinase** dient der Fixierung von Glucose in der Zelle, nachdem es aus dem Blut aufgenommen wurde. Glucose-6-phosphat kann die Zelle nicht mehr verlassen. Dadurch, dass Glucose aus dem Diffusionsgleichgewicht entfernt wird, kann vermehrt neue Glucose nachströmen. Unterstützt wird dieser Prozess durch die Translokation des Glucosetransporters **GLUT4** in die Plasmamembran, die ebenfalls von Insulin gefördert wird. Glucose-6-phosphat steht dann intrazellulär für zahlreiche Stoffwechselwege zu Verfügung. Darunter die Glycolyse, der Hexosemonophosphatweg¹², der Inositolphosphat-Stoffwechsel¹³ und nach Umwandlung in UDP-Glucose können die C6-Körper in die Glycogensynthese¹⁴, die Biosynthese der Uronsäuren¹⁵ und den Galactose-Stoffwechsel¹⁶ fließen.

Das 2. Schlüsselenzym, die **6-Phosphofruktokinase** katalysiert die Bildung von Fructose-1,6-bisphosphat, welches im nächsten Schritt gespalten wird. Damit ist die Phosphofruktokinase für die Einleitung des endgültigen Glucoseabbaus verantwortlich und das wichtigste Stellglied der Glycolyse. Reguliert wird das Enzym durch den wichtigsten allosterischen Regulator, das **D-Fructose-2,6-bisphosphat**¹⁷. Fructose-2,6-bisphosphat schaltet die Phosphofruktokinase und damit die Glycolyse an und gleichzeitig die Fructose-1,6-Bisphosphatase, das komplementäre Enzym der Gluconeogenese¹⁸ ab.

Das 3. Schlüsselenzym ist die **Pyruvatkinase**. Dieses Enzym katalysiert den letzten Schritt der Glycolyse und sorgt insbesondere für den Nettogewinn von 2 ATP pro Glucosemolekül. Gehemmt wird das Enzym allosterisch von Alanin und ATP. Diese Moleküle signalisieren dem Enzym ein ausreichendes Energieangebot.

10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus

11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung

12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Hexosemonophosphatweg

13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Inositolphosphat-Stoffwechsel

14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogensynthese

15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Urons%C3%A4uren-Stoffwechsel

16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Galactose-Stoffwechsel

17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_beta-D-Fructose-2,6-bisphosphat

18 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese

8.8 Bedeutung der anaeroben Glycolyse

Cori- und Glucose-Alanin-Zyklus		
Muskel	Blut	Leber
Glucose		Glucose
Glycolyse		<u>Gluconeogenese</u>
Pyruvat Lactat		Lactat Pyruvat
Alanin		Alanin
Farbcode: Stickstoffaufnahme/-transport/-abgabe		

Der anaerobe Abbau von Glucose ist die einzige Möglichkeit, wie Zellen und Gewebe auch unter Sauerstoffmangel Energie erzeugen können, wenn auch vergleichsweise ineffizient (2 ATP gegenüber maximal 32 ATP bei vollständiger Oxidation der Glucose über Citratzyklus und Atmungskette). Das entstehende Lactat wird in die Umgebung resp. das Blut abgegeben. Netto kann der Gesamtorganismus anaerob keine Energie gewinnen, da das Lactat in der Leber wieder unter hohem Aufwand (6 ATP) zur Glucose aufgebaut werden muss. Anders als bei Bakterien, die Lactat in die Umgebung abgeben, akkumuliert das Produkt rasch im Körper und muss daher wegen seiner Azidogenität ($pK_s = 3,86$) beseitigt werden, zweitens muss die Glucose regeneriert werden, da die Vorräte sonst rasch erschöpft sind.

Der anaerobe Glucoseabbau zur Energiegewinnung spielt für den **Skelettmuskel** unter erhöhter Belastung eine große Rolle, wenn mehr Lactat entsteht als oxidativ in den Mitochondrien weiterverarbeitet werden kann. Das entstehende Lactat wird über den Blutweg zur Leber transportiert, dort wieder zur Glucose aufgebaut und dann zum Muskel zurücktransportiert (**Cori-Zyklus**). Der Abbau bis zum Lactat hat den Vorteil, dass die NADH-Bilanz neutral bleibt und damit auch das Redoxgleichgewicht in der Muskel- und Leberzelle.

Die zweite Möglichkeit besteht darin, Pyruvat durch Stickstoffübertragung in Alanin umzuwandeln¹⁹ (Transaminierung durch GPT bzw. AL(A)T und Pyridoxalphosphat), dieses zur Leber zu transportieren, dort wieder zu Pyruvat zu deaminieren (das frei werdende Ammo-

¹⁹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alanin-Stoffwechsel#Biosynthese_und_Abbau_von_Alain_durch_Transaminierung

niak kann in der Leber zu Harnstoff entgiftet²⁰ und über die Niere ausgeschieden werden) und wieder Glucose zu bilden. Der letztgenannte Weg, der **Glucose-Alanin-Zyklus**, ist wichtig, da hiermit auch der Stickstoff (-> giftiges Ammoniak) aus dem Muskel zur Leber geschafft wird, der durch die gesteigerte Proteolyse (Desaminierung glucogener Aminosäuren) vermehrt freigesetzt wird.

Erythrozyten nutzen den anaeroben Abbau von Glucose, da sie keine Mitochondrien haben. Bei **lokalem Sauerstoffmangel** greifen alle betroffenen Zellen auf dieses „Notstromaggregat“ zurück, um zu überleben.

8.9 Verbindungen zu anderen Stoffwechselwegen

Siehe dazu die Stoffwechsel-Übersicht²¹.

Glucose wird in die Zelle aufgenommen und (wenn es nicht für die Fructose-Bildung²² (v.a. in den Samenblasen) genutzt wird) in Glucose-6-phosphat umgewandelt, so dass es die Zelle nicht mehr verlassen kann. Glucose-6-phosphat kann dann in der Glycolyse zu Pyruvat abgebaut werden oder je nach Organ und Bedarf für die Bildung von Glycogen²³ (Leber, Skelettmuskel), Galactose²⁴ (u.a. Milchdrüse), Glucuronsäure²⁵ (v.a. Leber) oder Inositolphosphate²⁶ verwendet werden sowie in den Pentosephosphatweg²⁷ fließen. Umgekehrt ist Glucose-6-phosphat das Endprodukt des Abbaus von Glycogen²⁸ (Leber, Muskel) und Galactose.

Die nächste Station ist Fructose-6-phosphat. Hier mündet bereits wieder ein Teil des Substrats des Pentosephosphat-Shunts ein (bzw. fließt dorthin ab). F6P stellt weiterhin die Verbindung zum Mannose- und Fucose-Stoffwechsel²⁹ sowie zum Aminosucker-Stoffwechsel³⁰ her.

Die isomeren Spaltprodukte von Fructose-1,6-Bisphosphat - Glycerinaldehyd-3-phosphat und Dihydroxyacetonphosphat - liefern das Glycerin für die Biosynthese der Neutralfette³¹ und Phosphoglyceride³². Umgekehrt kann das Glycerin aus der Lipolyse³³ hier in die Gly-

-
- 20 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus
 21 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Stoffwechsel
 22 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Fructose-,_Mannose-_und_Fucose-Stoffwechsel
 23 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogensynthese
 24 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Galactose-Stoffwechsel
 25 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Urons%C3%A4uren-Stoffwechsel
 26 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Inositolphosphat-Stoffwechsel
 27 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Hexosemonophosphatweg
 28 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogenolyse_und_St%C3%A4rkeabbau
 29 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Fructose-,_Mannose-_und_Fucose-Stoffwechsel#Fructose,_Mannose_und_Fucose
 30 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aminosucker-Stoffwechsel
 31 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinbiosynthese#Erzeugung_von_Glycerin-3-phosphat_.28.CE.B1-Glycerophosphat.29
 32 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phosphoglycerid-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Phosphatidat_.281.2C2-Diacylglycerin-3-phosphat.29
 33 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinabbau#Triacylglycerin_wird_zu_Glycerin_und_3_Fetts.C3.A4uren_hydrolytisch_gespalten

colyse/Gluconeogenese einmünden. Der Abbau von Fructose³⁴ liefert ebenfalls DHAP und Glycerin und das 2. Endprodukt (bzw. Edukt für die Gegenrichtung) des Pentosephosphatwegs ist Glycerinaldehyd-3-phosphat. Die Verbindungen sind hier³⁵ noch einmal dargestellt.

3-Phosphoglycerat ist der Startpunkt der Serin- und Glycin-Biosynthese³⁶.

Phosphoenolpyruvat (PEP) wird für die Synthese von N-Acetylneuraminsäure (NANA)³⁷ benötigt.

Pyruvat kann durch Transaminierung in Alanin³⁸ umgewandelt werden und durch Reduktion in Lactat sowie vice versa. Pyruvat ist weiterhin der Ausgangspunkt der Gluconeogenese³⁹ und die mögliche Endstrecke des Abbaus von Cholin⁴⁰ und einigen glucogenen Aminosäuren wie dem genannten Alanin, Tryptophan⁴¹ (über Alanin), Threonin, Serin, Glycin⁴² und Cystein⁴³ (über Serin). Pyruvat kann weiterhin aus dem Citratzyklus⁴⁴ bezogen werden (Decarboxylierung von Malat⁴⁵) und zu guter letzt zur Energiegewinnung oder zur Biosynthese von Fettsäuren oder Cholesterin durch dehydrierende Decarboxylierung⁴⁶ zu Acetyl-CoA umgesetzt werden.

8.10 Transport der Reduktionsäquivalente ins Mitochondrium zur Atmungskette

NADH (+ H⁺) kann die die innere Mitochondrienmembran nicht durchdringen. Die in der Glycolyse erzeugten Reduktionsäquivalente müssen jedoch irgendwie vom Zytosol ins Mitochondrium zur Atmungskette⁴⁷ gelangen. Zur Lösung dieses Problems gibt es verschiedene Möglichkeiten.

-
- 34 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Fructose-,_Mannose-_und_Fucose-Stoffwechsel#In_der_Leber_wird_Fructose_zu_DHAP_und_D-Glycerinaldehyd_abgebaut
- 35 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_D-Glycerinaldehyd-3-phosphat#Die_Zusammenh%C3%A4nge_im_Detail
- 36 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel
- 37 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aminozucker-Stoffwechsel#Biosynthese_.2F_Abbau_von_CMP-N-Acetylneuraminat
- 38 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alanin-Stoffwechsel
- 39 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese
- 40 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Betain_und_Abbau_zu_Glycin
- 41 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel
- 42 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel
- 43 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cystein-Stoffwechsel
- 44 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus
- 45 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren#Gewinnung_des_NADPH.2FH.2B_-_HMP-Weg_und_Citrat-Malat-Pyruvat-Zyklus
- 46 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Dehydrierende_Decarboxylierung_von_Pyruvat_zu_Acetyl-Coenzym_A
- 47 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung

8.10.1 Das Malat-Aspartat-Shuttle

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	<chem>OC(CC(=O)[O-])C(=O)[O-]</chem> Malat						
NAD^+ $NADH/H^+$		NAD^+ $NADH/H^+$		Malat-Dehydrogenase	1.1.1.37	Ox	
	<chem>CC(=O)C(=O)[O-]</chem> Oxalacetat						
L-Glutamat α -Ketoglutarat		L-Glutamat α -Ketoglutarat	Pyridoxal-phosphat	Aspartat-Transaminase (AST, ASAT, GOT)	2.6.1.1	Tr	
	<chem>CC(N)C(=O)[O-]</chem> L-Aspartat						

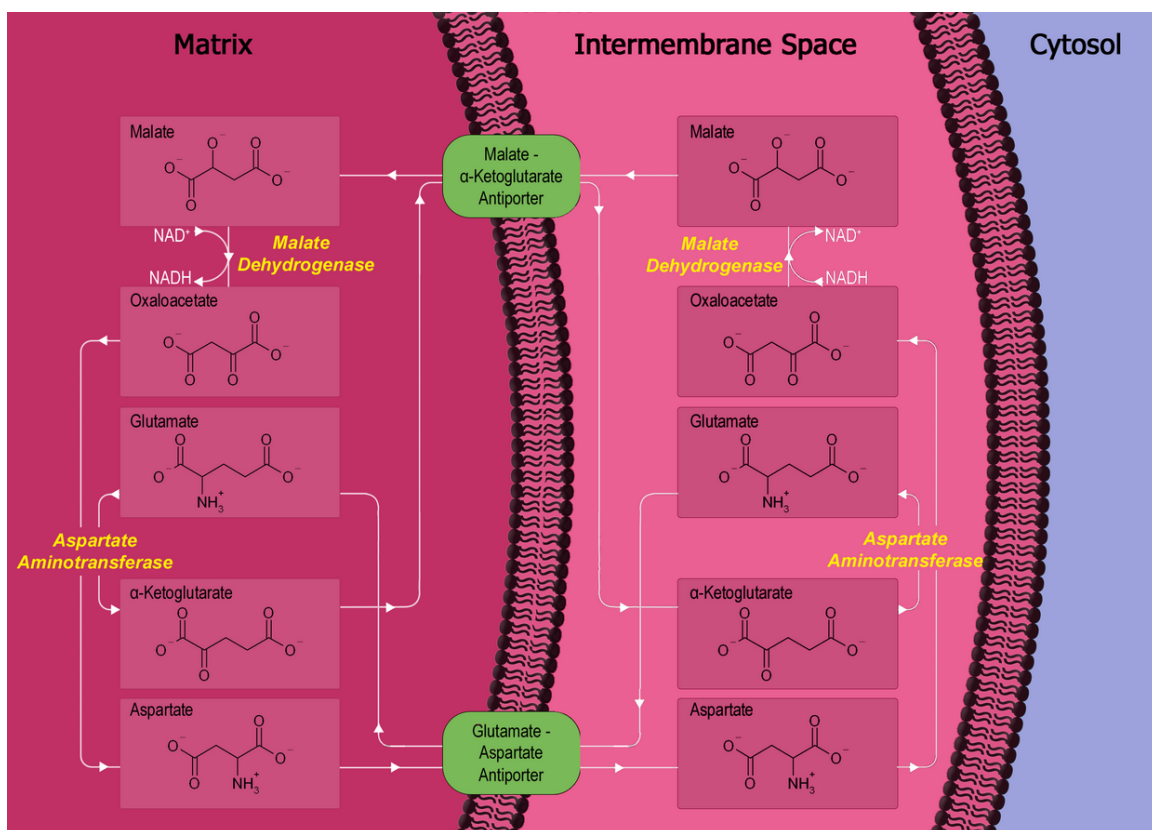


Abb. 41 Das Malat-Aspartat-Shuttle.

Eine geschickte Lösung bietet die Übertragung der Elektronen auf ein Transportmolekül, in diesem Falle auf Oxalacetat⁴⁸, das dadurch zum Malat reduziert wird (1.). Malat wird nun in die Matrix geschafft, wo die Malat-Dehydrogenase die entsprechende Rückreaktion katalysiert, so dass die Elektronen wieder auf NAD^+ übertragen werden (2.).

Nun wird der Rückweg ins Zytosol dadurch verkompliziert, dass Oxalacetat die innere Mitochondrienmembran ebenfalls nicht permeieren kann. Deswegen muss Oxalacetat in eine Form gebracht werden, für die ein Membrantransporter vorhanden ist. Oxalacetat wird also von der Aspartat-Transaminase (AST, GOT) PALP-abhängig zu Aspartat transaminiert (3). Die Aminogruppe stammt dabei von Glutamat, das durch die Transaminierung zum α -Ketoglutarat wird. Aspartat und α -Ketoglutarat gelangen nun über die entsprechenden Membrantransporter zurück ins Zytosol, die Aspartat-Transaminase sorgt noch einmal für die Rückreaktion (4.) und es entsteht wieder Oxalacetat für den nächsten Transportzyklus, sowie Glutamat, das wieder in die Matrix transportiert wird und dort für die nächste Transaminierung bereitsteht.

Das Zusammenspiel aus Umwandlungs- und Transportprozessen ergibt eine pfiffige Choreographie, die in der Abbildung rechts noch einmal schematisch dargestellt ist.

Die beteiligten Reaktionspartner Oxalacetat, Malat und α -Ketoglutarat sind (unter anderem) Intermediate des Citratzyklus⁴⁹.

8.10.2 Das Glycerin-3-Phosphat-Shuttle

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Dihydroxyacetonphosphat						
NADH/H^+		FADH_2		1) Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase	1.1.1.8	Ox	
NAD^+		FAD		2)?	?	Ox	
	Glycerin-3-phosphat						

Eine Alternative stellt das Glycerin-3-phosphat-Shuttle dar. Das Glycolyse-Intermediat DHAP⁵⁰ wird dabei zu Glycerin-3-phosphat⁵¹ reduziert (1.) und überträgt sie an der inneren Mitochondrienmembran auf FAD (2.). FADH_2 gibt die Elektronen an Ubichinon (Q) weiter. Das Glycerin-3-phosphat-Shuttle ist etwas schneller als das Malat-Aspartat-Shuttle, hat jedoch durch die Umgehung der NADH-Dehydrogenase (Komplex I der Atmungskette) eine etwas geringere Energieausbeute. Man findet dieses Shuttle z.B. im Gehirn und im Skelettmuskel.

48 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxalacetat

49 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus

50 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Dihydroxyacetonphosphat

51 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycerin-3-phosphat

8.11 In einem Nebenweg der Glycolyse entsteht 2,3-Bisphosphoglycerat

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{OPO}_3^{2-} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array} $	1,3-Bisphosphoglycerat					
	\rightleftharpoons			Bisphosphoglycerat-Mutase	5.4.2.4	Iso	BPGM-Def.
	2,3-Bisphosphoglycerat						
	H_2O Pi	\curvearrowright		Bisphosphoglycerat-Phosphatase	3.1.3.13	Hyd	
	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{O}^- \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array} $	3-Phosphoglycerat					

1,3-Bisphosphoglycerat und 3-Phosphoglycerat sind Intermediate der Glycolyse, wobei das letzteres aus ersterem unter ATP-Gewinn und katalysiert von der Phosphoglycerat-Kinase gebildet wird (s.o.).

1,3-Bisphosphoglycerat kann jedoch auch von der Bisphosphoglycerat-Mutase zu 2,3-Bisphosphoglycerat (2,3-BPG) isomerisiert werden. Dies spielt insbesondere in Erythrozyten eine wichtige Rolle. Dort verschiebt 2,3-BPG die **Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins**⁵² durch Stabilisierung des Desoxyhämoglobins nach rechts und erleichtert so die Sauerstoffabgabe im Gewebe.

Durch die Bisphosphoglycerat-Phosphatase-Reaktion kann 2,3-BPG es zu 3-Phosphoglycerat dephosphoryliert und damit wieder der Glycolyse zugeführt werden. Die Reaktionen laufen auch unter der Bezeichnung Rapoport-Luebering-Zyklus.

Im Gegensatz zur Phosphoglycerat-Kinase-Reaktion kann hierbei kein ATP gewonnen werden.

8.12 Pathobiochemie

Enzymdefekte der Glycolyse (bzw. Gluconeogenese) äußern sich häufig in hämolytischen Anämien, Myopathien und Neurodegeneration. Dies hat damit zu tun, dass Erythrozyten

⁵² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4moglobin#Modulation_des_Sauerstoffbindungskurve

(keine Mitochondrien!) und Nervenzellen ihren Energiebedarf fast ausschließlich über Glucose decken, ebenso wie der Skelettmuskel unter anaeroben Bedingungen.

8.13 Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Die Umschaltung des Skelettmuskels auf den anaeroben Glucoseabbau zur Energiegewinnung unter Belastung, die sog. „anaerobe Schwelle“, ist als Lactat-Anstieg im Blut messbar. Für den Sport wird allgemein aerobes Training empfohlen. Ein erhöhtes **Lactat** ist auch bei schweren Allgemeinerkrankungen und ischämischen Zuständen feststellbar, wenn die Sauerstoffversorgung des Organismus oder einzelner Gewebe insuffizient wird, z.B. im Schock oder bei einer Darmischämie. Die sog. metabolische Laktatazidose geht mit einer lebensbedrohlichen Übersäuerung des Körpers einher und kann verschiedenste Ursachen haben, z.B. eine Vergiftung.

Die Serum-Konzentration der **Lactat-Dehydrogenase (LDH)** steigt bei einem erhöhten Zellerfall und kann daher als Parameter für z.B. Gewebsschädigungen oder Tumorerkrankungen (hoher Zellumsatz) dienen. Eine unsachgemäße Blutentnahme (Hämolyse) kann dergleichen vortäuschen. Neben der LDH können auch erhöhte Harnsäure- (Endprodukt des Purin-Stoffwechsels (DNA, RNA)⁵³) und Kalium-Spiegel (normalerweise vorwiegend intrazellulär) auf Zelluntergänge hindeuten, wenn sie nicht durch andere Störungen (Niereninsuffizienz, Gicht, Medikamente) bedingt sind.

8.14 Weblinks

- KEGG: Glycolysis / Gluconeogenesis - Homo sapiens (human)⁵⁴
- RCSB PDB: Glycolytic Enzymes⁵⁵
- The chemical logic behind... Glycolysis⁵⁶ von Prof. Doutor Pedro Silva.
- Glycolysis in animation (von John Kyrk)⁵⁷
- Glycolysis (von Donald Nicholson)⁵⁸
- The Biochemists' Songbook MP3 Files⁵⁹: In Praise of E. M. P. (Tune: "The British Grenadiers")⁶⁰

53 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel

54 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00010

55 <http://www.pdb.org/pdb/101/motm.do?momID=50>

56 <http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/glycolysis.htm>

57 <http://www.johnkyrk.com/glycolysis.html>

58 <http://www.tcd.ie/Biochemistry/IUBMB-Nicholson/swf/glycolysis.swf>

59 <http://www.csulb.edu/~cohlberg/songbook.html>

60 <http://www.csulb.edu/%7Ecohlberg/Songs/glycolysis.mp3>

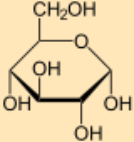

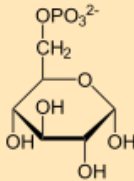

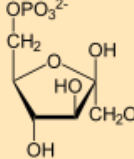

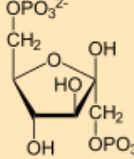


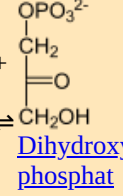
9 Gluconeogenese

9.1 Allgemeines

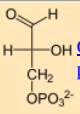

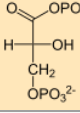

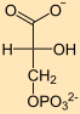

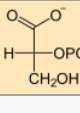

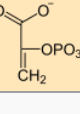

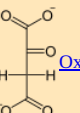

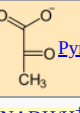

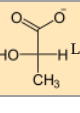
Die Gluconeogenese (Glucose-Neubildung) ist eine energieaufwendige Möglichkeit, die Glycolyse umzukehren. Sie wird neben dem Glycogen-Abbau¹ vor allem von der Leber dazu genutzt, um den Blutzuckerspiegel konstant zu halten.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogenolyse_und_St%C3%A4rkeabbau

9.2 Teil 2: Bildung von Glucose aus Glycerinaldehyd-3-phosphat (GADP) und Dihydroxyacetonphosphat (DHAP)

Tr.	All.	()	Substrat	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
			α -D-Glucose (Glc)					
+ cAMP - Insulin				P _i H ₂ O	Glucose-6-Phosphatase	3.1.3.9	Hyd	GSD1a (von Gierke)
			alpha-D-Glucose-6-phosphat					
					Glucose-6-phosphat-Isomerase	5.3.1.9	Iso	GPI-Def.
			beta-D-Fructose-6-phosphat					
+ cAMP - Insulin	- AMP, F-2,6-BP			P _i H ₂ O	Fructose-1,6-bisphosphatase	3.1.3.11	Hyd	FBP-Def.
			β -D-Fructose-1,6-bisphosphat					
					Zn Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase	4.1.2.13	Ly	GSD12, Hered. Fructoseintoleranz
			Glycerinaldehyd-3-phosphat		Triosephosphat-Isomerase	5.3.1.1	Iso	TPI1-Def.
			Dihydroxyacetonphosphat					

9.3 Teil 1: (Rück-)Gewinnung von Glycerinaldehyd-3-phosphat aus Pyruvat

Tr.	All.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
			Glycerinaldehyd-3-phosphat					
		$P_i + NAD^+$ $NADH/H^+$		$NAD^+ + P_i$ $NADH/H^+$		Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase	1.2.1.12	Ox
			1,3-Bisphosphoglycerat					
		ADP ATP		ADP ATP		Phosphoglycerat-Kinase	2.7.2.3	Tr PGK1-Def.
			3-Phosphoglycerat					
						Phosphoglycerat-Mutase	5.4.2.1	Iso GSD10
			2-Phosphoglycerat					
		H_2O		H_2O	Mg	Enolase	4.2.1.11	Ly ENO1-Def., GSD13
			Phosphoenolpyruvat					
+ cAMP, Glukokortikoide - Insulin				GDP, CO_2 GTP		Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase	4.1.1.32	Ly PCK1-Def., PCK2-Def.
			Oxalacetat					
+ Acetyl-CoA				ADP, P_i ATP, HCO_3^-	Biotin; Mn od. Zn	Pyruvat-Carboxylase	6.4.1.1	Lig PC-Def.
			Pyruvat					
		$NADH/H^+$ NAD^+		$NADH/H^+$ NAD^+		L-Lactat-Dehydrogenase	1.1.1.27	Ox GSD11, LDHB-Def.
			L-Lactat					

9.4 Die Gluconeogenese

Die Gluconeogenese stellt quasi die Umkehrung der Glycolyse² dar. Aus zwei Pyruvat (Lactat) wird hier ein Glucosemolekül gebildet. Um den Substratfluss in die entgegengesetzte Richtung zu leiten, müssen dabei drei irreversible exergone Reaktionen der Glycolyse gegen endergone ausgetauscht werden. Nicht zufällig stellen diese Reaktionen bzw. die katalysierenden Enzyme auch die Schlüsselenzyme dar, über die zwischen Glycolyse und Gluconeogenese hin- und hergeschaltet wird. Da die Gluconeogenese sehr energieaufwendig ist – sie kostet 6 Mol ATP (und 2 NADH/H⁺) pro Mol Glucose, während die Glycolyse nur 2 ATP (und 2 NADH/H⁺) pro Mol Glucose liefert – wird sie streng nach Bedarf aktiviert.

Die beteiligten Enzyme sind bis auf die Pyruvatcarboxylase (anaplerotische Reaktion des Citratzyklus³ im Mitochondrium) und die Glucose-6-Phosphatase (glattes endoplasmatisches Retikulum) im Zytosol lokalisiert. D.h. die Glucosebildung verteilt sich auf **drei zelluläre Reaktionsräume**.

Die Gluconeogenese findet v.a. in **Leber und Nierenrinde**, z.T. auch in der Darmmucosa statt. Sie dient neben der Glycogenolyse⁴ dazu, den Blutzuckerspiegel anzuheben und glucoseabhängige Organe wie Nervensystem, Erythrozyten, Nebennierenmark und den arbeitenden Skelettmuskel mit Glucose zu versorgen. Angekurbelt wird die Gluconeogenese besonders unter Belastung bzw. Stress durch sympathische Katecholaminfreisetzung (cAMP-Anstieg im Hepatozyt) und Glucokortikoide sowie Glucagon. Dies erfolgt über die Beeinflussung der Transkriptionsrate sowie über die Senkung der Konzentration an Fructose-2,6-bisphosphat⁵, dem wichtigsten allosterischen Regulator. Insulin ist der Gegenspieler und bremst die Gluconeogenese.

Substrate der Gluconeogenese sind **Lactat** (Cori-Zyklus), **glucogene Aminosäuren**⁶, die bes. aus dem Skelettmuskel zufließen (Glucose-Alanin-Zyklus), und **Glycerin**, welches beim Abbau von Triglyceriden, also bei der Lipolyse⁷ entsteht, nach Aktivierung und Oxidation zu Dihydroxyacetonphosphat. Die Gluconeogenese aus Acetyl-CoA ist hingegen nicht möglich, daher können Fettsäuren, Ketonkörper und rein ketogene Aminosäuren auch nicht zur Gluconeogenese herangezogen werden!

9.5 Verbindungen zu anderen Stoffwechselwegen

Die Glycolyse der Nahrungsglucose bzw. Gluconeogenese aus Pyruvat, Lactat oder glucogenen Aminosäuren stellt als Rückgrat des Stoffwechsels zahlreichen anderen Stoffwechselwegen Substrat zur Verfügung und nimmt diese umgekehrt auch wieder auf. Die Verbindungen

-
- 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse
https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#.C3.9Cbersicht_.C3.BCber_die_amphibolen_Verbindungen_und_anaplerotischen_Reaktionen_des_Citratzyklus
- 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogenolyse_und_St%C3%A4rkeabbau
- 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_beta-D-Fructose-2,6-bisphosphat
- 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aminos%C3%A4uren-Stoffwechsel#Abbau_der_proteinogenen_L-Aminos.C3.A4uren
- 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinabbau
- 7

sind im Kapitel Glycolyse⁸ dargestellt. Der 1. Schritt der Gluconeogenese im Mitochondrium liefert anders als die Glycolyse zusätzlich noch Oxalacetat (Umgehung der Pyruvatkinase-Reaktion), womit der Citratzyklus (Mitochondrium) aufgefüllt werden kann bzw. umgekehrt kann das Oxalacetat aus dem Citratzyklus hier zur Gluconeogenese eingeschleust werden. Der Transport von Oxalacetat über die innere Mitochondrienmembran, die keinen Oxalacetat-Transporter hat, erfolgt z.B. in Form von Citrat (Kondensation von Oxalacetat mit Acetyl-CoA, 1. Reaktion des Citratzyklus) oder Malat (Reduktion von Oxalacetat zu Malat) mittels einem Tricarboxylatcarrier⁹.

9.6 Pathobiochemie

Bei der Glykogenspeicherkrankheit 1a (GSD1a, von Gierke)¹⁰ verhindert ein Defekt der Glucose-6-Phosphatase, dass die Leber Glucose aus der Gluconeogenese oder Glycogenolyse¹¹ freisetzen kann, die Glucose bleibt als Glucose-6-phosphat in der Zelle gefangen. Schwere Hypoglykämien sind die Folge. Schwere Unterzuckerungen resultieren auch aus Defekten der Fructose-1,6-bisphosphatase¹² und der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase 1¹³ und 2¹⁴, ebenfalls Schlüsselenzyme der Gluconeogenese. Die Defizienz des vierten Schrittmacherenzym, der Pyruvat-Carboxylase¹⁵, führt zu einer mangelnden Produktion von Oxalacetat¹⁶. Aufgrund der vielfältigen Aufgaben von Oxalacetat kommt es hier zu komplexeren Störungsbildern.

9.7 Weblinks

- KEGG: Glycolysis / Gluconeogenesis - Homo sapiens (human)¹⁷
- The chemical logic behind... Gluconeogenesis¹⁸ von Prof. Doutor Pedro Silva

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse#Verbindungen_zu_anderen_Stoffwechselwegen

9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren#Transport_von_Acetyl-CoA_und_Oxalacetat_ins_Zytosol

10 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glykogenspeicherkrankheit_1a_\(von_Gierke\)](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glykogenspeicherkrankheit_1a_(von_Gierke))

11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogenolyse_und_St%C3%A4rkeabbau#Freisetzung_von_Glucosemolek.C3.BClen_aus_der_.28unverzweigten.29_Glycogenkette

12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Fructose-1,6-bisphosphatase-Defizienz

13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase_1-Defizienz

14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase_2-Defizienz

15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyruvat-Carboxylase-Defizienz

16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxalacetat

17 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00010

18 <http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/gng.htm>

10 Glycogenolyse und Stärkeabbau

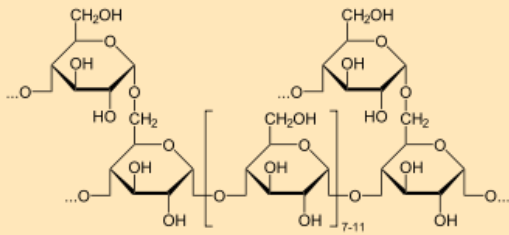
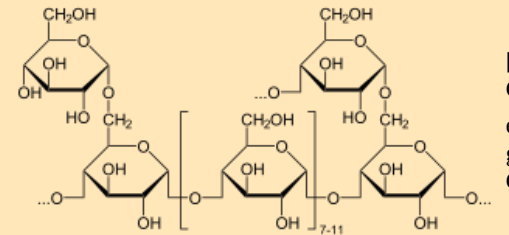
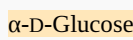
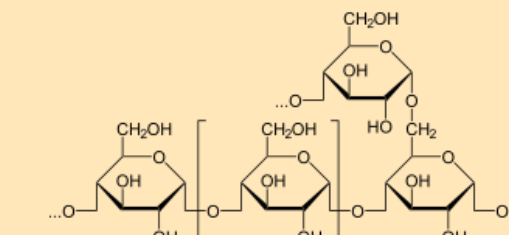
10.1 Allgemeines

Die Stärke der Pflanzen (Amylose und Amylopectin) und das tierische Glycogen stellen die kompakte Speicherform der Glucose dar. Sie bestehen aus langen Ketten von 1,4- α -verbundenen Glucosemolekülen, die sich über zusätzliche 1,6- α -gebundene Glucose-Moleküle verzweigen.

In Leber und Muskel gebildetes Glycogen dient im Körper als schnell verfügbarer Energie- bzw. Glucosespeicher.

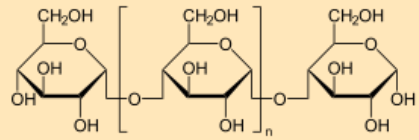
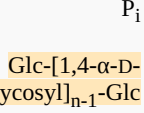

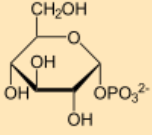

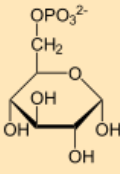

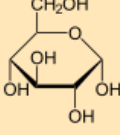
Glycogen und Stärke aus der Nahrung werden im Verdauungstrakt von Amylasen, Glucosidasen und Isomaltasen zerlegt und dienen als exogene Kohlenhydratquelle.

10.2 Abbau von Kettenverzweigungen

	Substrat	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		<p>1,6- verzweigtes [1,4-α-D- Glycosyl]_n (Amylopectin, Glycogen)</p>					
	↓			α - Glucantransferase (debranching enzyme)	2.4.1.25	Tr	GSD3 (Forbe, Cori)
		<p>[1,4-α-D- Glycosyl]_n mit einem 1,6- gebundenen Glucosemolekül</p>					
	H_2O  α -D-Glucose	↘		Amylo-1,6- Glucosidase (debranching enzyme)	3.2.1.33	Hyd	GSD3 (Forbe, Cori)
		<p>[1,4-α-D- Glycosyl]_n mit einer Verzweigung weniger</p>					

Zuerst wird die Amylose-Kette durch die α -Glucantransferase vom 1,6-gebundenen Glucose-Molekül (der Verzweigungsstelle) auf eine andere (bereits gekürzte) Amylose-Kette übertragen, also von einer 1,4- zu einer 1,4-Bindung. Das nun freistehende 1,6-gebundene Glucose-Molekül kann dann im 2. Schritt von der Amylo-1,6-Glucosidase abgespalten werden.

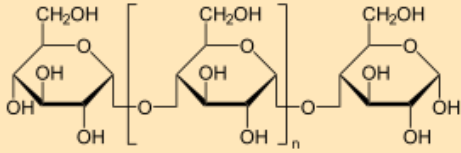

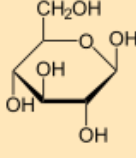

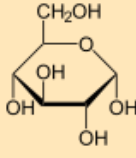

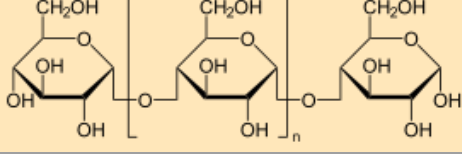
10.3 Freisetzung von Glucosemolekülen aus der (unverzweigten) Glycogenkette

Tr.	Kov.	All.	Substrat	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.	
			 <p>Glc-[1,4-α-D-Glycosyl]_n-Glc (Amylose, unverzweigtes Glycogen)</p>							
	+ Phosphorylierung (Leber)	+ AMP - ATP, G6P	 <p>Glc-[1,4-α-D-Glycosyl]_{n-1}-Glc</p>			Pyridoxal-phosphat	Glycogen-Phosphorylase	2.4.1.1	Tr	GSD5 (McArdle) , GSD6 (Hers)
			 <p>α-D-Glucose-1-phosphat</p>							
						Phosphoglucomutase	5.4.2.2	Iso	GSD14 , CDG1T	
			 <p>α-D-Glucose-6-phosphat</p>							
	+ cAMP - Insulin					Glucose-6-Phosphatase	3.1.3.9	Hyd	GSD1a (von Gierke)	
			 <p>α-D-Glucose (Glc)</p>							

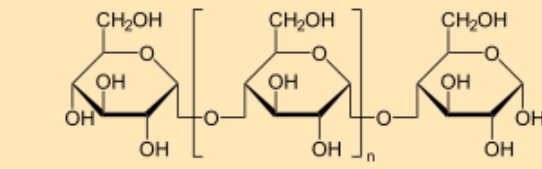

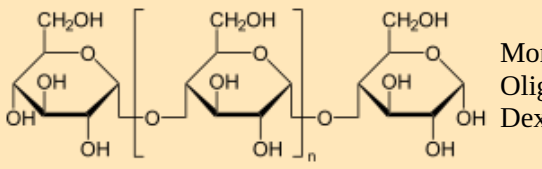
Die Freisetzung von Glucose-1-phosphat statt Glucose hat den Vorteil, dass die Glucose nicht erst wieder zum Glucose-6-phosphat mit ATP phosphoryliert werden muss, damit sie weiter verstoffwechselt werden kann. So kann ATP eingespart werden.

10.4 Glucoseabspaltung vom nicht-reduzierenden Kettenende her

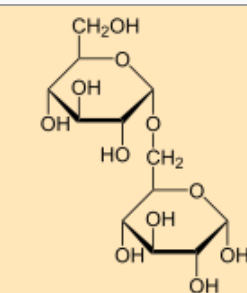

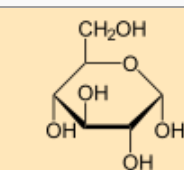
Sukzessive Abspaltung terminaler 1,4-gebundener α -D-Glucose-Reste vom nicht-reduzierenden Ende her.

	Substrat	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>Glycogen, Dextrin</p>					
	<p>H₂O</p> <p>Glycogen/Dextrin</p> 		Glucan-1,4- α -Glucosidase	3.2.1.3	Hyd	
	 <p>β-D-Glucose</p>					
			Aldose-1-Epimerase	5.1.3.3	Iso	
	 <p>α-D-Glucose</p>					
	 <p>Oligosaccharid</p> <p>H₂O</p>		Lysosomale α -Glucosidase (saure Maltase) Intestinale Maltase-Glucoamylase	3.2.1.20	Hyd	(GSD2) Pompe)
	 <p>Oligosaccharide, intestinal auch Polysaccharide</p>					

10.5 1,4- α -Spaltung von Stärke und Glycogen zu Dextrin durch Amylase im Verdauungstrakt

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 $[1,4\text{-}\alpha\text{-D-Glycosyl}]_n$ (Amylose)						
	H ₂ O			α -Amylase	3.2.1.1	Hyd	
	 Mono-, Di-, Oligosaccharide, Dextrin						

10.6 1,6- α -Spaltung von 1,6- α -Bindungen im Verdauungstrakt

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Isomaltose (oder Dextrin)						
	H ₂ O			Isomaltase	3.2.1.10	Hyd	
	 α -D-Glucose						

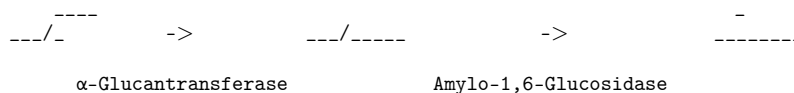
10.7 Eigenschaften von Glycogen und Stärke

Pflanzliche Stärke setzt sich aus Amylose und Amylopectin zusammen. Amylose besteht aus Ketten von 250-300 Glucosemolekülen, die (wie Maltose auch) 1,4- α -glycosidisch verbunden sind. Amylopectin enthält zusätzlich noch an etwa jeder 25. Glucose eine 1,6- α -gebundene Glucose, wo sich dann die Kette verzweigt. Tierisches Glycogen entspricht weitgehend dem Amylopectin, ist allerdings noch stärker verzweigt (alle 6-10 Glucosereste). Durch die Verzweigungen entstehen große Makromoleküle.

Im tierischen Organismus findet der Auf- und Abbau von Glycogen vorwiegend in der Leber und im Muskel statt.

10.8 Abbau der Verzweigungen beim Glycogenabbau in Leber und Muskel

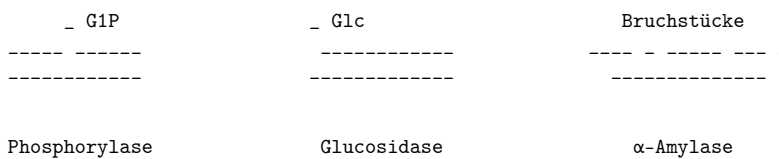
Die Entfernung der Verzweigungen (Tab. 1) erfolgt, wenn durch die benachbarte Glycogenolyse die Verzweigungsstelle für die debranching-Enzyme zugänglich geworden ist. Dann kann die α -Glucantransferase angreifen und die 1,6-gebundene Kette bis auf das 1,6-gebundene Glucosemolekül 1,4-glycosidisch auf die andere Kette übertragen. Das einzelne 1,6-gebundene Glucosemolekül kann nach der Exponierung der 1,6-Bindung nun durch die Amylo-1,6-Glucosidase abgespalten werden.



10.9 Abbau der 1,6-Verzweigungen im Verdauungstrakt

α -1,6-glykosidische Bindungen werden im Dünndarm von der Isomaltase hydrolytisch gespalten (Tab. 5).

10.10 Abbau der Homopolysaccharidketten - 3 Varianten



Aus der unverzweigten Glucose-Kette werden in Leber und Muskel sukzessive einzelne Glucosemoleküle direkt als Glucose-1-phosphat (ATP-Ersparnis!) von der Glycogen-Phosphorylase herausgeschnitten (Tab. 2) oder sie können durch die Glucosidase vom nicht-reduzierenden Ende her als Glucosemoleküle abgespalten werden (Tab. 3).

Mit der Nahrung aufgenommene pflanzlichen Stärke und Glycogen werden im Mund und Dünndarm durch α -Amylase (Tab. 4) und im Dünndarm durch α -Glucosidasen (Maltase, Tab. 3) an der α -1,4-glykosidischen Bindung hydrolytisch gespalten. Die α -Amylase hat ihr

Aktivitätsmaximum im alkalischen Milieu und ist besonders im Sekret von Speicheldrüsen und Pankreas enthalten. Verbleibende α -1,6-glykosidische Bindungen werden von der Isomaltase abgebaut (Tab. 5).

10.11 Glycogenhaushalt

Glycogen wird bezogen auf das Gewicht am stärksten in der **Leber** gespeichert. Glycogen stellt eine leicht verfügbare Glucosereserve dar. Die Leber ist für die Kohlenhydrate und Aminosäuren aus dem Verdauungstrakt, die über die Pfortader antransportiert werden, das erste Auffangbecken. Da wir unregelmäßig essen, Organe wie das Gehirn aber ständig Glucose brauchen wird der Blutglucosespiegel streng kontrolliert. Die Leber ist hier das zentrale Regulationsorgan, in dem sie Glucose als Glycogen speichert und sie bei Bedarf wieder freisetzt und auch über die Gluconeogenese¹ neu bildet. Bezogen auf den Körpergesamtycogengehalt findet sich das meiste Glycogen allerdings in der **Skelettmuskelm**asse. Der Skelettmuskel besitzt keine Glucose-6-Phosphatase-Aktivität und nutzt seine Glycogenspeicher daher nur für den Eigenbedarf (Glucose-6-phosphat kann die Zelle nicht verlassen).

10.12 Regulation

Das Schlüsselenzym der Glycogenolyse ist die **Glycogen-Phosphorylase**. Allosterisch aktiviert wird das Enzym durch AMP, welches Energiemangel signalisiert. Allosterische Hemmer sind entsprechend ATP und Glucose-6-phosphat.

Die Leber-Isoform des Enzyms kann auch durch Phosphorylierung eines Serin-Restes aktiviert werden. Die Phosphorylierung erfolgt durch die Phosphorylase-Kinase, die ihrerseits durch Phosphorylierung oder Ca^{2+} -Calmodulin aktiviert wird. Aktivierung heißt es kommt zu einer Konformationsänderung des Enzyms. Die Glycogenolyse in der Leber wird stimuliert durch Glucagon (aus den A-Zellen des Pankreas) und Katecholamine (Adrenalin aus dem Nebennierenmark), die beide über membranständige G-Protein-gekoppelte Rezeptoren die Adenylatcyclase aktivieren (-> cAMP-Anstieg), sowie durch Glucokortikoide (aus der Nebennierenrinde). Insulin (aus den B-Zellen des Pankreas) wirkt als Gegenspieler und bremst den Glycogenabbau.

10.13 Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Eine Erhöhung der α -Amylase im Serum kann auf eine Pankreatitis oder Sialadenitis hinweisen.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese

10.14 Pharmakologie

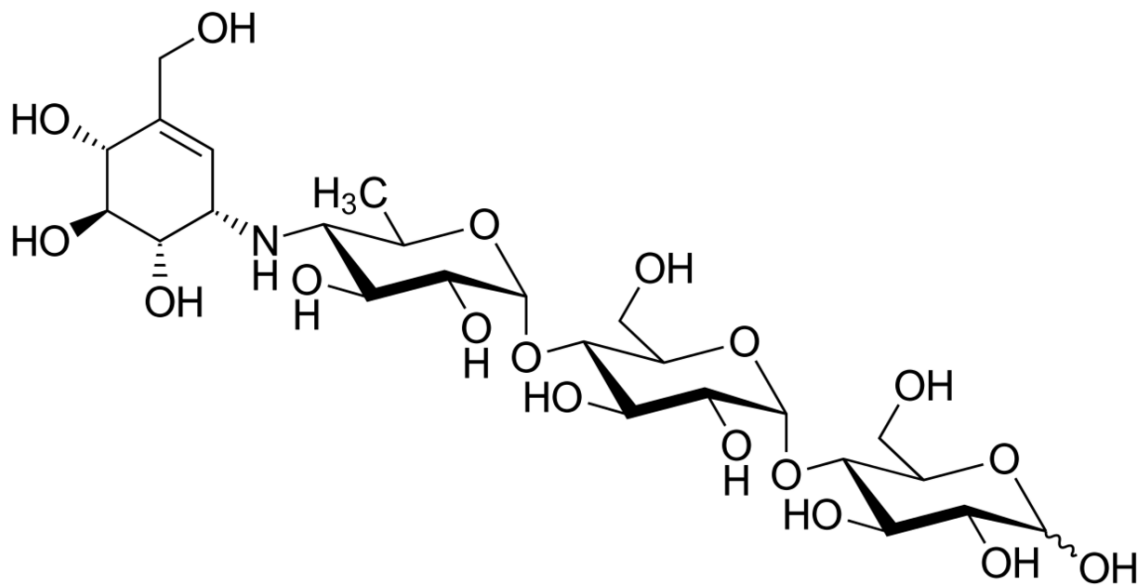


Abb. 100 Acarbose.

Oral zugeführte α -Glucosidase-Hemmer² wie die **Acarbose** hemmen im Dünndarm die Spaltung von Stärke in Glucose. Beim Diabetes mellitus Typ 2 können damit postprandiale Blutzuckerspitzen verhindert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen kommen durch die bakterielle Zersetzung der nicht resorbierten Kohlenhydrate im Dickdarm zustande.

10.15 Weblinks

- KEGG: Starch and sucrose metabolism - Homo sapiens (human)³
- The chemical logic behind... Glycogen synthesis and degradation⁴ von Prof. Doutor Pedro Silva
- RCSB PDB: Glycogen Phosphorylase⁵
- RCSB PDB: Alpha-amylase⁶

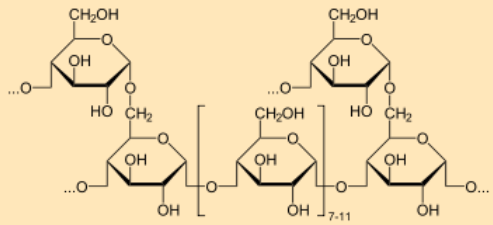
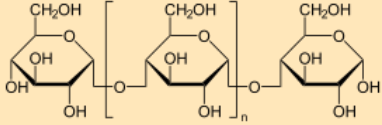

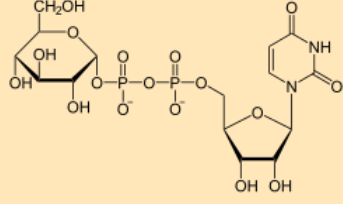

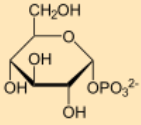
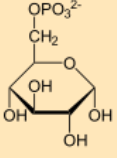
2 https://de.wikibooks.org/wiki/Pharmakologie_und_Toxikologie:_Stoffwechsel#.CE.B1-Glucosidase-Hemmer
 3 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00500
 4 <http://homepage.ufp.pt/pedros/bq/glycogen.htm#degrada>
 5 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=24>
 6 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=74>

11 Glycogensynthese

11.1 Allgemeines

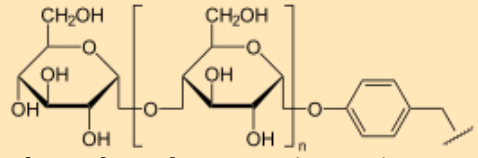

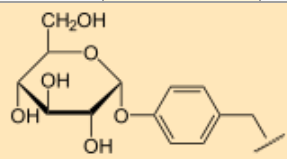

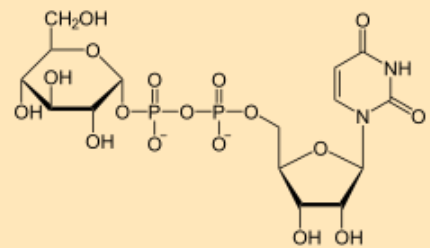
Glykogen bildet v.a. in Leber und Skelettmuskel ein leicht verfügbares Glucose-Depot.

11.2 Verlängerung der Glycogenkette um ein Glucosemolekül sowie Einbau von Kettenverzweigungen

Kov.	()	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>1,6- verzweigtes [1,4-α-D- Glycosyl]_n (Amylopectin, Glycogen)</p>						
		↑		Amylo-(1,4-1,6)- Transglucosylase (branching enzyme)	2.4.1.18	Tr	GSD IV (Andersen)
	 <p>[1,4-α-D-Glycosyl]_{n+1} (Dextrin, Amylose)</p>						
- Phos- phory- lierung		 <p>UDP [1,4-α-D-Glycosyl]_n</p>		Glycogen- Synthase (Stärke- Synthase)	2.4.1.11	Tr	GSD 0a, GSD 0b
	 <p>UDP-Glucose</p>						
		 <p>PP_i UTP</p>		UTP-Glucose- 1- phosphat- Uridyltransferase	2.7.7.9	Tr	
	 <p>α-D-Glucose-1-phosphat</p>						
		↕		Phospho- glucomutase	5.4.2.2	Iso	GSD14, CDG1T
	 <p>α-D-Glucose-6-phosphat</p>						

11.3 Erzeugung neuer Glycogenketten

Bei der Glycogensynthese werden entweder bestehende Ketten verlängert (s.o.) oder die Glycogensynthese beginnt mit dem Protein Glycogenin als Startermolekül, das sich selbst bis max. 13 Glucosereste anhängen kann:

()	Substrat	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>Glycosyl_{n+1}-glycogenin (n=4-12)</p>					
	 <p>UDP UDP-Glucose</p>		Glycogenin-Glycosyltransferase (UE des Glycogenins)	2.4.1.186	Tr	
	 <p>Glycosylglycogenin</p>					
	 <p>UDP Glycogenin</p>		Glycogenin-Glycosyltransferase (UE des Glycogenins)	2.4.1.186	Tr	
	 <p>UDP-Glucose</p>					

11.4 Weblinks

- KEGG: Starch and sucrose metabolism - Homo sapiens (human)¹

1 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00500

- The chemical logic behind... Glycogen synthesis and degradation² von Prof. Doutor Pedro Silva

² <http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/glycogen.htm#synthase>

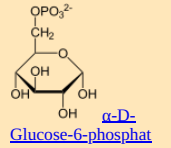

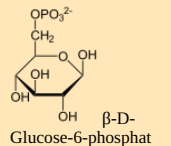

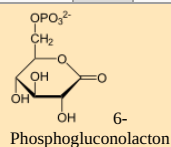

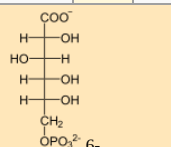

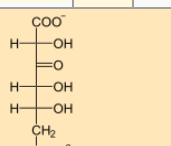

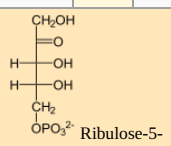
12 Hexosemonophosphatweg

12.1 Allgemeines

Der Hexosemonophosphatweg (HMP-Weg, Pentosephosphatweg, Pentosephosphat-Shunt) ist ein Nebenweg der Glycolyse¹. Er dient der Reduktion von NADPH + H⁺² für Reduktionsvorgänge und der Biosynthese von Ribose-5-phosphat³ für die Nukleotid- resp. Purin-⁴ und Pyrimidin-Biosynthese⁵ einschl. Purin-Salvage⁶.

-
- 1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse
 - 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Nicotinat-_und_Nicotinamid-Stoffwechsel
 - 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_D-Ribose-5-phosphat
 - 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Inosin-5.27-monophosphat_.28IMP.29
 - 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_UMP
 - 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Salvage_Pathway

12.2 1. Teil: Oxidation und Decarboxylierung von α -D-Glucose-6-phosphat zu Ribulose-5-phosphat

All.	Subst. ()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>α-D-Glucose-6-phosphat</p>					
6-Phosphogluconat			Glucose-6-phosphat-Isomerase (GPI)	5.3.1.9	Iso	Glucose-6-phosphat-Isomerase-Defizienz
	 <p>β-D-Glucose-6-phosphat</p>					
	<p>NADP⁺ NADPH/H⁺</p> 		Glucose-6-phosphat-1-Dehydrogenase (G6PD)	1.1.1.49	Ox	Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel
	 <p>6-Phosphogluconolacton</p>					
	<p>H₂O</p> 		6-Phosphogluconolactonase	3.1.1.31	Hyd	
	 <p>6-Phosphogluconat</p>					
	<p>NADP⁺ NADPH/H⁺</p> 		6-Phosphogluconat-Dehydrogenase	1.1.1.44	Ox	6-Phosphogluconat-Dehydrogenase-Defizienz
	 <p>[3-Keto-6-phosphogluconat]</p>					
	<p>CO₂</p> 					
	 <p>Ribulose-5-phosphat</p>					

12.3 2. Teil: Aus Ribulose-5-phosphat wird Fructose-6-phosphat und Glycerinaldehyd-3-phosphat

Substrat 1		Substrat 2	Co.	Enzym(e)	EC	EG	Erkr.
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array}$ Ribulose-5-phosphat	\rightleftharpoons	$\begin{array}{c} \text{CHOH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array}$ [Endiolform]					
1. \updownarrow		2. \updownarrow		1) Ribulose-phosphat-3-Epimerase 2) Ribose-5-phosphat-Isomerase	1) 5.1.3.1 2) 5.3.1.6	Iso	2) Ribose-5-phosphat-Isomerase-Defizienz
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array}$ Xylulose-5-phosphat	+	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array}$ D-Ribose-5-phosphat					
	\updownarrow		Thiamin-P₂	Transketolase	2.2.1.1	Tr	Wernicke-Korsakoff-Syndrom
$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array}$ D-Glycerinaldehyd-3-phosphat	+	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array}$ Sedoheptulose-7-phosphat					
	\updownarrow			Transaldolase	2.2.1.2	Tr	Transaldolase-Defizienz
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array}$ β-D-Fructose-6-phosphat	+	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array}$ Erythrose-4-phosphat					

$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array}$ Xylulose-5-Phosphat	+						
	\updownarrow		Thiamin-P₂	Transketolase	2.2.1.1	Tr	Wernicke-Korsakoff-Syndrom
$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array}$ D-Glycerinaldehyd-3-phosphat	+	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array}$ β-D-Fructose-6-phosphat					

12.4 Die Reaktionen im Detail

Der Hexosemonophosphatweg (HMP-Weg, Pentosephosphatweg) ist ein Nebenweg der Glycolyse und wie diese im **Zytosol** lokalisiert.

Phase 1 (Oxidative, nicht-reversible Phase):

- Zuerst wird α -D-Glucose-6-phosphat zu β -D-Glucose-6-phosphat isomerisiert.
- Die Glucose-6-phosphat-1-Dehydrogenase katalysiert danach die Oxidation am C₁-Atom. Dabei wird ein NADPH/H⁺ gewonnen und es entsteht 6-Phosphogluconolacton.
- Durch Wasseraufnahme wird daraus unter Ringöffnung 6-Phosphogluconat.
- 6-Phosphogluconat kann nun ein weiteres Mal unter NADPH/H⁺-Gewinn oxidiert werden. Dabei entsteht ein instabiles Zwischenprodukt, das spontan zu Ribulose-5-phosphat decarboxyliert.

In der Summe wird also eine (Phospho-)Hexose zweimal oxidiert und zur (Phospho-)Pentose decarboxyliert.

Phase 2 (Nicht-oxidative, reversible Phase):

- Ribulose-5-phosphat wird sowohl zu Xylulose-5-phosphat als auch zu Ribose-5-phosphat isomerisiert.
- Beide Produkte können von der Transketolase zu D-Glycerinaldehyd-3-phosphat und Sedoheptulose-7-phosphat umgesetzt werden.
- Diese wiederum können mit Hilfe der Transaldolase zu β -D-Fructose-6-phosphat und Erythrose-4-phosphat reagieren.
- In einem weiteren Schritt kann Erythrose-4-phosphat unter Einfluss der Transketolase noch einmal mit Xylulose-5-phosphat (s.o.) in D-Glycerinaldehyd-3-phosphat⁷ und β -D-Fructose-6-phosphat⁸ umgewandelt werden, die beiden Endprodukte dieses Weges.

Im Endeffekt werden im HMP-Weg jeweils drei Glucosephosphat-Moleküle (3 C₆-Körper = 18 C-Atome) decarboxyliert (es bleiben 18 - 3 = 15 C-Atome) und diese dann zu zwei Fructose-6-phosphat (2 C₆-Körper = 12 C-Atome) und einem Glycerinaldehyd-3-phosphat (1 C₃-Körper) umgesetzt.

Glycerinaldehyd-3-phosphat und Fructose-6-phosphat können wieder in die Glycolyse⁹ eingeschleust werden oder über die Gluconeogenese¹⁰ zu α -D-Glucose-6-phosphat umgesetzt werden. Durch letzteres entsteht ein Kreislauf, über den Glucose netto vollständig decarboxyliert werden kann. Pro Glucose-Molekül werden dabei 12 NADPH/H⁺ gewonnen.

12.5 Bedeutung des Hexosemonophosphatweges

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_D-Glycerinaldehyd-3-phosphat

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_beta-D-Fructose-6-phosphat

9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse

10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese

- **Generierung von NADPH/H⁺** im 1. Teil:
 - für NADPH-abhängige Biosynthesen wie z.B. Fettsäuren¹¹ und Cholesterin¹².
 - Insbesondere in den Erythrozyten wird das NADPH benötigt, um die Glutathionreduktase zu regenerieren. Dieses Enzym reduziert Glutathion¹³, ein Tripeptid aus Glutamat, Glycin und Cystein, welches mit seiner reduzierten Sulfhydrylgruppe (SH-Gruppe von Cystein) Hämoglobin u. a. Proteine vor der Oxidation schützt.
- **Generierung von Pentosen** wie D-Ribose-5-phosphat¹⁴ z. B. für die Nucleotid- und Nucleinsäuresynthese. Dafür kann der 2. Teil des Hexosephosphatweges von D-Glycerinaldehyd-3-phosphat und D-Fructose-6-phosphat ausgehend auch einfach rückwärts ablaufen, wenn z.B. Pentosen, aber kein NADPH/H⁺ benötigt wird.

12.6 Regulation

Der 1. Teil des HMP-Weges wird reguliert durch das Angebot an NADP⁺ (Aktivierung) und NADPH/H⁺ (Hemmung). Das Schrittmacherenzym ist dabei die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase. Die Reaktionen des 2. Teils sind reversibel und laufen entsprechend dem Angebot an Substraten von unten (aus der Glycolyse/Gluconeogenese) oder oben (aus dem oxidativen Teil) ab und in dem Maße, wie Ribose-5-phosphat aus dem Gleichgewicht entfernt wird bzw. in die Nucleotid-Biosynthese abfließt.

12.7 Pathobiochemie

Der G6PD-Mangel¹⁵ führt bei oxidativem Stress mit H₂O₂-Bildung (Infektionen, Medikamente wie ASS, Sulfonamide, Malariamittel, Lebensmittel wie Saubohnen/Favabohnen) zur oxidativen Schädigung des Erythrozyten und zu hämolytischen Krisen (Favismus).

12.8 Weblinks

- KEGG: Pentose phosphate pathway - Homo sapiens (human)¹⁶
- The chemical logic behind... the Pentose-phosphate Pathway¹⁷. By Prof. Doutor Pedro Silva.

11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese

13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutathion-Stoffwechsel

14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_D-Ribose-5-phosphat

15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel

16 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00030

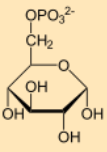

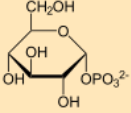

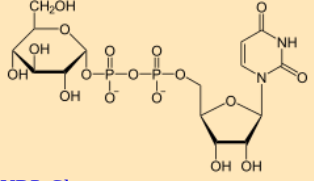

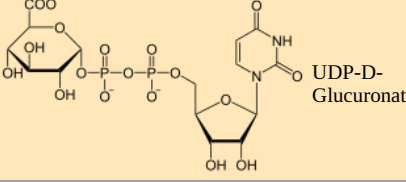

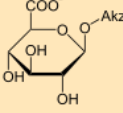

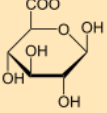
17 <http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/ppp.htm>

13 Uronsäuren-Stoffwechsel

13.1 Allgemeines

Glucuronsäure wird an Eigen- und Fremdmoleküle geheftet, um ihre Wasserlöslichkeit und damit ihre Ausscheidungsfähigkeit zu erhöhen. Daneben kann sie zum Monosaccharid Xylose decarboxyliert werden. Beide gehen in die Biosynthese der Glycosaminoglycane (Proteoglycane) ein.

13.2 Synthese und Übertragung von Glucuronat

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 α-D-Glucose-6-phosphat						
				Phosphoglucomutase	5.4.2.2	Iso	GSD14, CDG1T
	 α-D-Glucose-1-phosphat						
	UTP  PP _i			UTP-Glucose-1-phosphat-Uridyltransferase	2.7.7.9	Tr	
	 UDP-Glucose						
	H ₂ O, 2 NAD⁺  2 NADH/H⁺	2 NAD⁺ , H ₂ O 2 NADH/H⁺		UDP-Glucose-6-Dehydrogenase	1.1.1.22	Ox	
	 UDP-D-Glucuronat						
	Akzeptor UDP	 Akzeptor UDP		Glucuronosyltransferase Glattes ER	2.4.1.17	Tr	Hyperbilirubinämie I (Gilbert-S.), Crigler-Najjar-S. Typ I und II
	 Akzeptor-β-D-Glucuronosid						
	H ₂ O Akzeptor-OH			β-Glucuronidase	3.2.1.31	Hyd	Mucopolysaccharidose VII
	 D-Glucuronat						

Glucuronsäure entsteht formell aus Glucose durch Oxidation am C₆-Atom. Um das Glucuronat später besser auf Akzeptormoleküle übertragen zu können muss es mit UDP aktiviert sein. Die Synthese von UDP-Glucose steht auch am Beginn der Glycogen-¹ und Galactose-Biosynthese².

In der Reaktionsfolge wird zuerst ein Glucose-6-phosphat zum Glucose-1-phosphat isomerisiert. Das C₁-Atom kann mit seiner Phosphatgruppe nun leicht mit dem Phosphat von UTP unter Abspaltung von Pyrophosphat reagieren, so dass UDP-Glucose entsteht. Zweitens wird durch die Isomerisierung das C₆-Atom für die Oxidation zugänglich. Das UDP-Glucuronat kann den Glucuronatrest anschließend auf andere Moleküle übertragen.

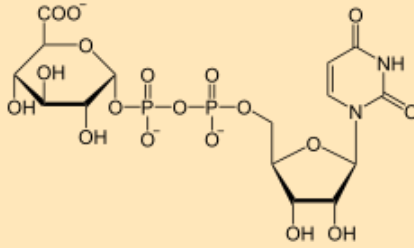

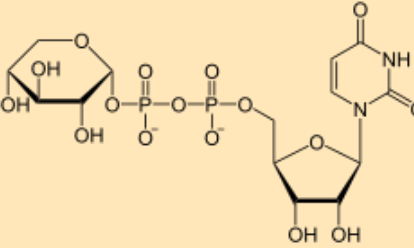
Durch die Kopplung von Molekülen an Glucuronsäure kann deren Wasserlöslichkeit erhöht werden. Sie erfolgt z.B. an Hydroxyl- oder Amino-Gruppen. Die Glucuronidierung ist (neben der Acetylierung u.a.m.) ein Mechanismus der hepatischen **Biotransformation Phase II**³, mit der Substanzen wie z.B. Bilirubin⁴ wasserlöslicher gemacht werden, die über Galle und Darm oder über die Niere ausgeschieden werden sollen.

Glucuronat findet sich weiterhin als Struktur-Bestandteil in den **Proteoglykanen** Chondroitinsulfat⁵ und Heparansulfat⁶. Hier wird D-Glucuronat teilweise zu **L-Iduronat** epimerisiert.

Glucuronat wird auch beim Abbau von Inositol⁷ gebildet.

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogensynthese
 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Galactose-Stoffwechsel
 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biotransformation#Phase_II_.28Konjugationsreaktionen.29
 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Porphyrinabbau
 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Chondroitinsulfat-Stoffwechsel
 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Heparansulfat-Stoffwechsel
 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Inositolphosphat-Stoffwechsel#Biosynthese_und_Abbau_von_Inositol

13.3 Aus UDP-Glucuronat kann UDP-D-Xylose gebildet werden

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 UDP-D-Glucuronat						
	CO_2						
	 UDP-D-Xylose		FAD	UDP-Glucuronat-Decarboxylase	4.1.1.35	Ly	

Xylose (Holzzucker) wird benötigt für die Biosynthese von Chondroitinsulfat⁸ und Heparansulfat⁹. Dabei ist Xylose der erste Zucker, der an den Serin-Rest des Proteinanteils o-glycosidisch gebunden wird.

Xylose wird im Körper nicht abgebaut, sondern unverändert ausgeschieden.

13.4 Weblinks

- KEGG: Pentose and glucuronate interconversions - Homo sapiens (human)¹⁰
- KEGG: Starch and sucrose metabolism - Homo sapiens (human)¹¹

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Chondroitinsulfat-Stoffwechsel

9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Heparansulfat-Stoffwechsel

10 <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00040.html>

11 <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00500.html>

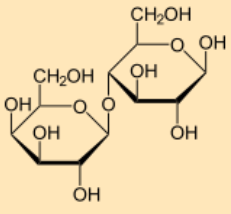

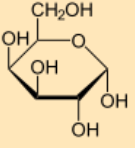

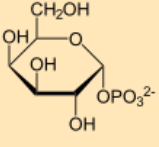

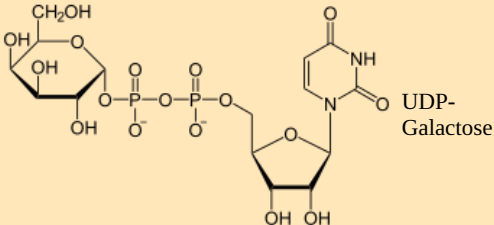

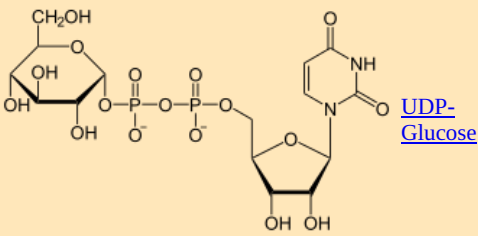
14 Galactose-Stoffwechsel

14.1 Allgemeines

Lactose (Milchzucker) bzw. Galactose (Schleimzucker) ist für alle Säugetiere (Mammalia) eine wichtige Energiequelle in der Neugeborenen- und Säuglingsperiode. Galactose wird zudem für den Aufbau der Glycane¹ benötigt, die sich z.B. im Bereich der Schleimhäute finden. Ein Lactasemangel ist eine häufige Ursache für die Unverträglichkeit von Milch- und Milchprodukten im Erwachsenenalter. Enzymdefekte des Galactoseabbaus führen zur Galactosämie.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycan-Stoffwechsel

14.2 Abbau von Lactose bzw. Galactose zu Glucose (Leloir pathway)

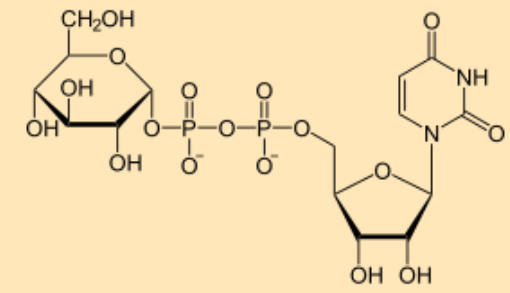
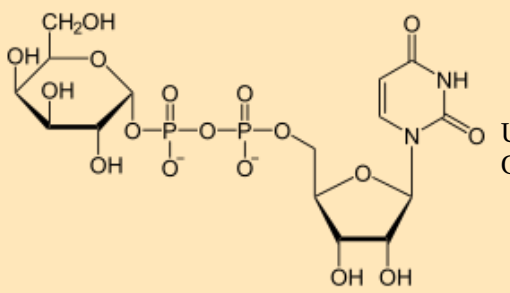
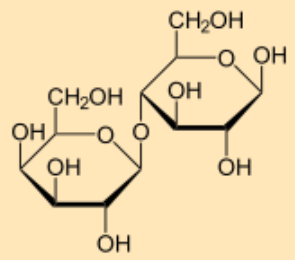
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>Lactose</p>						
	H_2O α -D-Glucose			β -Galactosidase Lactase	3.2.1.23 3.2.1.108	Hyd	GM1-Gangliosidose, Mucopolysaccharidose IVb (Morquio B) Lactose-intoleranz
	 <p>α-D-Galactose</p>						
	ATP ADP			Galactokinase	2.7.1.6	Tr	Galaktosämie II
	 <p>α-D-Galactose-1-phosphat</p>						
	UDP -Glucose α -D-Glucose-1-phosphat			Galactose-1-phosphat-Uridyltransferase	2.7.7.12	Tr	Galaktosämie
	 <p>UDP-Galactose</p>						
			NAD	UDP-Glucose-4-Epimerase	5.1.3.2	Iso	Galaktosämie III
	 <p>UDP-Glucose</p>						

Lactose (Milchzucker) ist ein reduzierender Doppelzucker bei dem die zwei Monosaccharide β -glycosidisch miteinander verbunden sind. Lactose wird im Darm von Lactase (β -Galactosidase) hydrolytisch in die Einzelzucker Glucose (Traubenzucker) und Galactose (Schleimzucker) gespalten.

Die Galactose kann dann in drei Schritten (Leloir pathway) zu UDP-Glucose umgewandelt werden:

- Galactose wird von der Galactokinase zu Galactose-1-phosphat phosphoryliert.
- Dieses kann wiederum von der Galactose-1-phosphat-Uridylyltransferase katalysiert ein UMP von UDP-Glucose übernehmen, wobei Glucose-1-phosphat frei wird.
- Die nun aktivierte UDP-Galactose kann dann von der UDP-Glucose-4-Epimerase zu UDP-Glucose epimerisiert werden (Galactose unterscheidet sich von Glucose letztlich nur in der Stellung der Hydroxylgruppe am C4-Atom).

14.3 Biosynthese von Lactose aus Glucose

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
							
	↕		NAD	UDP-Glucose-4-Epimerase	5.1.3.2	Iso	Galactosämie III
							
α -D-Glucose UDP	↘			Lactose-Synthase	2.4.1.22	Tr	
		Lactose					

Die Lactosebiosynthese in der lactierenden Brustdrüse wird von einem Enzymkomplex aus β -1,4-Galactosyltransferase² (beta4Gal-T1) mit α -Lactalbumin³ katalysiert. Hierbei wird UDP-Galactose unter Abspaltung von UDP über eine β -1,4-glycosidische Bindung mit Glucose zur Lactose verbunden(s.o.).

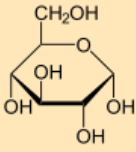
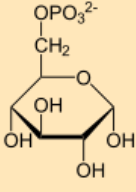
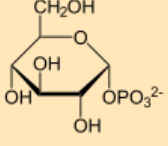
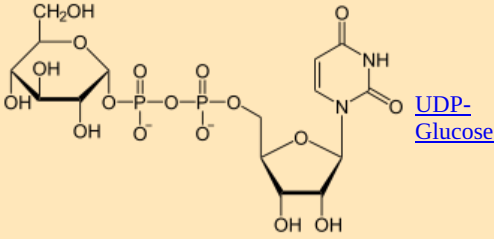
2 <https://de.wikibooks.org/w/index.php?title=%CE%92-1,4-Galactosyltransferase&action=edit&redlink=1>

3 <https://de.wikibooks.org/w/index.php?title=Lactalbumin&action=edit&redlink=1>

UDP-Galactose wird zudem für die Biosynthese verschiedener Glycane, z.B. Chondroitinsulfat⁴ verwendet, das reichlich im Bereich der Schleimhäute zu finden ist, daher die deutsche Bezeichnung „Schleimzucker“ für Galactose.

⁴ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Chondroitinsulfat-Stoffwechsel#Biosynthese_des_Polysaccharidger.C3.BCsts

14.4 Umwandlungen von Glucose, Glucose-phosphat und UDP-Glucose

Tr.	All.	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		 α -D-Glucose (Glc)					
	- G6P			1) Hexokinase	2.7.1.1		Hexokinase I-Defizienz
+ Insulin	- GKRP	$\text{ATP} \xrightarrow{1.} \text{ADP}$	P_i	1) Glucokinase (HK IV)	2.7.1.2	Tr	MODY2 , PNDM , HHF3
+ cAMP		$\text{ADP} \xrightarrow{2.} \text{H}_2\text{O}$		2) Glucose-6-Phosphatase	3.1.3.9	Hyd	GSD 1a (von Gierke)
		 α -D-Glucose-6-phosphat (G6P)					
				Phosphoglucomutase	5.4.2.2	Iso	GSD14 , CDG1T
		 α -D-Glucose-1-phosphat (G1P)					
		$\text{UTP} \xrightarrow{1.} \text{PP}_i$	UMP	1) UTP-Glucose-1-phosphat-Uridyltransferase	2.7.7.9	Tr	
		$\text{PP}_i \xrightarrow{2.} \text{H}_2\text{O}$		2) Nucleotid-Diphosphatase	3.6.1.9	Hyd	
		 UDP-Glucose					

Hier sind noch einmal die Umwandlungsmöglichkeiten von der Glucose bis zur UDP-Glucose in beide Richtungen abgebildet. Die Hexokinase gehört zur Glycolyse⁵, die Glucose-6-Phosphatase zur Gluconeogenese⁶. Die Bildung des aktivierten Zuckers steht auch am Anfang der Biosynthese von Glycogen⁷ und Glucuronsäure⁸.

14.5 Pathobiochemie

Abhängig von Ethnie und Lebensalter ist die Lactase-Aktivität im Darm mitunter nicht ausreichend um die Lactose von Milchprodukten vollständig zu spalten. Lactose wird nicht resorbiert und führt einerseits zum osmotischen Wassereinstrom, andererseits kann es zur bakteriellen Zersetzung im Dickdarm kommen. Typische Folgen des **Lactase-Mangels** (Milchzuckerunverträglichkeit) sind gastrointestinale Beschwerden wie Blähungen und Durchfall.

In Asien und Afrika sind mehr als 90 % der Erwachsenen betroffen, Kaukasier zu 5 bis 15 %. Mit dem Alter nimmt die Lactase-Aktivität natürlicherweise ab, da Milch in der Tierwelt nur der Säuglingsernährung dient.

Ein Lactase-Mangel kann allerdings auch primär vorhanden sein bedingt durch einen Gendefekt. Auch chronische Magen-Darm-Erkrankungen können die Lactoseverwertung beeinträchtigen.

Als Behandlungsansatz bietet sich je nach Restkapazität eine Lactosearme oder -freie Diät an. Auch orale Enzymersatzpräparate sind erhältlich.

Alle drei Enzyme des Leloir pathway können defizient sein und zum Krankheitsbild der **Galactosämie** führen. Eine Defizienz der Galactose-1-phosphat-Uridyltransferase (GALT) ist die häufigste Ursache der Galactosämie („klassische Galactosämie“). Die Häufigkeit beträgt etwa 1:47.000 Geburten. Die Erkrankung wird mit einer streng Galactose-freien Diät behandelt, nichtsdestotrotz können Spätfolgen wie kognitive oder ovarielle Störungen auftreten. Ursache ist wohl die endogene Galactosebiosynthese aus anderen Zuckern.

14.6 Literatur

- Fridovich-Keil JL. “Galactosemia: the good, the bad, and the unknown”⁹. *J. Cell. Physiol.*, **209**:701–5, December 2006. DOI:10.1002/jcp.20820¹⁰. PMID 17001680¹¹.

5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogensynthese

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Urons%C3%A4uren-Stoffwechsel

9 <https://dx.doi.org/10.1002/jcp.20820>

10 <https://dx.doi.org/10.1002/jcp.20820>

11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17001680?dopt=Abstract>

- Holden HM, Rayment I, Thoden JB. “Structure and function of enzymes of the Leloir pathway for galactose metabolism”¹². *J. Biol. Chem.*, **278**:43885–8, November 2003. DOI:10.1074/jbc.R300025200¹³. PMID 12923184¹⁴.
- Frey PA. “The Leloir pathway: a mechanistic imperative for three enzymes to change the stereochemical configuration of a single carbon in galactose”¹⁵. *FASEB J.*, **10**:461–70, March 1996. PMID 8647345¹⁶.

14.7 Weblinks

- KEGG: Galactose metabolism - Homo sapiens (human)¹⁷
- KEGG: Glycolysis / Gluconeogenesis - Homo sapiens (human)¹⁸

12 <http://www.jbc.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=12923184>

13 <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.R300025200>

14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12923184?dopt=Abstract>

15 <http://www.fasebj.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=8647345>

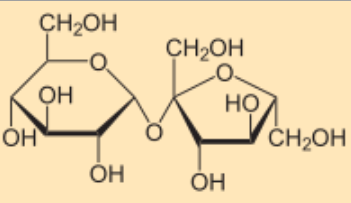

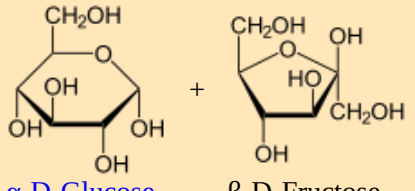
16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647345?dopt=Abstract>

17 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00052

18 <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00010.html>

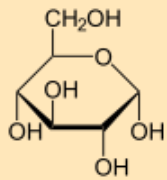

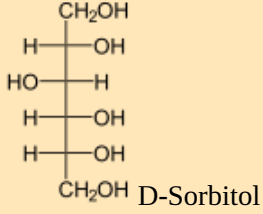

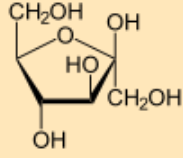
15 Fructose-, Mannose- und Fucose-Stoffwechsel

15.1 Saccharose wird im Darm in Glucose und Fructose gespalten

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Saccharose					
H ₂ O				α-Glucosidase (saure Maltase)	3.2.1.20	Hyd	GSD II (Pompe)
				Sucrose-α-Glucosidase (Sucrase-Isomaltase)	3.2.1.48	Hyd	CSID
		α-D-Glucose + β-D-Fructose					

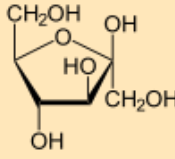

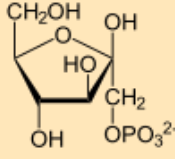
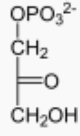

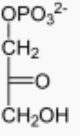
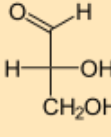

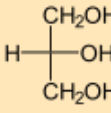
Saccharose (Sucrose) ist als Haushalts- bzw. Kristallzucker reichlich in unserer Nahrung vorhanden. Im Darm erfolgt die Spaltung der α-1,2-glykosidischen Bindung des nicht-reduzierenden Disaccharids in Invertzucker, d.h. in äquimolare Mengen an Glucose (Traubenzucker) und Fructose (Fruchtzucker).

15.2 Biosynthese von Fructose aus Glucose (Polyolsyntheseweg)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 α -D-Glucose						
	NADPH/H^+ NADP^+		NADPH/H^+ NADP^+		Aldehyd-Reduktase	1.1.1.21	Ox
	 D-Sorbitol						
	NAD(P)^+ NAD(P)H/H^+		NAD(P)^+ NAD(P)H/H^+		Sorbitol-Dehydrogenase	1.1.1.14	Ox
	 D-Fructose						

Fructose kann in extrahepatischen Geweben im Polyolsyntheseweg aus Glucose gebildet werden. Ein Zwischenprodukt ist der Polyalkohol (Zuckeralkohol) Sorbitol. Eine hohe Fructoseproduktion findet unter dem Einfluss von Testosteron in den Samenblasen statt.

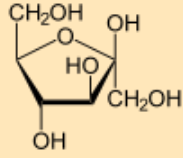

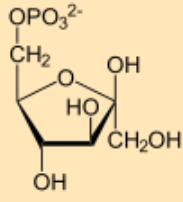
15.3 In der Leber wird Fructose zu DHAP und D-Glycerinaldehyd abgebaut

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.		
	 <p>D-Fructose</p>								
	<p>ATP</p>  <p>ADP</p>			Ketohexokinase	2.7.1.3	Tr	KHK-Def. (Fructosurie)		
	 <p>D-Fructose-1-phosphat</p>								
	 <p>Dihydroxy-aceton-phosphat (DHAP)</p>			 <p>Dihydroxy-aceton-phosphat (DHAP)</p>	Zn	Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase	4.1.2.13	Ly	Fructoseintoleranz (Aldolase B-Def.), Aldolase A-Def. (Hämolyt. Anämie, Myopathie, Dysmorphie)
	 <p>D-Glycerinaldehyd</p>								
	<p>NAD(P)H/H⁺</p> <p>NAD(P)⁺</p>			<p>Zn / Fe</p> <p>Alkohol-Dehydrogenase (NAD⁺)</p>	1.1.1.1	Ox			
				<p>Zn</p> <p>Alkohol-Dehydrogenase (NADP⁺)</p>	1.1.1.2	Ox			
				<p>Aldehyd-Reduktase (NAD(P)⁺)</p>	1.1.1.21	Ox			
	 <p>Glycerin</p>								

Die Fructose aus der Nahrung wird überwiegend in der Leber abgebaut.

Dihydroxyacetonphosphat¹ kann in die Glycolyse² bzw. Gluconeogenese³ eingehen, sowie in die Triacylglycerin-Biosynthese⁴ und revers in den Hexosemonophosphatweg⁵. D-Glycerinaldehyd steht nach Oxidation zum Glycerin⁶ für die Triacylglycerin-Biosynthese zur Verfügung oder kann ebenfalls in Dihydroxyacetonphosphat (DHAP)⁷ umgewandelt werden.

15.4 Der extrahepatische Abbau erfolgt nach Phosphorylierung von Fructose zu Fructose-6-phosphat

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 D-Fructose						
	ATP ↓ ADP			Hexokinase	2.7.1.1	Tr	Hämolyt. Anämie bei HK1-Def.
	 β-D-Fructose-6-phosphat						

Fructose-6-phosphat ist ebenfalls wieder ein Intermediat der Glycolyse⁸. Dieser Abbauweg findet z.B. im Muskel statt. In der Leber ist er nicht möglich, da dort die Hexokinase IV (Glucokinase)⁹ dominiert, die nur eine geringe Affinität zur Fructose hat.

- 1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Dihydroxyacetonphosphat
- 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse
- 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese
- 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinbiosynthese
- 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Hexosemonophosphatweg
- 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycerin
- 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycerin#Die_Zusammenh%C3%A4nge_im_Detail
- 8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse
- 9 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glucokinase_\(Hexokinase_IV\)](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glucokinase_(Hexokinase_IV))

15.5 Pathobiochemie des Fructose-Stoffwechsels

Die häufigste Ursache einer Fruktosunverträglichkeit ist die **Fruktosemalabsorption**, die wahrscheinlich auf eine Insuffizienz eines intestinalen Zuckertransporters zurückgeht (GLUT-5 ?). Die Fruktose wird im Darm bakteriell vergoren und führt zu Bauchschmerzen, Blähungen und Diarrhoe. Die Unverträglichkeit kann mit einem Atemtest diagnostiziert werden. Die Behandlung besteht in einer entsprechenden Diät.

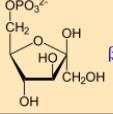
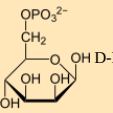
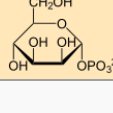
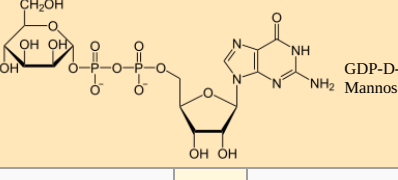
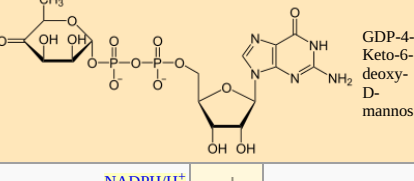
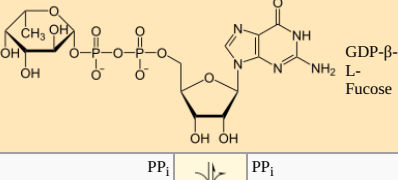
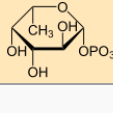
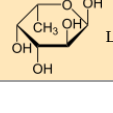
Die **Fructosurie** ist eine gutartige, i.d.R. asymptomatische „Erkrankung“. Ihr liegt ein Defekt der Fructokinase resp. Ketohexokinase zugrunde.

Die seltene autosomal-rezessive **hereditäre Fruktoseintoleranz** ist zurückzuführen auf einen Defekt der **Aldolase B**¹⁰, die v.a. in Leber, Niere und Dünndarmmucosa exprimiert wird. Infolge der fehlenden enzymatischen Aktivität kommt es bei Fruktose- oder Sorbitol-Exposition zur Akkumulation von Fructose-1-phosphat und Depletion an anorganischem Phosphat. Letzteres stimuliert die AMP-Deaminase¹¹, die AMP zu IMP deaminiert. IMP wird vermehrt abgebaut¹², was zwar Phosphat freisetzt, aber natürlich auch die Harnsäure-Bildung (Hyperurikämie) stimuliert und die AMP-Spiegel sinken lässt. Letzteres beeinträchtigt die oxidative Phosphorylierung¹³ (Regeneration von ATP). Ein weiteres Symptom sind Hypoglykämien, einerseits weil die Aldolase B in der Leber auch einen Schritt der Gluconeogenese¹⁴ katalysiert, andererseits weil die Glycogen-Phosphorylase und damit die Glycogenolyse¹⁵ wegen des AMP- und Phosphat-Defizits nur unzureichend stimuliert wird. Weitere Symptome sind Wachstumsretardierung und bes. nach fortgesetzter Fructoseexposition Azidose, Erbrechen, Leberschäden und Gelbsucht, Krämpfe und proximale tubuläre Azidose. Durch eine Fructose-freie Diät kann Symptomfreiheit erreicht werden.

Symptome der **Aldolase A-Defizienz** sind z.B. hämolytische Anämie, Myopathie und Dysmorphie, die u.a. durch eine Beeinträchtigung von Glycolyse¹⁶ und Gluconeogenese¹⁷ erklärt werden können.

- 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase
 11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Synthese_von_AMP_aus_IMP
 12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Purinabbau
 13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung
 14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese
[https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogenolyse_und_St%C3%A4rkeabbau#Freisetzung_von_Glucosemolek%C3%BClen_aus_der_\(unverzweigten\)_Glycogenkette](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogenolyse_und_St%C3%A4rkeabbau#Freisetzung_von_Glucosemolek%C3%BClen_aus_der_(unverzweigten)_Glycogenkette)
 15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse
 16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse
 17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese

15.6 Fructose, Mannose und Fucose

Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	β-D-Fructose-6-phosphat					
\rightleftharpoons		Zn	Mannose-6-phosphat-Isomerase	5.3.1.8	Iso	CDG1b
	D-Mannose-6-phosphat					
\rightleftharpoons			Phosphomannomutase	5.4.2.8	Iso	CDG1a
	α-D-Mannose-1-phosphat					
$\xrightarrow[\text{P}_1]{\text{GDP}}$			Mannose-1-phosphat-Guanylyltransferase	2.7.7.22	Tr	
	GDP-D-Mannose					
$\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{} \downarrow$		NAD	GDP-Mannose-4,6-Dehydratase	4.2.1.47	Ly	
	GDP-4-Keto-6-deoxy-D-mannose					
$\xrightarrow[\text{NADP}^+]{\text{NADPH/H}^+} \downarrow$			GDP-L-Fucose-Synthase	1.1.1.271	Ox	
	GDP-β-L-Fucose					
$\xrightarrow[\text{GTP}]{\text{PP}_1} \rightleftharpoons \text{PP}_1$			Fucose-1-phosphat-Guanylyltransferase	2.7.7.30	Tr	
	β-L-Fucose-1-phosphat					
$\xrightarrow[\text{ATP}]{\text{ADP}}$		dival. Kation	Fucokinase	2.7.1.52	Tr	
	L-Fucose (6-Deoxy-L-Galactose)					

Die aktivierte Form der Mannose, die GDP-D-Mannose wird aus β -D-Fructose-6-phosphat¹⁸ gebildet, einem Intermediat der Glycolyse¹⁹. Freie D-Mannose kann wie Fructose und Glucose auch von der Hexokinase (2.7.1.1²⁰) zu D-Mannose-6-phosphat phosphoryliert werden.

Aus GDP-D-Mannose wird die aktivierte Fucose, die GDP-L-Fucose, gebildet. Freie Fucose kann durch die Fucokinase und Fucose-1-phosphat-Guanylyltransferase reaktiviert werden.

Fucose und Mannose findet man als Strukturbestandteile häufig im Glycan-Anteil von Glycoproteinen.

Mannose-6-phosphat wird als „Adressierungs-Etikett“ im Golgi-Apparat²¹ an lysosomale Enzyme (Glykoproteine)²² angehängt (Proteintargeting²³).

15.7 Weblinks

- KEGG: Fructose and mannose metabolism - Homo sapiens (human)²⁴
- Metabolism of Major Non-Glucose Sugars²⁵

18 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_beta-D-Fructose-6-phosphat

19 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse

20 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=2.7.1.1

21 https://de.wikibooks.org/w/index.php?title=Biologie_f%C3%BCr_Mediziner:_Golgi-Apparat&action=edit&redlink=1

22 https://de.wikibooks.org/w/index.php?title=Biologie_f%C3%BCr_Mediziner:_Lysosomen&action=edit&redlink=1

23 https://de.wikibooks.org/w/index.php?title=Biologie_f%C3%BCr_Mediziner:_Endoplasmatisches_Retikulum_und_Ribosomen&action=edit&redlink=1

24 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00051

25 http://www.med.unibs.it/~marchesi/fruc_gal.html

16 Aminosucker-Stoffwechsel

16.1 Allgemeines

Aminosucker finden sich v.a. in Glykanen. Ihr Syntheseweg beginnt mit Fructose-6-phosphat, einem Intermediat der Glycolyse¹.

16.2 Übersicht über den Aminosucker-Stoffwechsel

D-Fructose-6-P²

⇓⇑ 2.6.1.16 /
3.5.99.6

D-Glucosamin-6-P \leftarrow D-Glucosamin \leftarrow D-Glucosaminid
2.7.1.1 3.2.1.-

⇓ 2.3.1.4 oder

⇓⇑ 3.5.1.25

N-Acetyl-D-Glucosamin-6-P \leftarrow N-Acetyl-D-Glucosamin (\leftarrow Chitobiose) \leftarrow Chitin
2.7.1.59 3.2.1.52

3.2.1.14

⇓⇑ 5.4.2.3

N-Acetyl-D-Glucosamin-1-P ⇓⇑ 5.1.3.8

⇓⇑ 2.7.7.23

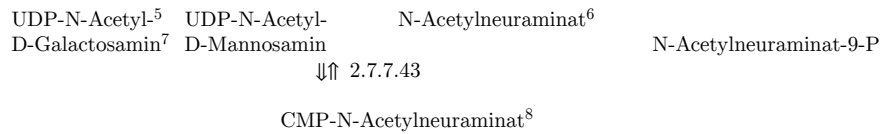
UDP-N-Acetyl-³D-Glucosamin⁴ \rightleftharpoons N-Acetyl-D-Mannosamin \Rightarrow N-Acetyl-D-Mannosamin-6-P
2.7.1.60
5.1.3.14 \rightleftharpoons 3.1.3.-

⇓⇑ 5.1.3.7 ⇓⇑ 5.1.3.14 ⇓⇑ 2.5.1.56 3.1.3.- ⇓⇑

2.5.1.56 /

2.5.1.57

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse
2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_beta-D-Fructose-6-phosphat
3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Heparansulfat-Stoffwechsel
4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycosyl-Phosphatidylinositol-Anker



5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Chondroitinsulfat-Stoffwechsel

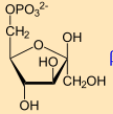


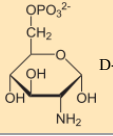


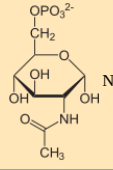

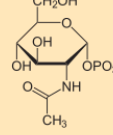

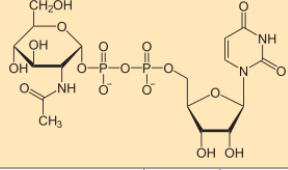

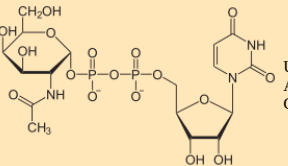
6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Sphingolipid-Stoffwechsel#Cerebroside_und_Derivate:_Galactosylceramide

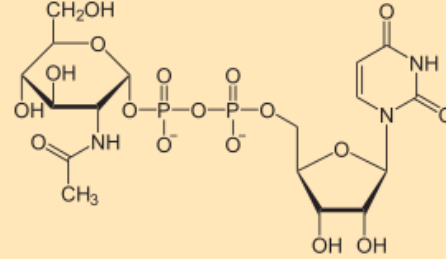

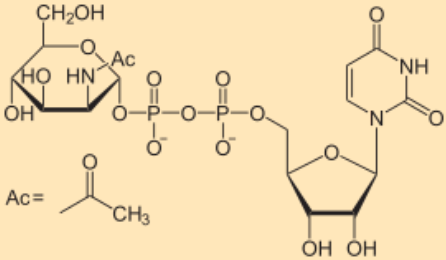

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Chondroitinsulfat-Stoffwechsel

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Lacto-Serie#Aus_dem_H-Precursor_werden_die_Lewis_a-Antigene_Lea_und_Sialyl-Lea_gebildet

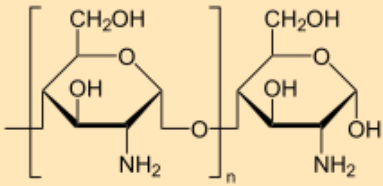

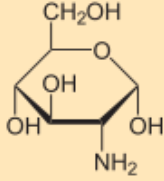

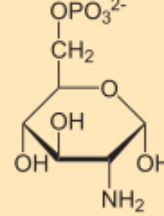
16.3 Einzelreaktionen

16.3.1 Vom D-Fructose-6-phosphat zum UDP-N-Acetyl-D-Galactosamin und -Mannosamin

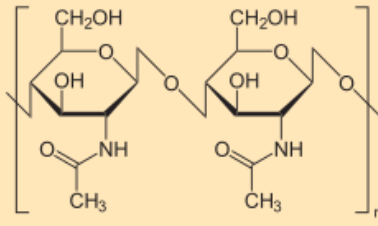

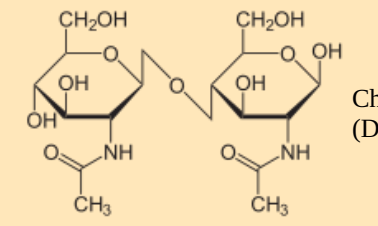

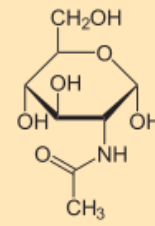

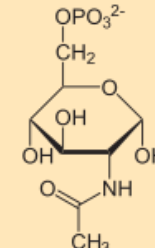
	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	β-D-Fructose-6-phosphat						
L-Glutamin L-Glutamat		L-Glutamin L-Glutamat		Glutamin-Fructose-6-phosphat-Transaminase (isomerisierend)	2.6.1.16	Tr	
NH₃ H ₂ O	oder 	NH₃ H ₂ O		oder Glucosamin-6-phosphat-Deaminase	3.5.99.6	Hyd	
	D-Glucosamin-6-phosphat						
Acetyl-CoA CoA-SH				Glucosamin-6-phosphat-N-Acetyltransferase	2.3.1.4	Tr	
Acetat H ₂ O	oder 	Acetat H ₂ O		oder N-Acetylglucosamin-6-phosphat-Deacetylase	3.5.1.25	Hyd	
	N-Acetyl-D-Glucosamin-6-phosphat						
				Phosphoacetylglucosamin-Mutase	5.4.2.3	Iso	
	N-Acetyl-D-Glucosamin-1-phosphat						
UTP PP _i		UTP PP _i		UDP-N-Acetylglucosamin-Diphosphorylase	2.7.7.23	Tr	
	UDP-N-Acetyl-D-Glucosamin						
				UDP-N-Acetylglucosamin-4-Epimerase	5.1.3.7	Iso	
	UDP-N-Acetyl-D-Galactosamin						

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>UDP-N-Acetyl-D-Glucosamin</p>							
				UDP-N-Acetylglucosamin-2-Epimerase	5.1.3.14	Iso	Inclusion body- und Nonaka-Myopathie, Sialurie
 <p>UDP-N-Acetyl-D-Mannosamin</p> <p>Ac= </p>							

16.3.2 Abbau von D-Glucosaminid und D-Glucosamin

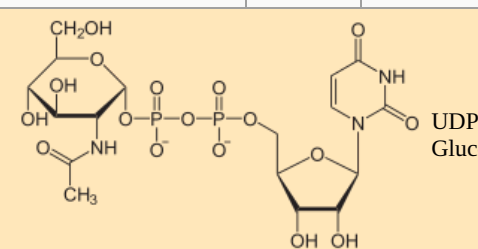

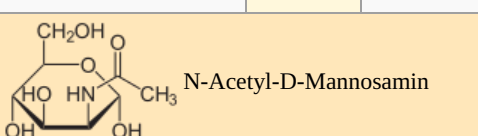

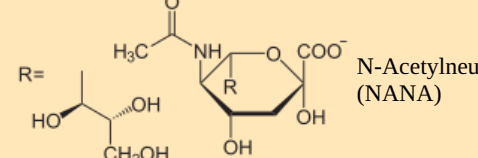

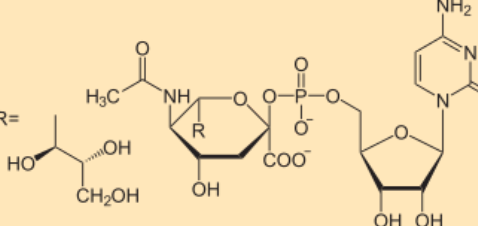
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 D-Glucosaminid						
	H ₂ O			?	3.2.1.-	Hyd	
	 D-Glucosamin						
	ATP			Hexokinase	2.7.1.1	Tr	Hämolyt. Anämie bei HK1-Def.
	ADP						
	 D-Glucosamin-6-phosphat						

16.3.3 Abbau von Chitin und Chitobiose

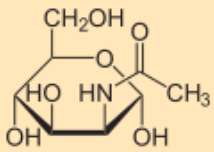


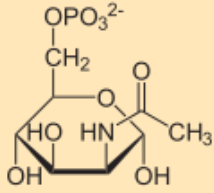

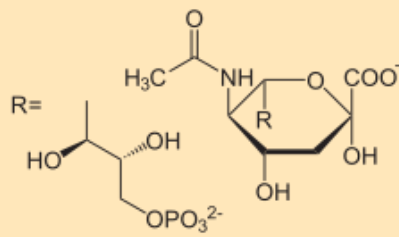
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>Chitin (β-1,4-Poly- N-Acetyl- D- Glucosamin)</p>						
	$m \text{ H}_2\text{O}$ $n \text{ N-Acetyl-D-Glucosamin, Chitin}$			Chitinase	3.2.1.14	Hyd	
	 <p>Chitobiose (Disaccharid)</p>						
	H_2O $\text{N-Acetyl-D-Glucosamin}$			β -N-Acetylhexosaminidase	3.2.1.52	Hyd	GM2-Gangliosidose I (Tay-Sachs), II (Sandhoff)
	 <p>N-Acetyl-D-Glucosamin</p>						
	ATP ADP			N-Acetylglucosamine-Kinase	2.7.1.59	Tr	
	 <p>N-Acetyl-D-Glucosamin-6-phosphat</p>						

Chitin findet man in der Zellwand von Pilzen und im Außenskelett von Arthropoden, wo es für dessen Flexibilität verantwortlich ist. Strukturell entspricht es der pflanzlichen Zellulose (β -1,4-Bindungen), wobei statt D-Glucose das N-Acetyl-D-Glucosamin verwendet wird.

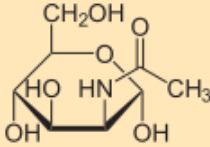

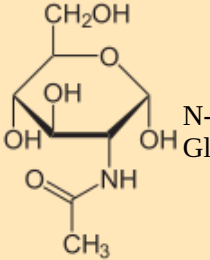
16.3.4 Biosynthese / Abbau von CMP-N-Acetylneuraminat

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>UDP-N-Acetyl- D-Glucosamin</p>							
H ₂ O		H ₂ O		UDP-N-Acetyl-glucosamin- 2-Epimerase	5.1.3.14	Iso	Inclusion body- und Nonaka-Myopathie, Sialurie
UDP		UDP					
 <p>N-Acetyl-D-Mannosamin</p>							
H ₂ O, PEP		PEP , H ₂ O		N-Acetylneuraminat-Synthase	2.5.1.56	Tr	
P _i		PP _i					
 <p>N-Acetylneuraminat (NANA)</p>							
CTP		CTP		N-Acylneuraminat-Cytidylyltransferase	2.7.7.43	Tr	
PP _i		PP _i					
 <p>CMP- N-Acetylneuraminat</p>							

16.3.5 Biosynthese und Abbau von N-Acetylneuraminat-9-phosphat

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>N-Acetyl-D-Mannosamin</p>							
ATP				N-Acylmannosamin-Kinase	2.7.1.60	Tr	Inclusion body- und Nonaka-Myopathie, Sialurie
ADP							
	oder			oder			
P _i		P _i			3.1.3.-	Hyd	
H ₂ O		H ₂ O					
 <p>N-Acetyl-D-Mannosamin-6-phosphat</p>							
H ₂ O, PEP		PEP , H ₂ O		N-Acetylneuraminat-Synthase	2.5.1.56	Tr	
P _i		PP _i		N-Acetylneuraminat-9-phosphat-Synthase	2.5.1.57	Tr	
 <p>N-Acetylneuraminat-9-phosphat</p>							

16.3.6 N-Acetyl-D-Mannosamin kann zu N-Acetyl-D-Glucosamin isomerisiert werden

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 N-Acetyl-D-Mannosamin						
			ATP	N-Acylglucosamin-2-Epimerase	5.1.3.8	Iso	
	 N-Acetyl-D-Glucosamin						

16.4 Allgemeines

Aminozucker werden aus D-Fructose-6-phosphat⁹ gebildet. Aminozucker gehen nach Aktivierung durch CTP oder UTP¹⁰ beim Menschen in den Heteroglycan-Stoffwechsel ein, z.B. in die Synthese des Saccharid-Anteils von Glycolipiden, Glycoproteinen und Proteoglykanen (Glycosaminoglycane). Bsp.:

- UDP-N-Acetyl-D-Glucosamin - Synthese von Heparansulfat¹¹ und GPI-Ankern¹²
- UDP-N-Acetyl-D-Galactosamin - Synthese von Chondroitinsulfat¹³.
- CMP-N-Acetylneuraminat (NANA) - Biosynthese der Lewis-Antigene Sialyl-Le^a (Lacto-Serie¹⁴) und Sialyl-Le^x (Neo-Lacto-Serie), zu denen beispielsweise die Blutgruppen-Antigene des AB0-Systems gehören. NANA findet sich auch häufig am Ende der Oligosaccharidkette von Glykoproteinen z.B. von Plasmaproteinen, deren Abbau dadurch verhindert wird. NANA kann von Neuraminidasen abgespalten werden.

Weitere Funktionen:

- 9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_beta-D-Fructose-6-phosphat
- 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel
- 11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Heparansulfat-Stoffwechsel
- 12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycosyl-Phosphatidylinositol-Anker
- 13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Chondroitinsulfat-Stoffwechsel
- 14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Lacto-Serie#Aus_dem_H-Precursor_werden_die_Lewis_a-Antigene_Lea_und_Sialyl-Lea_gebildet

- N-Acetyl-D-Glucosamin (GlcNAc) - Kovalente Modifikation von Proteinen an Serin- und Threonin-Resten durch die N-Acetyl-D-Glucosamin-Transferase.

16.5 Weblinks

- KEGG: Aminosugars metabolism - Homo sapiens (human)¹⁵
- RCSB PDB: O-GlcNAc Transferase¹⁶

¹⁵ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00530

¹⁶ <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=141>

17 Inositolphosphat-Stoffwechsel

17.1 Allgemeines

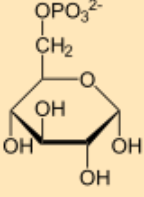
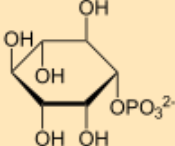

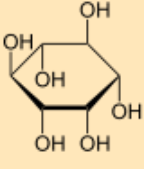

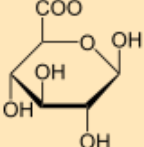
Inositol ist ein zyklischer 6-wertiger Alkohol, der aus Glucose gebildet wird. Die einzelnen Hydroxyl-Gruppen können durch Phosphate ersetzt und sein. Das Inositol(phosphat) kann weiterhin mit dem Phosphoglycerid¹ Phosphatidsäure verbunden sein.

Phosphatidyl-Inositolphosphate spielen eine wichtige Rolle in der **intrazellulären Signaltransduktion**. Hier ist insbesondere die Spaltung von 1-Phosphatidyl-D-myo-Inositol-4,5-bisphosphat durch die Phospholipase C in die sekundären Botenstoffe Inositol-1,4,5-trisphosphat und Diacylglycerin hervorzuheben. Dieser Prozess wird durch ein G-Protein (G_{q/11}) gesteuert.

1-Phosphatidyl-1D-myo-inositol ist weiterhin der Ausgangspunkt für die Biosynthese von **Glycosyl-Phosphatidylinositol-Ankern (GPI-Anker)**.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phosphoglycerid-Stoffwechsel

17.2 Biosynthese und Abbau von Inositol

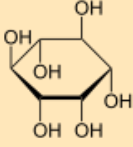

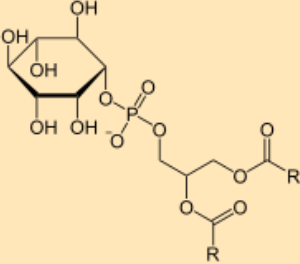

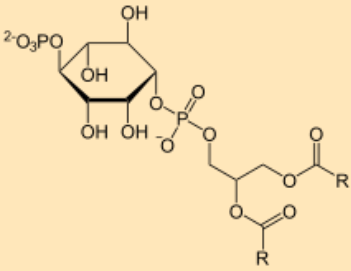
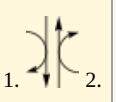
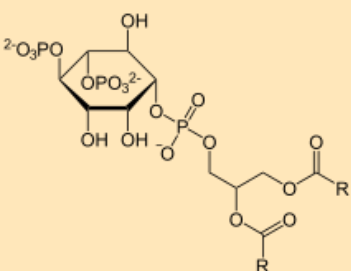
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Glucose-6-phosphat						
	↓		NAD	Inositol-1-phosphat-Synthase	5.5.1.4	Iso	
	 1D-myo-Inositol-1-phosphat						
	H_2O P_i 			Inositol-phosphat-Phosphatase	3.1.3.25	Hyd	
	 1D-myo-Inositol						
	O_2 H_2O 		Fe	Inositol-Oxygenase	1.13.99.1	Ox	
	 D-Glucuronat						

D-Glucuronat fällt auch im Glucuronsäuren-Stoffwechsel² an.

² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Urons%C3%A4uren-Stoffwechsel

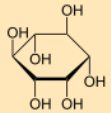

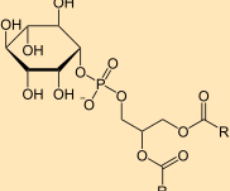

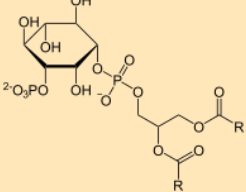

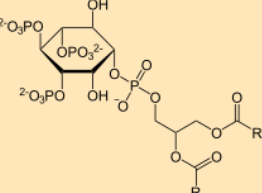

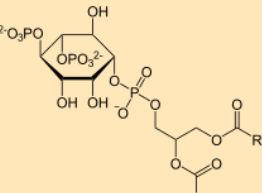
17.3 Biosynthese von 1-Phosphatidyl-D-myo-Inositol-4,5-bisphosphat (PI(4,5)P₂)

Es gibt 2 Möglichkeiten für die Biosynthese von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat:

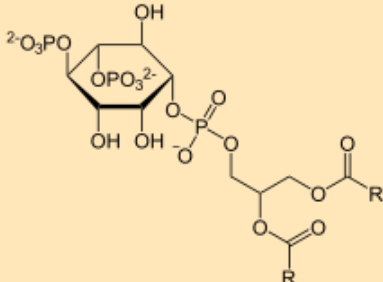

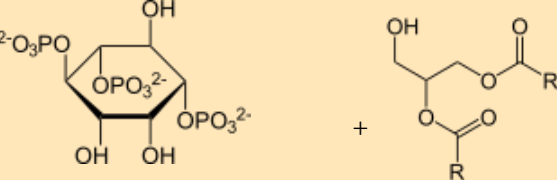
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>1D-myo-Inositol</p>							
<p>CDP-Diacylglycerin</p> <p>CMP</p>				<p>CDP-Diacylglycerin-- Inositol- 3- phosphatidyltransferase</p>		<p>2.7.8.11</p>	<p>Tr</p>
 <p>1-Phosphatidyl-D-myo-Inositol</p>							
<p>ATP</p> <p>ADP</p>				<p>1-Phosphatidylinositol- 4-Kinase</p>		<p>2.7.1.67</p>	<p>Tr</p>
 <p>1- Phosphatidyl- D-myo- Inositol-4- phosphat</p>							
<p>ATP</p> <p>ADP</p>		 <p>1. P_i 2. H_2O</p>		<p>1) 1- Phosphatidylinositol-4- phosphat-5-Kinase</p>		<p>2.7.1.68</p>	<p>Tr</p>
				<p>2) Phosphoinositid- 5- Phosphatase</p>		<p>3.1.3.36</p>	<p>Hyd</p> <p>Lowe-S., Dent- Krankheit 2</p>
 <p>1- Phosphatidyl- D-myo- Inositol-4,5- bisphosphat</p>							

2. Möglichkeit:

Biosynthese von 1-Phosphatidyl-D-myo-Inositol-4,5-bisphosphat (PI(4,5)P₂)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	1D-myo-Inositol						
CDP-Diacylglycerin CMP				CDP-Diacylglycerin-- Inositol- 3- phosphatidyltransferase	2.7.8.11	Tr	
	1-Phosphatidyl-D- myo-Inositol						
ATP ADP				1-Phosphatidylinositol- 3-Kinase	2.7.1.137	Tr	
	1-Phosphatidyl-D- myo-Inositol-3- phosphat						
2 ATP 2 ADP				Kinasen	2	Tr	
	Phosphatidylinositol- 3,4,5-trisphosphat						
H ₂ O P _i		ADP ATP	Mg	1) Phosphatidylinositol- 3,4,5-trisphosphat-3- Phosphatase	3.1.3.67	Hyd	Bannayan- Riley- Ruvalcaba-S- Cowden-S- Makrozephalie- Autismus-S.
				2) Phosphatidylinositol- 4,5-bisphosphat-3- Kinase	2.7.1.153	Tr	
	1-Phosphatidyl-D- myo-Inositol-4,5- bisphosphat						

17.4 Spaltung von PI(4,5)P₂ in Diacylglycerin (DAG) und I(1,4,5)P₃

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		1- Phosphatidyl- D-myoinositol-4,5- bisphosphat					
	H ₂ O			Phospholipase C	3.1.4.11	Hyd	
		1D-myoinositol- 1,4,5- trisphosphat Diacylglycerin					

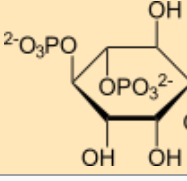

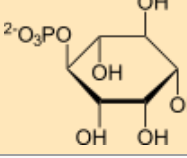

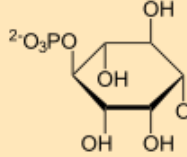

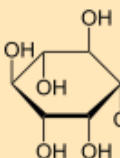
Inositol-1,4,5-trisphosphat und Diacylglycerin sind die sekundären Botenstoffe des G_{q/11} - IP₃-Signalweges³. Diese werden freigesetzt, wenn die Phospholipase C durch das G-Protein G_{q/11} aktiviert wurde. Dieser Signalweg ist neben dem ebenfalls G-Protein-gekoppelten Adenylatcyclase-Weg (mit dem sekundären Botenstoff cAMP) einer der häufigsten Signalübertragungswege, die ein extrazelluläres Signal (Rezeptoraktivierung) in ein intrazelluläres übersetzen.

17.5 Weiteres Schicksal von I(1,4,5)P₃

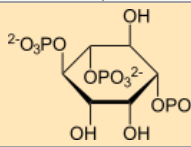

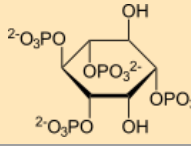

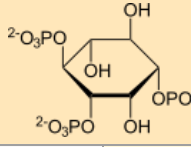

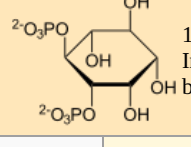

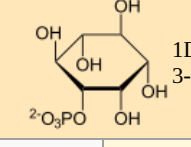

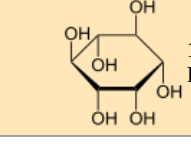
D-myoinositol-1,4,5-trisphosphat wird auf verschiedenen Wegen durch Kinasen und Phosphatasen umgewandelt und z.B. in 1D-myoinositol überführt, das wie oben dargestellt zu Glucuronat oxidiert wird.

Bsp. 1:

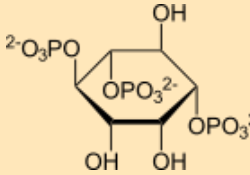
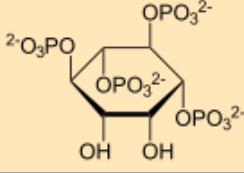
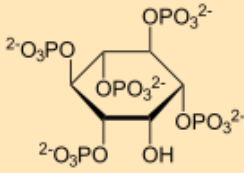
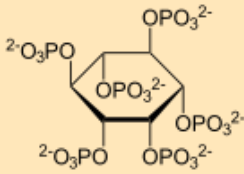
³ https://de.wikibooks.org/w/index.php?title=Biologie_f%C3%BCr_Mediziner:_Biologische_Membranen_und_Signaltransduktion&action=edit&redlink=1

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>1D-myo-Inositol-1,4,5-trisphosphat</p>						
	<p>H₂O</p> <p>P_i</p> 			Inositol-polyphosphat-5-Phosphatase	3.1.3.56	Hyd	
	 <p>1D-myo-Inositol-1,4-bisphosphat</p>						
	<p>P_i</p> <p>align="right" H₂O</p> 			Inositol-1,4-bisphosphat-1-Phosphatase	3.1.3.57	Hyd	
	 <p>1D-myo-Inositol-4-phosphat</p>						
	<p>H₂O</p> <p>P_i</p> 			Inositol-phosphat-Phosphatase	3.1.3.25	Hyd	
	 <p>1D-myo-Inositol</p>						

Bsp. 2:

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		1D-myoinositol-1,4,5-trisphosphat					
	ATP		P _i	1) Inositol-trisphosphat-3-Kinase	2.7.1.127	Tr	
	ADP	H ₂ O		2) Multiple-Inositol-polyphosphat-Phosphatase	3.1.3.62	Hyd	
		1D-myoinositol-1,3,4,5-tetrakisphosphat					
	H ₂ O		ADP	1) Inositol-polyphosphat-5-Phosphatase	3.1.3.56	Hyd	
	P _i	ATP		2) Inositol-tetrakisphosphat-1-Kinase	2.7.1.134	Tr	
		1D-myoinositol-1,3,4-trisphosphat					
	H ₂ O			Inositol-polyphosphat-1-Phosphatase	3.1.3.57	Hyd	
	P _i						
		1D-myoinositol-3,4-bisphosphat					
	H ₂ O			Phosphatidylinositol-3,4-bisphosphat-4-Phosphatase	3.1.3.66	Hyd	
	P _i						
		1D-myoinositol-3-phosphat					
	H ₂ O			Inositol-phosphat-Phosphatase	3.1.3.25	Hyd	
	P _i						
		1D-myoinositol					

Bsp. 3:

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 1D-myo-Inositol-1,4,5-trisphosphat						
	ATP ↓ ADP			Inositol-polyphosphat-Multikinase	2.7.1.151	Tr	
	 1D-myo-Inositol-1,4,5,6-tetrakisphosphat						
	ATP ↓ ADP			Inositol-polyphosphat-Multikinase	2.7.1.151	Tr	
	 1D-myo-Inositol-1,3,4,5,6-pentakisphosphat						
	ATP ↓ ADP			Inositol-polyphosphat-Multikinase	2.7.1.-	Tr	
	 myo-Inositol-hexakisphosphat						

17.6 Glycosyl-Phosphatidylinositol-Ankern (GPI-Anker)

Siehe unter Glycosyl-Phosphatidylinositol-Anker⁴ (Abschnitt Glycane). Ausgangsstoff ist das 1-Phosphatidyl-D-myo-inositol.

17.7 Weblinks

- KEGG: Inositol phosphate metabolism - Homo sapiens (human)⁵

⁴ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycosyl-Phosphatidylinositol-Anker

⁵ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00562

- KEGG: Glycosylphosphatidylinositol(GPI)-anchor biosynthesis - Homo sapiens (human)⁶

⁶ <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00563.html>

18 Alkohol-Stoffwechsel

18.1 Abbau von Ethanol

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
<chem>CCO</chem>	Ethanol (Weingeist)						
NAD(P)^+		NAD(P)^+	Zn / Fe	Alkohol-Dehydrogenase (NAD⁺)	1.1.1.1	Ox	
NAD(P)H/H^+		NAD(P)H/H^+	Zn	Alkohol-Dehydrogenase (NADP⁺)	1.1.1.2		
<chem>CC=O</chem>	Acetaldehyd (Ethanal)						
H_2O , NAD(P)^+		NAD(P)^+ , H_2O		Aldehyddehydrogenase (NAD ⁺) (Zytosol: ALDH1, Mitochondrium: ALDH2)	1.2.1.3	Ox	ALDH2-Def. (Alkohol-intoleranz) , ALDH3A2-Def. (Sjögren-Larsson-S.)
NAD(P)H/H^+		NAD(P)H/H^+		Aldehyddehydrogenase (NADP ⁺)	1.2.1.4		
<chem>CC(=O)[O-]</chem>	Acetat (Salz der Essigsäure)						
CoA-SH, ATP		CoA-SH, ATP		Acetat-CoA-Ligase	6.2.1.1	Lig	
AMP + PP _i		AMP + PP _i					
<chem>CC(=O)SCoA</chem>	Acetyl-CoA						

Ethanol entsteht in geringen Mengen z.B. durch Darmbakterien, im Intermediärstoffwechsel und wird in variabler Menge exogen aufgenommen. Der Abbau erfolgt wie oben dargestellt durch Oxidation des Alkohols zum Aldehyd und dann zur Carbonsäure. Letztere kann nach Aktivierung mit Coenzym A zur Energiegewinnung (Citratzyklus¹) oder für Biosynthesen




¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus

(z.B. von Fettsäuren²) verwendet werden. Der Ethanol-Abbau erfolgt in kleinerem Ausmaß auch über das CYP³-abhängige mikrosomale Ethanol-oxidierende System (MEOS) der Leber.

Pharmakologie und Toxikologie: Toxisch ist neben dem Ethanol v.a. das Acetaldehyd.

Die Induktion des MEOS bei Alkoholismus und dessen Hemmung bei akuter Alkoholfuhr führt zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

18.2 Verstoffwechslung von Methanol

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
H ₃ COH Methanol (Holzgeist)							
NAD(P)⁺		NAD(P)⁺	Zn / Fe	Alkohol-Dehydrogenase (NAD⁺)	1.1.1.1	Ox	
NAD(P)H/H⁺		NAD(P)H/H⁺	Zn	Alkohol-Dehydrogenase (NADP⁺)	1.1.1.2		
HCHO Formaldehyd (Methanal)							
H ₂ O, NAD(P)⁺		NAD(P)⁺ , H ₂ O		Aldehyddehydrogenase (NAD ⁺) (Zytosol: ALDH1, Mitochondrium: ALDH2)	1.2.1.3	Ox	ALDH2-Def. (Alkohol-intoleranz) , ALDH3A2-Def. (Sjogren-Larsson-S., SLS)
NAD(P)H/H⁺		NAD(P)H/H⁺		Aldehyddehydrogenase (NADP ⁺)	1.2.1.4		
HCOO ⁻ Formiat (Salz der Ameisensäure)							
THE , ATP				Formiat--THF-Ligase	6.3.4.3	Lig	
ADP, P _i							
10-Formyl-THF							

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren
 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biotransformation

Formaldehyd entsteht in geringen Mengen z.B. beim Cholin-Abbau⁴. Ameisensäure (Formiat) wird z.B. bei der Cholesterin-Biosynthese⁵, bei der Östrogen-Bildung⁶, beim Abbau von Tryptophan⁷ und bei der Biosynthese von Biopterin⁸ frei. Formiat wird von der Formiat-THF-Ligase an Tetrahydrofolsäure gebunden, so dass 10-Formyl-THF entsteht, das dann weiter verstoffwechselt wird.

Pharmakologie und Toxikologie: Beim Abbau von Methanol entsteht Formaldehyd und Ameisensäure. Letzteres wird sehr langsam abgebaut, führt zur metabolischen Azidose und schädigt insbesondere die Sehnerven bis hin zur Erblindung. Die Vergiftung verläuft in 3 Phasen: Trunkenheit (schwächer als beim Ethanol), asymptotische Latenzphase, schwere Vergiftung. Eine therapeutische Option ist die kontinuierliche Gabe von Ethanol in hoher Dosierung, um die Methanolverstoffwechslung durch die Enzyme kompetitiv zu hemmen.

18.3 Weblinks

- KEGG: Glycolysis / Gluconeogenesis - Homo sapiens (human)⁹
- KEGG: Fatty acid metabolism - Homo sapiens (human)¹⁰
- RCSB PDB: Alcohol Dehydrogenase¹¹

4 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholin-Stoffwechsel#
Biosynthese_von_Betain_und_Abbau_zu_Glycin](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Betain_und_Abbau_zu_Glycin)

5 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese#
Ringschlu%C3%9F_und_Modifikation_der_Ringe_und_Seitenketten](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese#Ringschlu%C3%9F_und_Modifikation_der_Ringe_und_Seitenketten)

6 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-
Stoffwechsel#Biosynthese_der_Androgene_und_%C3%96strogene](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Biosynthese_der_Androgene_und_%C3%96strogene)

7 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#
Abbau_von_Tryptophan](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Abbau_von_Tryptophan)

8 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biopterin-Stoffwechsel#
Biosynthese_von_Biopterin](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biopterin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Biopterin)

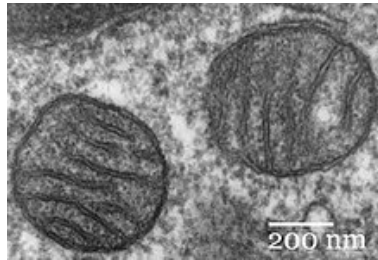
9 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00010

10 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00071

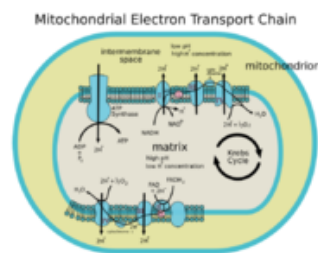
11 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=13>

19 Oxidative Phosphorylierung

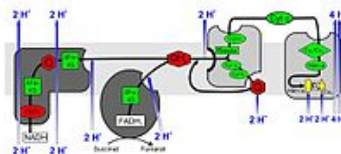
19.1 Die Atmungskette



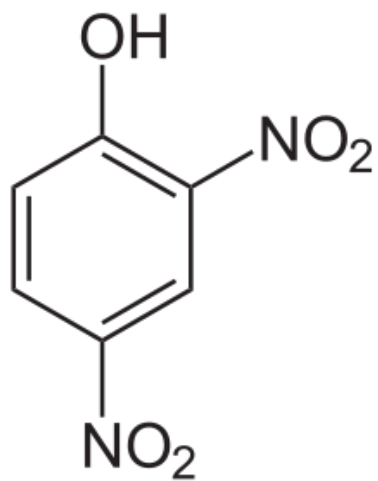
Mitochondrium. TEM.



Die Atmungskette.



Die Atmungskette im Detail.



2,4-Dinitrophenol.

19.1.1 Allgemeines

Atmungskette und oxidative Phosphorylierung sind in den Mitochondrien, den „Kraftwerken der Zelle“, lokalisiert. Ihr Sinn besteht darin, die in den katabolen oxidativen Stoffwechselwegen gewonnene Energie in Form der Reduktionsäquivalente (NADH, FADH₂) auf einen Energieträger zu übertragen, den die Zelle vielfältiger und flexibler nutzen kann: Das ATP.

Zuerst wird die Energie der Elektronen genutzt, um Protonen über die innere Mitochondrienmembran in den Membranzwischenraum zu transportieren, so dass an der inneren Mitochondrienmembran ein **elektrochemischer Gradient** aufgebaut wird. Der davon angetriebene Protonen-Rückstrom durch die ATP-Synthase (Komplex V) liefert dann die Energie, um aus ADP und anorganischem Phosphat die „universale Energiewährung“ der Zelle, ATP, zu erzeugen. Die Elektronen werden am Ende auf Sauerstoff übertragen und reagieren mit H⁺ zu Wasser: $2 \text{H}^+ + 2 \text{e}^- (= \text{H}_2) + 1/2 \text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}$. Dies entspricht formal der explosiven Knallgasreaktion. Bei letzterer verpufft die ganze Energie jedoch in Form von Wärme. Erst die schrittweise Freisetzung der Energie in der Atmungskette erlaubt es der Zelle, die Energie zu nutzen und in Form eines Protonengradienten bzw. einer chemischen Bindung zu speichern.

Aus dem Gesagten ergibt sich auch, dass der Sauerstoff, den wir einatmen, sich nicht im Kohlendioxid¹ befindet, das wir ausatmen, sondern in den etwa 300 ml Oxidationswasser, die wir pro Tag produzieren.

19.1.2 Die Komplexe I bis IV

Die unter anderem im Citratzyklus² und in der β -Oxidation³ gewonnenen Reduktionsäquivalente (NADH) können ihre energiereichen Elektronen auf die Komplexe der Atmungskette übertragen. Neben den Flavoproteinen **FAD** und **FMN**⁴ spielen sog. **Eisen**⁵-**Schwefel**⁶-**Cluster** und **Häm**⁷-**Moleküle** eine große Rolle bei der Aufnahme und Weitergabe der Elektronen.

Der Elektronentransport zwischen den Komplexen I bis IV wird bewerkstelligt vom **Ubichinon**⁸ (**Coenzym Q**) und dem Häm-haltigen **Cytochrom c**. Q überträgt die Elektronen von den Dehydrogenase-Komplexen I und II auf Komplex III. Cytochrom c überträgt jeweils ein Elektron vom Komplex III auf Komplex IV.

- Komplex I (**NADH-Dehydrogenase**, EC 1.6.99.3⁹) - Der FMN¹⁰-haltige Komplex I kann Elektronen von NADH übernehmen, pumpt damit H⁺ über die innere Mitochondrien-

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_HC03-

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Riboflavin-Stoffwechsel

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Eisen

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Schwefel

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4m

9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ubichinon-Stoffwechsel

10 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.6.99.3

11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Riboflavin-Stoffwechsel

membran und gibt sie dann über Q an den Komplex III weiter. Die NADH-Dehydrogenase enthält funktionell bedeutsame Eisen¹¹-Schwefel¹²-Zentren.

- Komplex II (**Succinat-Dehydrogenase**, EC 1.3.99.1¹³) - Die Succinat-Dehydrogenase ist ein Enzym des Citratzyklus¹⁴ mit dem Kofaktor FAD¹⁵. FAD oxidiert Succinat zu Fumarat und gibt die aufgenommenen Elektronen über Q ebenfalls an den Komplex III weiter, jedoch ohne Protonen über die Membran zu pumpen. Die Succinat-Dehydrogenase enthält weiterhin Eisen-Schwefel-Zentren und Häm¹⁶-Moleküle.
- Komplex III (**Cytochrom-c-Reduktase**, Cytochrom-bc₁-Komplex, EC 1.10.2.2¹⁷). Der Cytochrom bc₁-Komplex übernimmt die Elektronen vom reduzierten Q (Ubichinol, QH₂), transportiert damit Protonen und gibt sie einzeln an Cytochrom c weiter. Auch die Cytochrom-c-Reduktase enthält Eisen-Schwefel-Cluster und Häm-Moleküle.
- Komplex IV (**Cytochrom-c-Oxidase**, EC 1.9.3.1¹⁸) - Die Cytochrom-c-Oxidase übernimmt die Elektronen, pumpt noch einmal Protonen, bevor sie letztlich mit Sauerstoff und Protonen Wasser bilden (Sauerstoff wird zu Wasser reduziert). Sie enthält ebenfalls Häm-Moleküle.

19.1.3 Die ATP-Synthase (Komplex V)

Der aufgebaute Protonengradient wird nun genutzt, um elektro-mechanisch die Protonenturbine (F₀-Motor in der Membran) der ATP-Synthase anzutreiben. Der dadurch in Drehung versetzte Rotor ist über eine Achse mit einem zweiten Motor, dem F₁-Motor verbunden, der dadurch zum Generator wird. Die Achse verschiebt die Untereinheiten des F₁-Teils in rhythmischer Folge so gegeneinander, dass in seinen Bindungstaschen aus ADP und P_i ATP „gepresst“ werden kann. Von einem Stator werden die Teile zusammengehalten.

Die ATP-Synthase ist quasi eine Protonenpumpe, die rückwärts läuft (Eine Protonenpumpe pumpt H⁺ unter ATP-Verbrauch). Die ATP-Synthase kann tatsächlich auch rückwärts laufen und unter ATP-Verbrauch Protonen pumpen, allerdings nicht sehr effizient.

19.1.4 Entkopplung der Atmungskette

Zurückfließende Protonen, die nicht zur ATP-Synthase genutzt werden setzen die freie Enthalpie, die im Gradienten gespeichert ist als Wärme frei. Die plurivakuolären Zellen des braunen Fettgewebes, das sich u.a. bei Winterschläfern und bei menschlichen Säuglingen (am Rücken und entlang der großen Gefäße) findet nutzen diesen Mechanismus zur effektiven Wärmeerzeugung. Das verantwortliche Protonenkanalprotein ist das **Thermogenin**

11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Eisen
 12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Schwefel
 13 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.3.99.1
 14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus
 15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Riboflavin-Stoffwechsel
 16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4m
 17 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.10.2.2
 18 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.9.3.1

. Stimuliert wird dieser Prozess über β_3 -Adrenozeptoren (cAMP \uparrow), so dass die Lipolyse¹⁹ gesteigert und die Biosynthese von Thermogenin und Lipoproteinlipase induziert wird.

19.1.5 Pathologie

Verschiedene angeborene Defekte der Atmungsketten-Enzyme können das neurodegenerative **Leigh-Syndrom** verursachen (OMIM²⁰).

19.1.6 Toxikologie

Dinitrophenol (DNP), ein Stoff aus der Sprengstoffherstellung ist ein chemischer Entkoppeler. Das Molekül bewegt sich frei in der inneren Mitochondrienmembran und kann Protonen auf der einen Seite aufnehmen und auf der anderen Seite wieder abgeben. Als Diätmittel ist DNP effektiv, aber leider mitunter tödlich. Die Wirkungsweise führt zur Hyperthermie („Dieting by cooking yourself“), zum ATP-Defizit und durch die Unterbindung des aeroben Stoffwechsels zu Gunsten des anaeroben Glucoseabbaus zur metabolischen Azidose. Zudem ist DNP krebserregend.

Cyanide ($-C\equiv N$) wie z.B. Blausäure (HCN) oder Zyankali (KCN) hemmen die Cytochrom-c-Oxidase (Komplex IV) der Atmungskette und führen dadurch zur inneren Erstickung.

Komplex	Hemmstoffe
I (NADH:Q-Oxidoreduktase)	Rotenon, Amytal (ein Barbiturat)
III (Q:Cytochrom c-Oxidoreduktase)	Antimycin A, Stigmatellin, Myxothiazol
IV (Cytochrom c:O ₂ -Oxidoreduktase)	Azide, Cyanide, Kohlenmonoxid
V (ATP-Synthase)	Oligomycin, DCC (Dicyclohexylcarbodiimid)

¹⁹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinabbau

²⁰ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=256000>

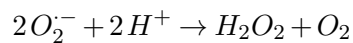
19.2 Sauerstoff - Dr. Jekyll und Mr. Hyde

Sauerstoff ist als Endakzeptor der Elektronen, die beim Abbau organischer Moleküle gewonnen und in der Atmungskette ihrer Energie beraubt werden, für alle Eukaryonten und viele Bakterien (Aerobier) lebensnotwendig. Sauerstoffentzug führt binnen kürzester Zeit durch Sistieren der Energieproduktion zum Tod.

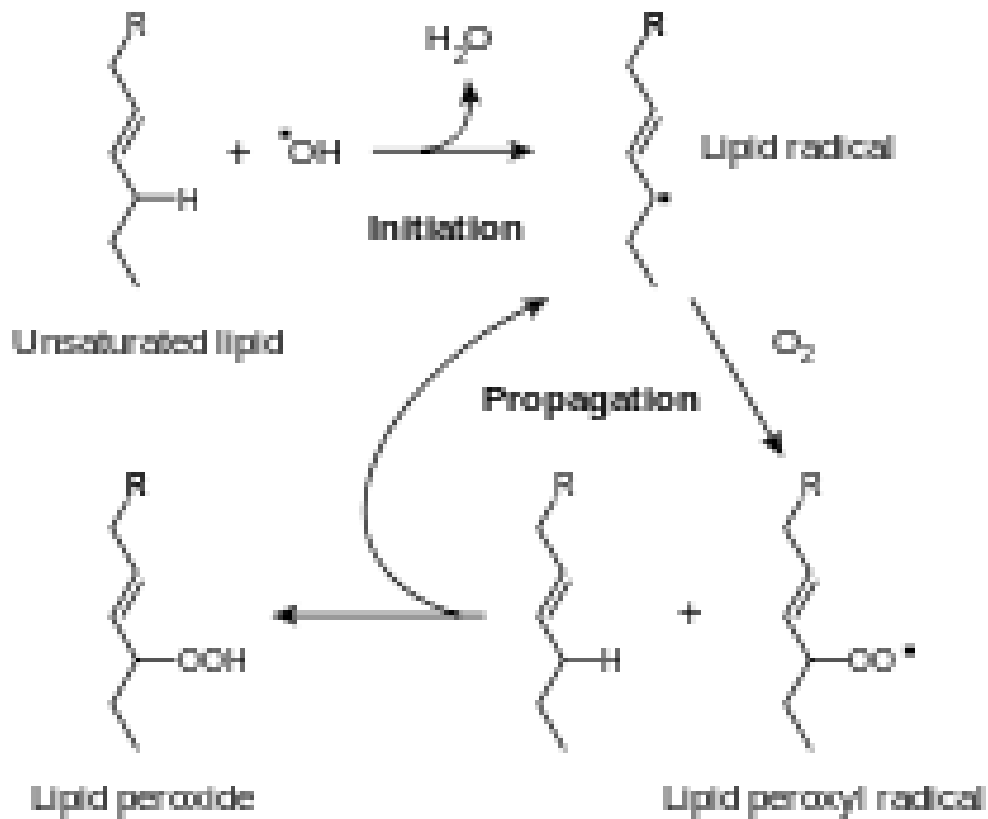
Auf der anderen Seite gehen durch Fehlübertragungen von Elektronen in der Atmungskette oder bei anderen Redoxvorgängen wie z.B. an den P450-Cytochromen (Phase I der Biotransformation in Leber und Darmmucosa) aus dem Sauerstoff sog. reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) hervor, die aufgrund ihrer Reaktionsfreudigkeit Zellbestandteile wie DNA, Proteine und Membranlipide schädigen können. Dies wird vom Körper auch genutzt, indem z.B. **Granulozyten** mit Hilfe der **NAD(P)H-Oxidase** (Co: Ca²¹, FAD²², Häm²³. EC 1.6.3.1²⁴) im Rahmen der Entzündungsreaktion ROS zur Abwehr von Bakterien bilden. ROS können durch Bildung weiterer Radikale z.B. dem Lipidperoxyradikal LOO[•] und dem Alkoxyradikal LO[•] richtige Kettenreaktionen in Gang setzen, die z.B. zur ausgiebigen Lipidperoxidation von Zellmembranen führen können. Dabei sind v.a. ungesättigte Fettsäuren das Ziel oxidativer Angriffe. Aus diesem Grund verfügt die Zelle über ein ganzes Arsenal an Abwehrmechanismen gegenüber dem alltäglichen „oxidativen Stress“. Dazu gehört:

- Das Antioxidans Vitamin C²⁵ (**Ascorbat**) in Kooperation mit Vitamin E (**Tocopherol**).
- Das **Glutathion**-System²⁶, das vor allem in Leber und Erythrozyten wichtig ist.
- Die Enzyme Superoxiddismutase (SOD) und Katalase.

Auf letztere soll an dieser Stelle kurz eingegangen werden. Die **Superoxiddismutase (SOD)** (Co: Fe²⁷, Mn²⁸ oder Cu²⁹ und Zn³⁰. EC 1.15.1.1³¹) entgiftet das reaktive Superoxid (Superoxidationradikal) O₂^{•-} durch Disproportionierung von zwei Superoxidationradikalen mit Hilfe von zwei Wasserstoffionen (Protonen) H⁺ zu Wasserstoffperoxid H₂O₂ und Sauerstoff O₂:

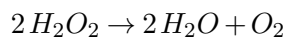


21 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Kalzium
 22 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Riboflavin-Stoffwechsel
 23 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4m
 24 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.6.3.1
 25 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ascorbat-Stoffwechsel
 26 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutathion-Stoffwechsel
 27 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Eisen
 28 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Mangan
 29 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Kupfer
 30 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Zink
 31 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.15.1.1



Kettenreaktion der Lipidperoxidation.

Das ebenfalls reaktive Wasserstoffperoxid H_2O_2 wird im nächsten Schritt durch die **Katalase** (Co: Häm³², Mn³³. EC 1.11.1.6³⁴) zu Wasser und Sauerstoff disproportioniert:



19.2.1 Pathologie

- ROS stellen einen wichtigen Schädigungsmechanismus dar, sowohl bei akuten Stoffwechsellagen als auch bei chronischer Zellschädigung und **Alterungsprozessen**.
- 15 bis 20 % der Fälle von **familiärer amyotropher Lateralsklerose** (FALS, ALS1), einer neurodegenerativen Erkrankung, sind mit Mutationen im Superoxiddismutase-1-Gen (SOD1, Chromosom 21q22.1) assoziiert (OMIM³⁵).

32 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4m

33 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Mangan

34 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.11.1.6

35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=105400>

- Ein Defekt des NADPH-Oxidase-Komplexes in den Granulozyten führt zur **chronischen Granulomatose** (OMIM³⁶, OMIM³⁷, OMIM³⁸, OMIM³⁹) bzw. zum **neutrophilen Immundefizienz-Syndrom** (OMIM⁴⁰).

19.3 Weblinks

Allgemein:

- KEGG: Atmungskette und ATP-Synthase⁴¹
- Atmungskette⁴²
- Die Zellatmung zum Ausfüllen⁴³
- Mécanisme de synthèse d'ATP⁴⁴
- ATP Synthase: eine prächtige molekulare Maschine⁴⁵

RCSB PDB:

- RCSB PDB: Complex I⁴⁶
- RCSB PDB: Cytochrome bc1⁴⁷
- RCSB PDB: Cytochrome c⁴⁸
- RCSB PDB: Cytochrome c Oxidase⁴⁹
- RCSB PDB: ATP Synthase⁵⁰
- RCSB PDB: Superoxide Dismutase⁵¹
- RCSB PDB: Catalase⁵²

Animationen:

- YouTube: The Dynamic Cell⁵³
- YouTube: F1 ATP synthase⁵⁴
- YouTube: ATP synthase - top view⁵⁵
- YouTube: Rotation of the gamma subunit effects ATP synthesis⁵⁶

36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=306400>
37 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=233690>
38 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=233700>
39 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=608515>
40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=608203>
41 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00190
42 <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/MathNat/Biologie/Didaktik/Zellatmung/dateien/atmung.html>
43 http://www.ac-creteil.fr/biotechnologies/doc_biocell-overview-of-aerobic-respiration.htm
44 <http://www.unine.ch/bota/bioch/cours/ATPSynthase.html>
45 <http://www.biologie.uni-osnabrueck.de/biophysik/Feniouk/Haupt.html>
46 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=144>
47 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=137>
48 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=36>
49 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=5>
50 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=72>
51 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=94>
52 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=57>
53 <https://youtube.com/watch?v=U2kIatxYrws>
54 <https://youtube.com/watch?v=J8lhPt6V-yM>
55 <https://youtube.com/watch?v=H0RchC0FbYU>
56 <https://youtube.com/watch?v=a39W-XFPB8E>

- YouTube: Conformational Changes in the Beta Subunits of the ATPase⁵⁷
- YouTube: Molecular Mechanism of ATP synthesis⁵⁸
- Animation Movies of ATP Synthase⁵⁹
- Elektronentransportkette⁶⁰
- ATP-Synthase⁶¹
- Atemkette⁶²
- ATP-Synthase⁶³
- Mitochondrialer Elektronentransport⁶⁴
- Atmungskette⁶⁵
- Atmungskette⁶⁶
- ATP-Synthase⁶⁷
- ATP-Synthese-Mechanismus⁶⁸
- ATP-Synthase⁶⁹
- Rotation des F₀-Motors⁷⁰

Direktbeobachtung:

- F₁-ATPase: A Rotary Motor Made of a Single Molecule⁷¹
- Load Dependence of F₁ Rotation⁷²
- Stepping Rotation of F₁-ATPase at Low ATP Concentrations⁷³
- Stepping Rotation of F₁-ATPase Revealed by Single-Fluorophore Imaging⁷⁴
- Full-Speed Rotation of F₁-ATPase⁷⁵
- Substeps in F₁ Rotation⁷⁶

Fun:

- YouTube: ATP synthase⁷⁷

57 <https://youtube.com/watch?v=LQD65eMHHvI>
58 https://youtube.com/watch?v=U_mZGTB5uKg
59 http://nature.berkeley.edu/~hongwang/Project/ATP_synthase/
60 <http://www.sumanasinc.com/webcontent/anisamples/majorsbiology/electrontransport.html>
<http://www.fivth.com/fiVthSite/web-content/NewFiles/GrahamJcom/web-content/NewFiles/gjPortfComp/gjCBanim/4ATPsynthaseGrahamGarland.mov>
61 <http://www.fivth.com/fiVthSite/web-content/NewFiles/GrahamJcom/web-content/NewFiles/gjPortfComp/gjCBanim/4ATPsynthaseGrahamGarland.mov>
62 <http://vcell.ndsu.nodak.edu/animations/etc/index.htm>
63 <http://vcell.ndsu.nodak.edu/animations/atpgradient/index.htm>
64 <http://www.stolaf.edu/people/giannini/flashanimat/metabolism/mido%20e%20transport.swf>
65 http://www.nature.com/nrg/journal/v2/n5/images/nrg0501_342a_a1.swf
66 <http://www.johnkyrk.com/mitochondrion.html>
67 <http://www.stolaf.edu/people/giannini/flashanimat/metabolism/atpsyn1.swf>
68 <http://www.stolaf.edu/people/giannini/flashanimat/metabolism/atpsyn2.swf>
69 <http://www.bioc.aecom.yu.edu/labs/girvlab/ATPase/ATPsynthase.mov>
70 http://www.bioc.aecom.yu.edu/labs/girvlab/ATPase/Fo_movie_opt.gif
71 <http://www.k2.phys.waseda.ac.jp/F1movies/F1Prop.htm>
72 <http://www.k2.phys.waseda.ac.jp/F1movies/F1long.htm>
73 <http://www.k2.phys.waseda.ac.jp/F1movies/F1Step.htm>
74 <http://www.k2.phys.waseda.ac.jp/F1movies/F1Sing.htm>
75 <http://www.k2.phys.waseda.ac.jp/F1movies/F1full.htm>
76 <http://www.k2.phys.waseda.ac.jp/F1movies/F1Substp.htm>
77 <https://youtube.com/watch?v=BGU-g4IYD7c>

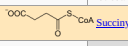


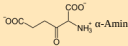
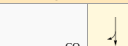
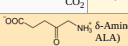
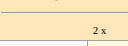

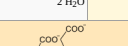
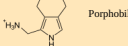
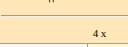
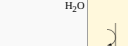
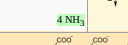
20 Porphyrinbiosynthese

20.1 Allgemeines

Die farbigen Häm-Moleküle dienen im Blut in Form des Hämoglobins¹ als Sauerstofftransportmittel, im Muskel als Sauerstoffspeicher. Häm dient weiterhin vielen Enzymen, die Redoxreaktionen und Elektronentransfers ermöglichen, als prosthetische Gruppe.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4moglobin

20.2 Biosynthese eines Häm aus 8 Succinyl-CoA und 8 Glycin

Tr.	Tl.	Lok.	All.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC/EG	Erkr.
					Succinyl-CoA				
-	Häm	- Häm	Häm		Glycin		δ-Aminolävulinat-Synthase 1 (δ-ALA-S1) Lebermitochondrien	2.3.1.37	
+ EPO	- Fe-Mangel (RPF)	- Häm (HbE)			CoA-SH		δ-Aminolävulinat-Synthase 2 (δ-ALA-S2) Knochenmitochondrien	Tr	Sideroblastische Anämie (XLSA)
					α-Amino-β-ketoadipat				
							spontan		
					δ-Aminolävulinat (δ-ALA)				
				2 x					
					Porphobilinogen (PBG)		Porphobilinogen-Synthase (δ-ALA-Dehydratase)	4.2.1.24	δ-ALA-Dehydratase-Mangel (ADP), Akute hepatische Porphyrin
				2 H ₂ O		Zn	Zytosol	Ly	
				4 x					
					Hydroxymethylbilan (Uroporphyrinogen Typ I)		PBG-Deaminase	2.5.1.61	Akute intermittierende Porphyrin (AIP)
				H ₂ O		Dipyrrin-methan	Zytosol	Tr	
				4 NH ₃					
					Uroporphyrinogen III		Uroporphyrinogen-III-Synthase (Isomerase)	4.2.1.75	Kongenitale erythropoetische Porphyrin (KEP)
				H ₂ O			Zytosol	Ly	
					Koproporphyrinogen III		Uroporphyrinogen-Decarboxylase	4.1.1.37	Porphyrin cutanea tarda (PCT), Akute intermittierende Porphyrin (AIP)
				4 CO ₂			Zytosol	Ly	
					Protoporphyrinogen IX		Koproporphyrinogen-Oxidase	1.3.3.1	Hämolytische Koproporphyrin (HKP)
				O ₂			Mitochondrium	Ox	
				2 H ₂ O, 2 CO ₂					
					Protoporphyrin IX		Protoporphyrinogen-Oxidase	1.3.3.4	Porphyrin cutanea tarda (PCT)
				6 H		Fe ²⁺	Mitochondrium	Ox	
					Häm		Ferrochelatase	4.99.1.1	Porphyrinogen (PPO)
				2 H			Mitochondrium	Ly	

Die Biosynthese von Häm aus Succinyl-CoA und Glycin umfasst acht enzymatisch katalysierte Schritte und verteilt sich auf zwei zelluläre Kompartimente: Zytosol und Mitochondrium. Die Regulation erfolgt hauptsächlich auf Höhe der δ -Aminolävulinat-Synthase.

20.3 Eigenschaften und biologische Bedeutung

Porphyryne (πορφυρά, porphyrá (griech.): Purpurfarbstoff) bestehen aus vier Pyrrol-Ringen, die durch vier Methin-Gruppen kreisförmig verbunden sind. Die Farbigkeit vieler Porphyryne geht auf die konjugierten Doppelbindungen und aromatischen Eigenschaften zurück. Neben dem intensiv roten Häm, das dem Blut seine Farbe gibt, gehört z.B. auch das grüne Chlorophyll der Pflanzen dazu. Für die Funktion ist die Komplexierung eines Metallions im Ringsystem essentiell. Beim Häm ist dies Eisen², beim Chlorophyll Magnesium. Die fünfte Koordinationsstelle des Häm-Eisens wird vom Stickstoff einer Histidin³-Seitenkette des Hämoglobins besetzt. Vom Biosyntheseweg der Porphyryne zweigt auch der Bildungsweg der verwandten Cobalamine (Vitamin B12⁴) ab. Diese werden nur von Mikroorganismen gebildet und bestehen aus einem Corrin-Ringsystem, das zentral ein Kobaltion komplexiert. Gemeinsam ist allen, dass sie vier verbundene Pyrrole (ein Pyrrol ist ein aromatischer 5-Ring aus vier Kohlenstoff und einem Stickstoff) enthalten und damit ein Tetrapyrrol bilden.

Die Häm-Synthese findet in allen Körperzellen statt, da Häm für die **Atmungskette** benötigt wird, eine besonders hohe Syntheserate findet sich jedoch in den erythropoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark (**Hämoglobin**⁵-Bildung) sowie in der Leber (**Biotransformation Phase I**⁶).

Das zentrale Eisenion im Häm kann leicht Elektronen aufnehmen und abgeben, d.h. zum Fe³⁺ oxidiert und zum Fe²⁺ reduziert werden. Daher werden Hämmoleküle v.a. bei Oxidoreduktasereaktionen eingesetzt, z.B. bei der Entgiftung (Disproportionierung) von Wasserstoffperoxid (H₂O₂) zu Sauerstoff (O₂) und Wasser (H₂O) (**Katalase** (Häm b)), im Rahmen der hepatischen Biotransformation Phase I (**Cytochrom P₄₅₀ Oxidase** (Häm b)), in der Cyclooxygenase-Reaktion der Prostaglandinbiosynthese⁷, (**Cyclooxygenase** (Häm b)) und in der mitochondrialen Elektronentransportkette⁸ (**Succinatdehydrogenase** (Häm b), **Cytochrom c Reduktase** (2x Häm b, Häm c), **Cytochrom c Oxidase** (2x Häm a) und **Cytochrom c Peroxidase** (Häm b)). Der Häm-Fe²⁺-Komplex kann an der sechsten freien Koordinationsstelle auch leicht reversibel molekularen Sauerstoff binden und wird daher als Sauerstofftransportmittel (Hämoglobin (Häm b)) und -speicher (**Myoglobin** (Häm b)) verwendet.

Der Transkription des ersten (δ-ALA 2 der Erythroblasten) und des letzten Häm-Biosynthesenzym wird von Erythropoetin (EPO) induziert. Das Glycoprotein-Hormon wird bei peripherem Sauerstoffmangel (z.B. bei Anämie, chronischen Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz, Höheng Aufenthalte) von der Niere freigesetzt und stimuliert nicht nur die Hämbiosynthese, sondern auch die Reifung der roten Vorläuferzellen.

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Eisen

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Histidin-Stoffwechsel

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cobalamin-Stoffwechsel

5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4moglobin

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biotransformation#Phase_I_.28Umwandlungsreaktionen.29

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arachidons%C3%A4ure-Stoffwechsel

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung

Weiterhin wird die Hämbiosynthese an das verfügbare Eisen und das bereits vorhandene Häm angepasst, hier spielen das Eisen-sensorische und das Häm-regulatorische Element eine Rolle.

In der Leber wird Häm sowohl für die Cytochrome der Atmungskette benötigt als auch als Cytochrom P₄₅₀ für die Biotransformation. Die Startreaktion der Hämbiosynthese wird in den Leberzellen zusätzlich transkriptionell und allosterisch durch Häm gehemmt, so dass die Synthese streng nach Bedarf aktiviert wird.

20.4 Pathobiochemie

Enzymdefekte führen zum Krankheitsspektrum der Porphyrien⁹.

20.5 Pharmakologie

Bei renaler Anämie (Niereninsuffizienz) muss **Erythropoetin (EPO)**, das normalerweise von der Niere gebildet wird, substituiert werden. EPO wird auch als Dopingmittel missbraucht, um den Hb und damit die Sauerstofftransportkapazität des Blutes zu erhöhen.

20.6 Toxikologie

Blei ersetzt das Zinkion im aktiven Zentrum der Porphobilinogensynthase (δ -ALA-Dehydratase), die dadurch funktionsuntüchtig wird. Auch die Funktion der Koproporphyrinogen-Oxidase wird beeinträchtigt. In der Folge kommt es zum Anstau von δ -Aminolävulinat und zur Anämie. Auch der Coproporphyrinogen III-Spiegel ist erhöht. Blei führt weiterhin zur Neuropathie (z.B. N. radialis-Lähmung). Blei wird vor allem im Knochen abgelagert. Bleiexposition in der Schwangerschaft führt zur mentalen Retardierung.

Kohlenmonoxid (CO) bindet mit einer 200- bis 300-fach höheren Affinität an das Häm im Hämoglobin als Sauerstoff und kann daher bereits bei niedriger Luftkonzentration zu hohen CO-Hb-Spiegeln führen, die am Sauerstofftransport nicht mehr teilnehmen können. Die CO-Bindung führt außerdem zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, so dass im peripheren Gewebe auch die Sauerstoffabgabe des verbliebenen Oxy-Hämoglobins erschwert wird. Es kommt rasch zum inneren Ersticken. CO entsteht bei unvollständiger Verbrennung und wird besonders beim Betrieb von Heizungen und Öfen in schlecht gelüfteten Räumen zur Gefahr.

Cyanide ($-C\equiv N$) wie z.B. Blausäure (HCN) oder Zyankali (KCN) hemmen die Cytochrom c Oxidase (Komplex IV) der Atmungskette und führen dadurch zur inneren Erstickung.

Wird das Fe^{2+} im Hämoglobin zum Fe^{3+} oxidiert, so entsteht das braune **Methämoglobin** (MetHb, Hämiglobin). Dieses kann Sauerstoff zwar noch gut binden, aber peripher nur noch schwer abgeben. Eine Methämoglobinämie kann so zum inneren Ersticken führen, obwohl die pulsoxymetrisch messbare Sauerstoffsättigung völlig normal ist. Methämoglobin entsteht

⁹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Porphyrie

physiologisch durch Autooxidation, was durch die Methämoglobinreduktase ständig rückgängig gemacht wird. Die normale MetHb-Konzentration liegt unter 1 %. Eine Methämoglobinämie kann hervorgerufen werden durch 1) Vergiftungen mit Oxidationsmitteln (Chlorate), Nitrite, Amylnitrit, Nitroglyzerin, aromatische Amino- und Nitroverbindungen (Anilin, Nitrobenzol), 2) Enzymdefekte (Methämoglobin-Reduktase-Defizienz, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel) und genetische Störungen des Hämoglobins (Hämoglobin M) und 3) durch manche Arzneimittel bes. bei den vorgenannten Erkrankungen. Hierzu gehören Lokalanästhetika (Benzocain, Lidocain, Procain), Malariamittel (Primaquin), Sulfonamide und Paracetamol sowie Phenazopyridin.

20.7 Weblinks

- KEGG: Porphyrin and chlorophyll metabolism - Homo sapiens (human)¹⁰
- Laborlexikon - Porphyrine¹¹

¹⁰ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00860

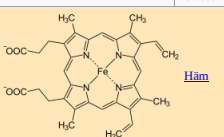

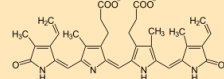

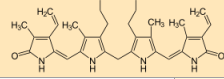

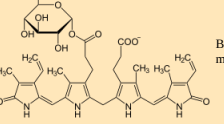

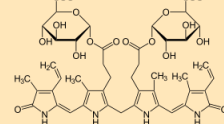

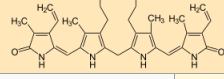

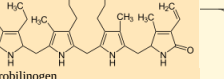

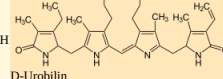

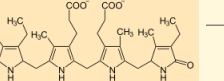
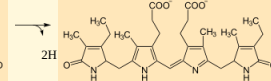
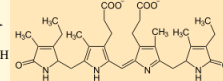

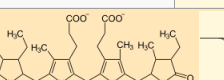
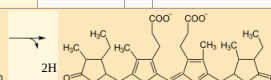
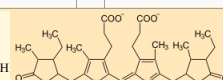
¹¹ <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/p/Porphyrene.htm>

21 Porphyrinabbau

21.1 Allgemeines

Beim Porphyrin-Abbau wird Häm zu Bilirubin und anderen Gallenfarbstoffen degradiert. Die Ausscheidung von Bilirubin erfolgt hauptsächlich über die Leber nach erfolgter Glucuronidierung.

21.2 Abbau der Porphyrine

Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>Häm</p>						
$3 \text{ O}_2, 3 \text{ NADPH/H}^+$ $\text{Fe}^{2+}, \text{CO}, 3 \text{ H}_2\text{O}, 3 \text{ NADP}^+$			Häm-Oxygenase RES	1.14.99.3	Ox	HMOX1-Def.
 <p>Biliverdin</p>						
NADPH/H^+ NADP^+			Biliverdin-Reduktase RES	1.3.1.24	Ox	
 <p>Bilirubin</p>						
UDP-Glucuronat UDP			Glucuronosyltransferase Hepatozyt	2.4.1.17	Tr	Hygrobilinämie I (Gilbert-S.), Crigler-Najjar-S. Typ I und II
 <p>Bilirubinmonoglucuronosid</p>						
$\text{Bilirubinmonoglucuronosid}$ Bilirubin			Bilirubin-Glucuronosid-Glucuronosyltransferase Hepatozyt	2.4.1.95	Tr	
 <p>Bilirubindiglucuronosid</p>						
$2 \text{ H}_2\text{O}$ 2 Glucuronat			β -Glucuronidase Darm	3.2.1.31	Hyd	Mucopolysaccharidose VII
 <p>Bilirubin</p>						
6 H			Darm			
 <p>D-Urobilinogen</p>	2 H 		Darm			
 <p>D-Urobilin</p>						
2 H			Darm			
 <p>I-Urobilinogen (Mesobilinogen)</p>	2 H 		Darm			
 <p>I-Urobilin</p>						
4 H			Darm			
 <p>L-Urobilinogen (L-Stercobilinogen)</p>	2 H 		Darm			
 <p>L-Urobilin (L-Stercobilin)</p>						

Beim Abbau von Erythrozyten im retikuloendothelialen System von Milz und Lebersinuso-iden wird Hämoglobin freigesetzt. Freies Hämoglobin wird von Haptoglobin gebunden. Das Hämoglobin wird in Globin und Häm zerlegt. Häm wird von der Häm-Oxygenase unter Frei-setzung des Eisens und Abspaltung von Kohlenmonoxid zum grünlichen Biliverdin oxidiert. Die Biliverdin-Reduktase reduziert Biliverdin weiter zum rot-gelb-bräunlichen Bilirubin. Bi-lirubin wird von der Leber aus dem Blut aufgenommen, und da es schlecht wasserlöslich ist, mit Glucuronsäure konjugiert und in die Gallenkanälchen sezerniert. Im Darm wird es teilweise dekonjugiert und von Bakterien weiter abgebaut. Die Gallenfarbstoffe werden z.T. reabsorbiert und über die Nieren ausgeschieden. Sie sind für die braune Farbe des Stuhls (Stercobilin) und die gelbe Farbe des Urins (Urobilinogen, Urobilin) verantwortlich.

21.3 Pathobiochemie

Ein Anstieg des gelbrotbräunlichen Bilirubins im Blut durch vermehrte Produktion oder gestörte Ausscheidung führt zum **Ikterus** (Gelbsucht) mit gelber Verfärbung der Skleren und der Haut. Die Ursachen können prähepatisch (Hämolyse, z.B. bei Malaria), intrahe-patisch (z.B. bei Leberzirrhose, Gilbert- oder Crigler-Najjar-Syndrom) oder posthepatisch (Cholestase, z.B. bei Gallensteinen) zu finden sein. Das erhöhte Serum-Bilirubin wird ver-mehrt über die Niere ausgeschieden und führt klassischerweise zum „bierbraunen Urin mit gelbem Schüttelschaum“.

21.4 Labormedizin

Beim prähepatischen Ikterus ist vor allem das unkonjugierte (indirekte) Bilirubin erhöht, beim intra- und posthepatischen Ikterus eher das konjugierte (direkte) Bilirubin.

21.5 Weblinks

- KEGG: Porphyrin and chlorophyll metabolism - Homo sapiens (human)¹

1 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00860

22 Lipid-Stoffwechsel

22.1 Funktionen der Lipide und Steroide

- Bausubstanz der Zellmembranen (Phospholipide, Cholesterin).
- Bausubstanz des Körpers (Baufett aus Fettzellen, die intrazellulär Fette speichern, z.B. retroperitoneal oder orbital-retrobulbär als Lückenfüller, sowie subkutan zur Wärmeisolierung).
- Energiegewinnung und Energiereserve besonders für längere Fastenzeiten (Speicherfett).
- Rohstoffe für Signalmoleküle:
 - Cholesterin: Biosynthese von Steroidhormonen wie Mineralkortikosteroiden (Aldosteron) in der Zona glomerulosa der NNR, Glukokortikosteroiden (Cortisol) in der Zona fasciculata der NNR und Sexualsteroidhormonen (Androgene, Östrogene, Progesteron) in der Zona reticularis der NNR und in den Gonaden.
 - Arachidonsäure: Rohstoff für die Biosynthese von Prostaglandinen und Leukotrienen, die als Entzündungsmediatoren fungieren.
 - 1-Phosphatidyl-Inositol-4,5-bisphosphat: Die Phospholipase C setzt daraus die intrazellulären sekundären Botenstoffe Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃) und Diacylglycerin (DAG) frei.

22.2 Resorption und Verteilung

Triglyceride werden im Dünndarm nach Emulgierung durch die Gallensäuren v.a durch die Pankreas-Lipase hydrolytisch in Fettsäuren und β -Monoacylglycerin gespalten. Diese werden zusammen mit Cholesterin, anderen Lipiden, fettlöslichen Vitaminen und Pharmaka nach Bildung von **Micellen** resorbiert.

Im Dünndarmepithel erfolgt die Bildung von Apolipoprotein B₄₈-haltigen **Chylomikronen**, die über den intestinalen Lymphstrom (Ductus thoracicus) abtransportiert werden und im linken Venenwinkel ins Blut gelangen. Nach fettreichen Mahlzeiten kann die hohe Konzentration von Chylomikronen zu einer Trübung des Blutplasmas führen. In der Leber werden die Lipide durch eine Lipoproteinlipase freigesetzt und in andere Lipoproteine eingebaut (VLDL, LDL, HDL). Übrig bleiben die Chylomikron-Restkörperchen (Remnants).

Der Lipidtransport von der Leber zur Peripherie erfolgt insbesondere über LDL, der Transport von der Peripherie zur Leber über HDL.

VLDL enthalten vor allem Triglyceride. Der Proteinanteil enthält das Apolipoprotein B₁₀₀. Mit Hilfe von Apolipoprotein CII aktivieren VLDL die Endothel-ständige Lipoproteinlipase. Dadurch werden Fettsäuren freigesetzt und die VLDL zu IDL abgebaut.

LDL sind besonders cholesterinreich. Der Proteinbestandteil besteht überwiegend aus Apolipoprotein B₁₀₀. Dieses wird in der Peripherie von Apolipoprotein-Rezeptoren erkannt, das LDL aufgenommen und lysosomal abgebaut. Das in der Zelle freigesetzte Cholesterin hemmt dann die zelleigene Cholesterin-Biosynthese.

Auf den **HDL** findet sich in hoher Aktivität die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT). Dieses aus der Leber stammende Enzym verestert das Cholesterin aus peripheren Geweben, aus Chylomikronen und VLDL-Restkörpern mit dem Lecithin (Phosphatidylcholin) in den HDL. So kann mehr Cholesterin in die HDL eingelagert werden. Aktiviert wird die LCAT von Apolipoprotein A₁.

Freie Fettsäuren werden nicht von Lipoproteinen transportiert. Sie lagern sich besonders an Albumin an, das mit 60 Gew.% die quantitativ wichtigste Fraktion der Plasmaproteine darstellt (3,5 – 4,5 g/dl Plasma). Albumin kann sieben Fettsäuren gleichzeitig binden und dient auch verschiedenen anderen lipophilen Substanzen als Vehikel. Für Sexualsteroiden steht neben dem Albumin auch das *Sex hormone binding globulin* für den Transport im Körperkreislauf zur Verfügung.

22.3 Pathobiochemie


Das Verhältnis von HDL zu LDL beeinflusst das Atheroskleroserisiko (Günstig ist hohes HDL und niedriges LDL). Der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf den Cholesterinspiegel ist gegenüber der endogenen Cholesterinbiosynthese jedoch gering.

23 Biosynthese gesättigter Fettsäuren

23.1 Allgemeines


Fettsäuren werden synthetisiert als Energiespeicher für „schlechte Zeiten“ (Depotfett) und zur Bildung von Strukturelementen wie Membranlipiden und Baufett.

23.2 ATP-abhängige Carboxylierung von Acetyl-CoA zu Malonyl-CoA

Tr.	Kov.	All.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
			$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{S}-\text{CoA} \\ \text{Acetyl-CoA} \end{array}$						
+ Glucose, Insulin - Acyl- CoA	- AMP- kontrollierte Phosphorylierung	+ Citrat - Acyl- CoA	ATP, CO ₂			Biotin	Acetyl- CoA- Carboxylase	6.4.1.2	Lig
			$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ ^-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{S}-\text{CoA} \\ \text{Malonyl-CoA} \end{array}$						

Für die Verlängerung der wachsenden Fettsäurekette wird Malonyl-CoA benötigt. Dieses wird Biotin-abhängig und unter ATP-Verbrauch durch Carboxylierung aus Acetyl-CoA gebildet. Die Reaktion ist das Tor zur Fettsäurebiosynthese, das Schrittmacherenzym Acetyl-CoA-Carboxylase wird dementsprechend transkriptionell, kovalent und allosterisch reguliert.

23.3 Beladung des Multienzymkomplexes (MEC) mit einem Starter-Acetyl-Rest

Tr.		Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		[SH _p -Acyl-Carrier-Protein] des MEC						
+ Glucose, Insulin	Acetyl-CoA		Acetyl-CoA		ACP-S-Acetyltransferase	2.3.1.38	Tr	
- cAMP, LCFA	CoA-SH		CoA-SH		Fettsäure-Synthase (MEC)	2.3.1.85		
		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{S}-\text{ACP} \\ \text{Acetyl-[SH}_p\text{-ACP]} \end{array}$						

Bevor der Syntheszyklus beginnen kann muss der Multienzymkomplex mit einem Acetyl-Rest als Startermolekül für die Kettenverlängerung beladen werden. Diesen Acetyl-Rest findet man in der fertigen Fettsäure dann ganz am Ende, bei der Synthese von Palmitinsäure z.B. in Form der C-Atome 15 und 16.

23.4 Der Syntheszyklus


Wiederholung des Zyklus:

Tr	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	z - p $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{S}-\text{ACP}$ Acyl-[SH _p -ACP]						
+ Glc, Insulin	Malonyl-CoA		Malonyl-CoA	ACP-S- Malonyltransferase	2.3.1.39	Tr	
- cAMP, LCFA	CoA-SH		CoA-SH	Fettsäure-Synthase (MEC)	2.3.1.85		
	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{S}-\text{ACP} + \text{OOC}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{S}-\text{ACP}$ Acyl-[SH _p -ACP] + Malonyl-[SH _z -ACP]						
+ Glc, Insulin				β-Ketoacyl-ACP-Synthase I	2.3.1.41	Tr	
- cAMP, LCFA	CO₂			Fettsäure-Synthase (MEC)	2.3.1.85		
	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{S}-\text{ACP}$ 3-Ketoacyl-[SH _z -ACP]						
+ Glc, Insulin	NADPH/H⁺		NADPH/H⁺	3-Ketoacyl-ACP- Reduktase	1.1.1.100	Ox	
- cAMP, LCFA	NADP⁺		NADP⁺	Fettsäure-Synthase (MEC)	2.3.1.85		
	$\text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{S}-\text{ACP}$ D-3-Hydroxyacyl-[SH _z -ACP]						
+ Glc, Insulin				3-Hydroxypalmitoyl-ACP- Hydratase	4.2.1.61	Ly	
- cAMP, LCFA	H ₂ O		H ₂ O	Fettsäure-Synthase (MEC)	2.3.1.85		
	$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{S}-\text{ACP}$ trans-Δ ² -Enoyl-[SH _z -ACP]						
+ Glc, Insulin	NADPH/H⁺		NADPH/H⁺	Enoyl-ACP- Reduktase	1.3.1.10	Ox	
- cAMP, LCFA	NADP⁺		NADP⁺	Fettsäure-Synthase (MEC)	2.3.1.85		
	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{S}-\text{ACP}$ Acyl-[SH _z -ACP]						

Alle Schritte der Fettsäurebiosynthese erfolgen am Multienzymkomplex (MEC). Zuerst wird Malonyl-CoA auf den bereits mit einem Acetyl- oder Acyl-Rest beladenen MEC übertragen. Malonyl-CoA wird dann decarboxyliert und der Ac(et)yl-Rest auf diesen C2-Rest übertra-

gen. In den folgenden 3 Schritten (Reduktion - Dehydratisierung - Reduktion) wird die Ketogruppe NADPH-abhängig am C₃-Atom entfernt und der Kettenabschnitt in den lipophilen gesättigten Kohlenwasserstoffrest ebenfalls NADPH-abhängig umgewandelt.

23.5 Abspaltung der fertigen gesättigten Fettsäure

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{S}-\text{ACP} \\ \text{[SH}_z\text{-ACP]} \end{array}$ Acyl-						
H ₂ O [ACP]				Oleoyl-ACP-Hydrolase (Acyl-ACP-Hydrolase)	3.1.2.14	Hyd	
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$ Fettsäure						

Der Zyklus wird bis zur gewünschten Länge der Fettsäure - meist resultiert Palmitinsäure mit 16 C-Atomen - wiederholt und die Fettsäure dann abgespalten.

23.6 Abläufe

Im Organismus werden Fettsäuren v.a. im Fettgewebe und in der Leber synthetisiert, sowie in der Mamma lactans. Bezogen auf die einzelne Zelle findet die Biosynthese gesättigter Fettsäuren bei Eukaryonten an einem **Multienzymkomplex** (MEC) im **Zytosol** statt. Der MEC besitzt ein Acyl-Carrier-Protein [ACP] mit zwei wichtigen funktionellen Sulfid-Gruppen, einer peripheren SH-Gruppe (SH_p), die von einem Cysteinylnrest gebildet wird, und einer zentralen SH-Gruppe (SH_z), die von der prosthetischen Gruppe 4'-Phosphopantethein¹ (Phosphat-Pantothentat-Cysteamin) stammt.

Eine reine Umkehrung der β -Oxidation² (mit Umkehr der β -Thiolase-Reaktion) ist aus energetischen Gründen nicht möglich. Die Umkehrung gelingt erst durch die Integration einer Decarboxylierung in den Reaktionszyklus. Dafür wird zur Kettenverlängerung nicht Acetyl-CoA, sondern **Malonyl-CoA** verwendet. Die aus 3 C-Atomen bestehende Dicarbonsäure wird am [ACP] decarboxyliert und reagiert dann als Carbanion leicht mit dem Carbonylkohlenstoff (C=O) der Acyl-Gruppe. Dadurch verschiebt sich das Reaktionsgleichgewicht hin zur Kondensation. Außerdem wird für die Reduktion NADPH/H⁺ statt NADH/H⁺ benutzt.

Als Startermolekül der Acylbiosynthese dient ein Acetyl-Rest, mit dem der MEC-Komplex beladen wird. Nach Durchlaufen des ersten Zyklus wiederholt sich die Reaktion mit dem nun bereits beladenen Acyl-[ACP]. Mit jedem Zyklus wird die Kette um 2 C-Atome verlängert.

Durch die Verwendung von Propionyl-CoA als Startermolekül entstehen ungeradzahlige Fettsäuren.

Die Reaktionen am bereits beladenen [ACP]-MEC sind wie folgt:

1. Malonyltransfer auf den Enzymkomplex
2. **Kondensation**: Übertragung des Acylrests (C_n) der peripheren SH-Gruppe auf den Malonylrest (C₃) der zentralen SH-Gruppe unter Abspaltung von CO₂ (-C₁). Dadurch entsteht eine Ketoacylgruppe (C_{n+2}).
3. **Reduktion** zur D-Hydroxyacylgruppe.
4. **Dehydratisierung** zum Enoyl.
5. Nochmalige **Reduktion** zum Fettsäurerest.

Der Acyl-Rest wird auf die periphere SH-Gruppe übertragen und der Zyklus beginnt von vorne. Ist die gesättigte Fettsäure lang genug (bis zu 16 C-Atome (Palmitinsäure)), so wird sie durch die Acyl-ACP-Hydrolase vom [ACP] abgespalten.

23.7 Regulation

- **Pyruvatdehydrogenase-Reaktion**³: Die Aktivität der PDH reguliert das Angebot an Acetyl-CoA für Citratzyklus und Fettsäurebiosynthese. Die PDH im Adipozyten wird insbesondere durch Insulin aktiviert (Dephosphorylierung des PDH-Komplexes). Das Peptidhormon steigert zusätzlich den Substratzufluss durch Translokation von GLUT4 in die Zellmembran, so dass Glucose vermehrt in die Zelle diffundieren kann.

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pantothentat-Stoffwechsel
 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren
 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Dehydrierende_Decarboxylierung_von_Pyruvat_zu_Acetyl-Coenzym_A

- Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der eigentlichen Fettsäurebiosynthese ist die irreversible **Acetyl-CoA-Carboxylase**-Reaktion, die allosterisch und kovalent reguliert wird. Bei ausreichendem Acyl-CoA-Angebot oder Energiemangel (AMP) wird das Enzym gebremst. Auf der Ebene der Gentranskription wird das Enzym durch Glucose und Insulin induziert und durch Acyl-CoA reprimiert.
- Die **Fettsäure-Synthase** wird über ihre Transkription reguliert. Insulin und Glucose induzieren die Genexpression über den Transkriptionsfaktor SREBP. Katecholamine und Glucagon hemmen die Expression über cAMP. Langkettige Fettsäuren (LCFA), v.a. mehrfach ungesättigte, hemmen ebenfalls das Ablesen des Gens.

23.8 Unterschiede zwischen zytosolischer Fettsäuren-Biosynthese und mitochondrialer β -Oxidation

Ein Synthesekreislauf enthält wie der β -Oxidations-Zyklus auch zwei Redoxreaktionen (+/- H) und eine Hydratasereaktion (+/- H₂O). Die Biosynthese ist auch abhängig von **NADPH/H⁺**, während die β -Oxidation kein NADP⁺ als Redoxpartner benötigt. Diese und weitere Unterschiede in der folgenden Tabelle:

	Zytosolische Fettsäuren-Biosynthese	β-Oxidation
Ort	Zytosol	Mitochondrium (Peroxisom)
Beteiligte Enzyme	Acetyl-CoA-Carboxylase, Multienzymkomplex	Enzyme, z.T. trifunktionelles Protein
Acyl-Carrier	[ACP] (SH _p und SH _z)	CoA-SH
C-Fragmente	Malonyl-CoA, Starter-Acetyl-CoA	Acetyl-CoA
Hydroxyl-Intermediate	D	L
Redox-Carrier	oxidiert NADPH/H ⁺	reduziert FAD und NAD ⁺

⁴ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Nicotinat-_und_Nicotinamid-Stoffwechsel

23.9 Gewinnung des NADPH/H⁺ - HMP-Weg und Citrat-Malat-Pyruvat-Zyklus

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
<u>NADH/H⁺</u> <u>NAD⁺</u>		<u>NADH/H⁺</u> <u>NAD⁺</u>		<u>Malat-Dehydrogenase</u> Zytosol	<u>1.1.1.37</u>	Ox	
		<u>Malat</u>					
<u>NADP⁺</u> <u>CO₂</u> <u>NADPH</u>				Malat-Enzym Zytosol	<u>1.1.1.40</u>	Ox	
		<u>Pyruvat</u>					
<u>ATP</u> , <u>HCO₃⁻</u> ADP, P _i			<u>Biotin</u> ; <u>Mn</u> od. <u>Zn</u>	<u>Pyruvat-Carboxylase</u> Mitochondrium	<u>6.4.1.1</u>	Lig	<u>Pyruvat-Carboxylase-Defizienz</u>
		<u>Oxalacetat</u>					

Das für die Biosynthese benötigte NADPH/H⁺ wird zum großen Teil im **Pentosephosphatweg**⁵ generiert, der wie die Fettsäurensynthese im Zytosol lokalisiert ist.

Daneben kann NADPH/H⁺ auch im hier dargestellten **Citrat-Malat-Pyruvat-Zyklus (Ball-Zyklus)** aus NADH/H⁺ (z.B. aus der **Glycolyse**⁶) gebildet werden. Das kostet zwei ATP pro NADPH/H⁺ („bezahlt“ wird an der Pyruvat-Carboxylase und an der ATP-Citrat-Synthase (s.u.)). Der Zyklus verteilt sich auf das zytosolische und das mitochondriale Kompartiment. Für Pyruvat gibt es einen Membrantransporter in der inneren Mitochondrien-



5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Hexosemonophosphatweg

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse#Teil_2:_Abbau_von_Glycerinaldehyd-3-phosphat_zu_Pyruvat

membran. Oxalacetat wird in Form von Citrat zurück ins Zytosol transportiert (s.u.). Im Einzelnen laufen folgende Reaktionen ab:

- Oxalacetat wird nach Transport ins Zytosol von der Malat-Dehydrogenase zum Malat reduziert.
- Malat wird vom Malat-Enzym zum Pyruvat oxidiert und decarboxyliert. Die Decarboxylierung liefert genug Energie, um damit NADPH/H⁺ zu erzeugen.
- Pyruvat wird ins Mitochondrium transportiert und dort unter ATP-Verbrauch wieder zu Oxalacetat carboxyliert.
- Oxalacetat wird - wie im nächsten Abschnitt dargestellt - für den Rücktransport von der Citrat-Synthase mit Acetyl-CoA zum Citrat kondensiert, über die Membran geschafft, und im Zytosol wieder von der ATP-Citrat-Synthase unter ATP-Verbrauch thiohydrotisch gespalten.

23.9.1 Transport von Acetyl-CoA und Oxalacetat ins Zytosol

All.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	$\text{OOC-CH}_2\text{-C(=O)-COO}^- + \text{H}_3\text{C-C(=O)-S-CoA}$ <p>Oxalacetat Acetyl-CoA</p>						
- ATP, NADH, Citrat	H_2O <p>CoA-SH</p>			Citrat-Synthase Mitochondrium	2.3.3.1	Tr	
	$\text{OOC-CH}_2\text{-C(OH)(COO-)-COO-}$ <p>Citrat</p>						
	<p>CoA-SH, ATP</p> <p>ADP + P_i</p>			ATP-Citrat-Synthase Zytosol	2.3.3.8	Tr	
	$\text{OOC-CH}_2\text{-C(=O)-COO}^- + \text{H}_3\text{C-C(=O)-S-CoA}$ <p>Oxalacetat Acetyl-CoA</p>						

Für Acetyl-CoA⁷ und Oxalacetat gibt es in der inneren Mitochondrienmembran keinen eigenen Transportmechanismus, so dass die Zelle hier auf Alternativen zurückgreifen muss. Eine solche ist die Kondensation von Acetyl-CoA mit Oxalacetat⁸ zu Citrat (1. Reaktion des Citratzyklus⁹). Citrat kann nun den **Tricarboxylatcarrier** nutzen, um ins Zytosol zu

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Acetyl-CoA

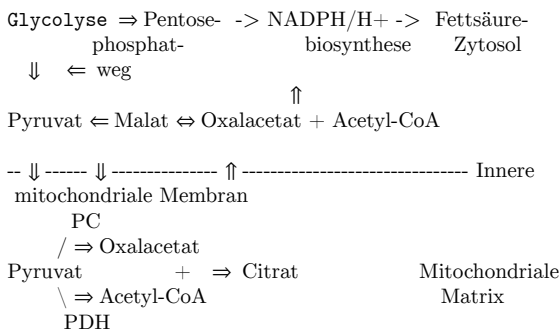
8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxalacetat

9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus

gelangen und dort wieder unter ATP-Verbrauch in Oxalacetat und Acetyl-CoA gespalten werden.

Oxalacetat kann für den Rückweg wie oben dargestellt entweder nur zu Malat reduziert oder zu Pyruvat decarboxyliert werden. Malat kann mit dem Tricarboxylatcarrier zurück ins Mitochondrium gelangen und dort wieder zu Oxalacetat oxidiert werden. Pyruvat kann einen Pyruvat-Transporter nutzen und ebenfalls zum Oxalacetat carboxyliert werden (1. Schritt der Gluconeogenese¹⁰), so dass auch hier der Kreis geschlossen wird.

23.10 Zusammenfassung der Beziehungen zwischen Fettsäurebiosynthese und Glucoseabbau



Bei gutem Glucose-Angebot werden nicht nur die Glycogenspeicher in Muskel und Leber aufgefüllt, sondern durch das vermehrt anfallende Acetyl-CoA auch die Fettreserven. Die Glycolyse¹¹ findet im Zytosol statt, die dehydrierende Decarboxylierung von Pyruvat durch die Pyruvatdehydrogenase (PDH) jedoch im Mitochondrium. Da die Fettsäuren im Zytosol synthetisiert werden, muss das Acetyl-CoA wieder dorthin geschafft werden. Acetyl-CoA kann die mitochondriale Membran nicht überwinden und wird daher zusammen mit Oxalacetat in Form von Citrat transportiert (Tricarboxylat-Carrier), wie oben dargestellt und in dieser Grafik noch einmal zusammengefasst.

Bei kataboler Stoffwechsellage können diese Transportmechanismen ebenfalls genutzt werden. Nicht im Fettgewebe, sondern in der Leber fließt dann das im Zytosol aus Citrat freigesetzte Oxalacetat in die Gluconeogenese¹² und Acetyl-CoA in die Ketonkörperproduktion¹³.

23.11 Weblinks

- KEGG: Fatty acid biosynthesis - Homo sapiens (human)¹⁴

10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese

11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse

12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese

13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ketonk%C3%B6rperbiosynthese

14 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00061

- The chemical logic behind... fatty acid metabolism¹⁵ von Prof. Doutor Pedro Silva
- RCSB PDB: Fatty Acid Synthase¹⁶

15 <http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/fatty.htm#sintese>

16 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=90>

24 Fettsäurenverlängerung in Mitochondrien

24.1 Allgemeines

Mitochondrien können Fettsäuren z.T. verlängern. Die Reaktionen entsprechen weitgehend einer Umkehrung der β -Oxidation¹.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

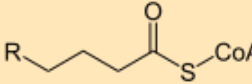

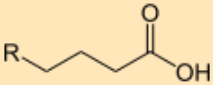
24.2 Fettsäurenverlängerung

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Acyl-CoA						
	Acetyl-CoA			Acetyl-CoA-C-Acyltransferase	2.3.1.16	Tr	TFP-Def.
CoA-SH							
	3-Ketoacyl-CoA						
NADH/H⁺		NADH/H⁺		3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (C ₆ -C ₁₀)	1.1.1.35	Ox	HADH-Def.
NAD⁺		NAD⁺		Long-chain-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase	1.1.1.211		TFP-Def. , LCHAD-Def.
	L-3-Hydroxyacyl-CoA						
	H₂O	H₂O		Enoyl-CoA-Hydratase	4.2.1.17	Ly	TFP-Def.
	trans-Δ ² -Enoyl-CoA						
NADPH/H⁺		NADPH/H⁺		Trans-2-Enoyl-CoA-Reduktase (NADPH)	1.3.1.38	Ox	
NADP⁺		NADP⁺					
	Acyl-CoA						

Mitochondrien sind in der Lage Fettsäuren mit mindestens 4 C-Atomen (Butansäure) bis zum Hexadecanoat (Palmitat) zu verlängern. Die Elongation erfolgt dabei mit Acetyl-CoA statt mit Malonyl-CoA. Die Mitochondrien bedienen sich dabei überwiegend der Enzyme der

β -Oxidation², es handelt sich also weitgehend um eine rückwärts ablaufende β -Oxidation, die sich von der zytosolischen Fettsäure-Biosynthese³ in einigen Punkten unterscheidet.

24.3 Abspaltung der fertigen gesättigten Fettsäure

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Acyl-CoA					
	H ₂ O CoA-SH			Palmitoyl-Protein-Hydrolase	3.1.2.22	Hyd	Infantile neuronale Ceroidlipofuscinose 1 (CLN1)
		Fettsäure					

24.4 Weblinks

- KEGG: Fatty acid elongation in mitochondria - Homo sapiens (human)⁴

² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

³ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

⁴ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00062

25 Biosynthese ungesättigter Fettsäuren

25.1 Allgemeines

Ungesättigte Fettsäuren können z.T. vom Körper gebildet werden, zum großen Teil müssen sie mit der Nahrung aufgenommen werden. Sie beeinflussen als Membranbestandteil deren Fluidität. Die 4fach ungesättigte Fettsäure Arachidonsäure ist Ausgangspunkt für die Biosynthese einer großen Gruppe von Signalmolekülen, den Eikosanoiden¹.

25.2 Biosynthese und Eigenschaften

Das Einfügen von Doppelbindungen in Fettsäuren, die aus Acetyl-CoA synthetisiert² oder mit der Nahrung aufgenommen wurden wird gewährleistet durch sog. **Desaturasen**, die man vorwiegend in der Leber findet, unter Beteiligung von **Cytochrom b5**. Diese können unter Verbrauch von NADPH/H an den Positionen $\Delta 5$, $\Delta 6$ und $\Delta 9$ Doppelbindungen erzeugen. So kann sich der Körper z.B. die einfach ungesättigten Fettsäuren Palmitoleinsäure (16:1 $\Delta 9$) und Ölsäure (18:1 $\Delta 9$) synthetisieren. Doppelbindungen über $\Delta 9$ hinaus können vom Menschen nicht erzeugt werden, während es Pflanzen an $\Delta 12$ und $\Delta 15$ noch möglich ist. Die tierische Zelle kann allerdings mit CoA-SH veresterte Fettsäuren am Carboxylende um jeweils 2 C-Atome verlängern oder verkürzen und damit Doppelbindungen verlagern. Viele insbesondere mehrfach ungesättigte Fettsäuren müssen jedoch mit der Nahrung zugeführt werden.

Die ungesättigten Fettsäuren sind meist cis-konfiguriert (cis-Fettsäuren) und die Doppelbindungen sind nicht konjugiert.

Essentielle Fettsäuren:

- ω -3-Fettsäuren
 - α -Linolensäure (18:3 $\Delta 9$, $\Delta 12$, $\Delta 15$)
 - Eicosapentaensäure (begrenzt aus α -Linolensäure synthetisierbar, 20:5 $\Delta 5$, $\Delta 8$, $\Delta 11$, $\Delta 14$, $\Delta 17$).
 - Docosahexaensäure (begrenzt aus α -Linolensäure synthetisierbar, 22:6 $\Delta 4$, $\Delta 7$, $\Delta 10$, $\Delta 13$, $\Delta 16$, 19Δ)
- ω -6-Fettsäuren
 - Linolsäure (18:2 $\Delta 9$, $\Delta 12$)

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arachidons%C3%A4ure-Stoffwechsel

² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

- Octadecatrienoyl-CoA (begrenzt aus Linolsäure synthetisierbar, 18:3 $\Delta 6$, $\Delta 9$, $\Delta 12$)
- Arachidonsäure³ (begrenzt aus Linolsäure synthetisierbar, 20:4 $\Delta 5$, $\Delta 8$, $\Delta 11$, $\Delta 14$)

ω -3-, ω -6- und ω -9-Fettsäuren bilden jeweils eigene Gruppen (bei der Omega-Benennung wird vom Ende her gezählt, so bleibt die Benennung auch nach einer Kettenverlängerung gültig). Innerhalb dieser Gruppen sind Umwandlungen möglich. Die Biosynthese ungesättigter Fettsäuren beginnt bei Pflanze und Tier immer an Position $\Delta 9$. Eine weitere Doppelbindung kann der tierische Organismus dann an Position $\Delta 6$ einfügen. Um weitere Doppelbindungen zu generieren, muss die Fettsäure zuerst am COOH-Ende um ein C2-Rest verlängert werden. Die Kettenverlängerung am endoplasmatischen Retikulum der Leber erfolgt ähnlich der zytosolischen Fettsäurebiosynthese⁴ (NADPH/H⁺-abh., Malonyl-CoA, jedoch kein MEC), die Kettenverlängerung in Mitochondrien⁵ erfolgt analog einer rückwärts ablaufenden β -Oxidation⁶.

³ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arachidons%C3%A4ure-Stoffwechsel

⁴ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

⁵ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Fetts%C3%A4urenverl%C3%A4ngerung_in_Mitochondrien

⁶ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

25.3 Bsp.: Bildung von Arachidonsäure aus Linolsäure

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	O_2 , $NADPH/H^+$ $2 H_2O$, $NADP^+$						
	$2Fe^{+3}$, Cyto- chrom b5			Linoleoyl-CoA- Desaturase	1.14.19.3	Ox	
	Malonyl-/Acetyl-CoA, 2 $NAD(P)H/H^+$ (CO_2) , $CoA-SH$, H_2O , 2 $NAD(P)^+$						
				Elongationsenzyme (s.o.), Zytosolisch		Tr/Ox/Ly/Ox	
	O_2 , $NADPH/H^+$ $2 H_2O$, $NADP^+$						
	$2Fe^{+3}$, Cyt.b5			Delta(5)-Acyl- CoA-Desaturase	1.14.19.-	Ox	

25.4 Weblinks

- KEGG: Polyunsaturated fatty acid biosynthesis - Homo sapiens (human)⁷
- KEGG: Linoleic acid metabolism - Homo sapiens (human)⁸

⁷ http://www.genome.ad.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=01040

⁸ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00591

26 Abbau gesättigter Fettsäuren

26.1 Allgemeines



Fettsäuren werden zur Energiegewinnung vorwiegend in den Mitochondrien in der sog. β -Oxidation oxidiert. Dafür müssen die Fettsäuren zuerst mit Coenzym A aktiviert und mittels Carnitin über die innere Mitochondrienmembran in die Matrix geschafft werden.

26.2 Aktivierung der Fettsäuren zu Acyl-CoA im Zytosol

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	<chem>R-CH2-CH2-CH2-COOH</chem> Fettsäure						
	ATP PP _i						
	<chem>R-CO-O-P(=O)([O-])2-O-CH2-CH2-O-ribose-adenine</chem> Acyladenylat			Acyl-CoA-Synthetase	6.2.1.3	Lig	Unspezifische X-gebundene mentale Retardierung Typ 63
	CoA-SH AMP						
	<chem>R-CH2-CH2-CH2-CO-S-CoA</chem> Acyl-CoA						

Fettsäuren im Zytosol stammen aus der zelleigenen Biosynthese, aus der Lipolyse oder werden aus dem Blut aufgenommen. Damit sie weiterverstoffwechselt werden können müssen sie mit Coenzym A aktiviert werden.

26.3 Transport ins Mitochondrium

Tr.	All.	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \quad \text{OH} \\ \diagdown \quad \quad / \\ \text{N}^+ \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{COO}^- + \text{R---CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---S---CoA} $ <p>L-Carnitin Acyl-CoA</p>					
+ Lang- kettige FS + T3,T4	- Malonyl-CoA	CoA-SH		CoA-SH	Carnitin-O-Palmitoyltransferase	2.3.1.21	Tr CPT1A-Def. CPT2-Def.
		$ \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \\ \text{N}^+ \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{COO}^- $ <p>Acyl-Carnitin</p>					
				Carnitin-Acylcarnitin-Translocase			CACT-Def.

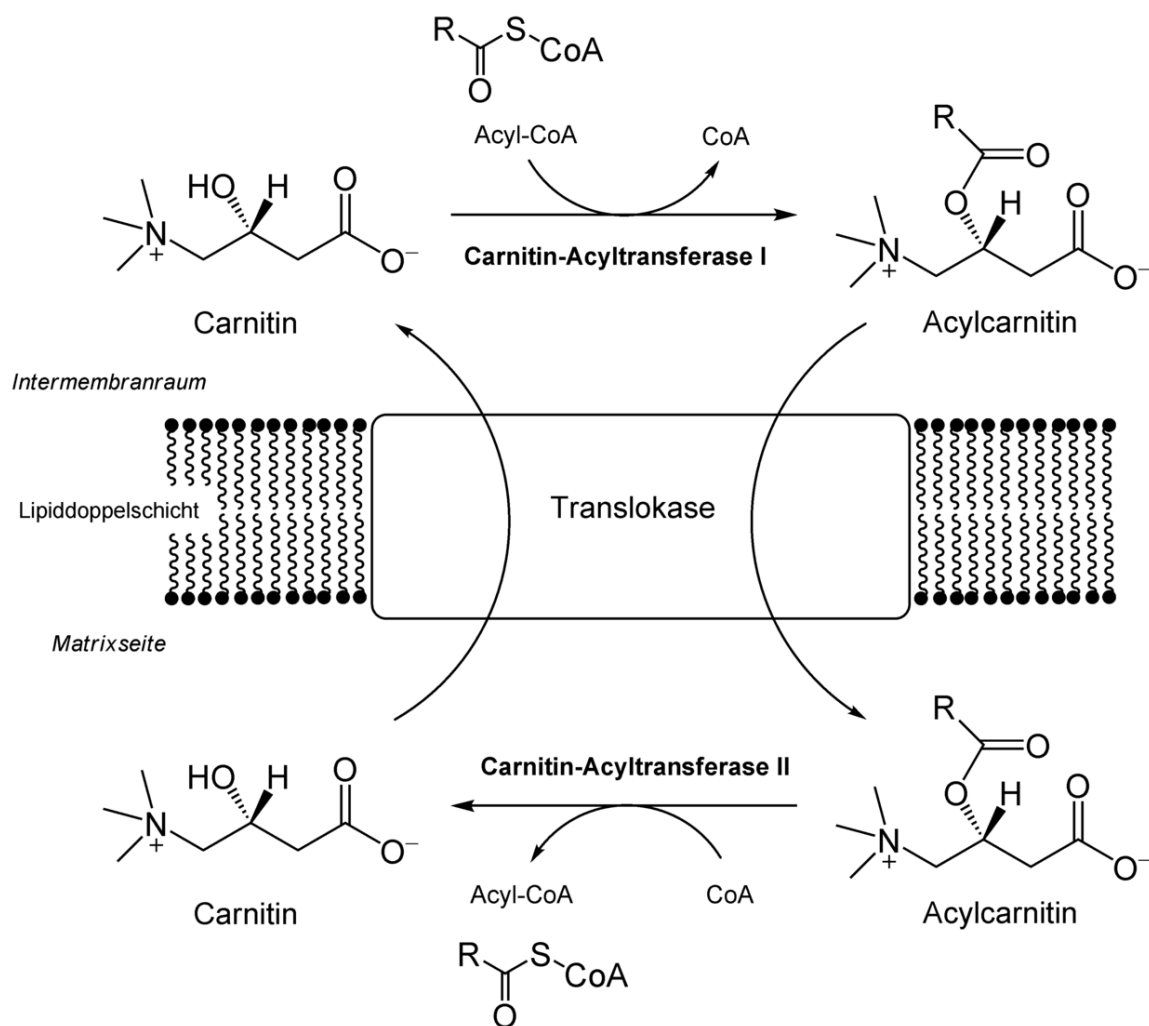


Abb. 438 Das Carnitin-Shuttle.

Der Abbau von Fettsäuren erfolgt überwiegend im Mitochondrium.

Da langkettige Fettsäuren die innere Mitochondrienmembran nicht überwinden können (die äußere Membran ist sehr durchlässig), wird die Fettsäure von CoA-SH auf Carnitin¹ übertragen und nach Transport über die Membran wieder mit CoA-SH verestert. Die Bildung von Acyl-Carnitin durch die Carnitin-O-Palmitoyltransferase ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Fettsäureoxidation.

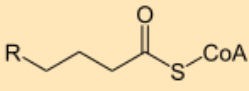


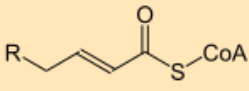


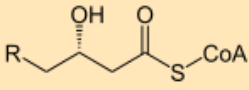


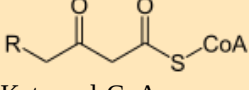
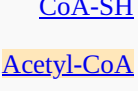
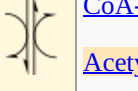
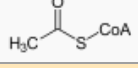
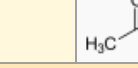
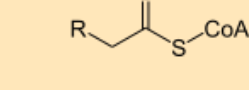
Die Carnitin-O-Palmitoyltransferase (CPT) wird durch Malonyl-CoA, dem Substrat der Fettsäurebiosynthese² gehemmt. Dadurch wird eine unsinnige gleichzeitige Aktivierung des Fettsäureauf- und abbaus verhindert.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Carnitin-Stoffwechsel

² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

26.4 β -Oxidation

Der Abbau ungesättigter Fettsäuren erfolgt überwiegend in der sog. β -Oxidation in der mitochondrialen Matrix:

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Acyl-CoA					
			FAD	(VLC-)Acyl-CoA-Dehydrogenase (MC-)Acyl-CoA-Dehydrogenase Acyl-CoA-Oxidase (SC-)Butyryl-CoA-Dehydrogenase	1.3.8.8 1.3.8.7 1.3.3.6 1.3.99.2	Ox	VLCAD-Def. MCAD-Def. Pseudoneonatale Adrenoleukodystrophie SCAD-Def.
		trans-Δ^2-Enoyl-CoA					
				Enoyl-CoA-Hydratase	4.2.1.17	Ly	TFP-Def.
		L-3-Hydroxyacyl-CoA					
			NAD	LC-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD) 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase	1.1.1.211 1.1.1.35	Ox	TFP-Def., LCHAD-Def. HADH-Def.
		3-Ketoacyl-CoA					
				Acetyl-CoA-C-Acyltransferase (β -Ketothiolase)	2.3.1.16	Tr	TFP-Def.
				Acetyl-CoA-C-Acetyltransferase	2.3.1.9		alpha-Methylacetoaceturie
		Acyl-CoA					

Der Abbau ungesättigter Fettsäuren erfolgt in der sog. β -Oxidation in der **mitochondrialen Matrix**. Die letzten drei Schritte werden z.T. von einem einzigen **trifunktionellen Protein** (TFP) katalysiert.

Die β -Oxidation umfasst vier Schritte. Zuerst wird das Acyl-CoA dehydriert (oxidiert), dann hydratisiert (Wasseranlagerung), noch ein weiteres mal dehydriert und zuletzt ein Acetyl-CoA abgespalten. D.h. in einem Zyklus werden zwei Reduktionsäquivalente gewonnen (zwei Oxidationen) und die mit CoA veresterte Fettsäure wird um einen C2-Rest (Acetyl-CoA) gekürzt.

Geradzahlige Fettsäuren werden komplett zu Acetyl-CoA oxidiert. Bei ungeradzahligen Fettsäuren bleibt am Ende ein C3-Rest (Propionyl-CoA) übrig, der gesondert abgebaut³ wird.

Sehr langkettige Fettsäuren mit mehr als 18 C-Atomen werden zuerst in den **Peroxisomen** in Teilschritten der β -Oxidation gekürzt, bevor sie ins Mitochondrium verbracht werden. Im Unterschied zur mitochondrialen β -Oxidation werden die Elektronen dort ohne Energiegewinn auf molekularen Sauerstoff übertragen. Das dabei entstehende Wasserstoffperoxid (H_2O_2) wird durch die Katalase zu Wasser und Sauerstoff disproportioniert.

26.5 Energiebilanz

Die Energiebilanz hängt von der Länge der Fettsäure ab. Hier ein Rechenbeispiel für Stearinsäure ($C_{18}H_{36}O_2$):

Aktivierung	Stearinsäure - Stearyl-CoA	- 2 ATP (zwei energiereiche Bindungen, ATP - AMP + PPi)
β -Oxidation	Stearyl-CoA - 9 Acetyl-CoA	8 $FADH_2$ + 8 $NADH/H^+$ = 8 x 1,5 ATP + 8 x 2,5 ATP = + 32 ATP
Citratzyklus	9 Acetyl-CoA - 18 CO_2	9 x 1 $FADH_2$ + 9 x 3 $NADH/H^+$ + 9 ATP (GTP) = 9 x 1,5 ATP + 9 x 3 x 2,5 ATP + 9 ATP = + 90 ATP

Aus einer Stearinsäure gewinnt die Zelle also 120 ATP (vergleiche 32 ATP bei Oxidation eines Glucose-Moleküls).(Anm.: Das Ergebnis hängt davon ab, welche Umrechnungsfaktoren man für die Umsetzung der Reduktionsäquivalente in ATP annimmt, im o.g. Fall 1,5 für $FADH_2$ und 2,5 für $NADH/H^+$. Manche Lehrbücher rechnen mit den Faktoren 2 für $FADH_2$ und 3 für $NADH/H^+$. Die Bilanz ergäbe dann in unserem Fall 146 ATP.)

26.6 Pathobiochemie

Genetische Defekte der beteiligten mitochondrialen Enzyme führen zu einer Verwertungsstörung von Fettsäuren. Diese stehen dann nicht mehr zur **Energieversorgung** der

³ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_von_Propionyl-CoA

Zelle zu Verfügung und akkumulieren im Gewebe (**Organverfettung**). Beides beeinträchtigt die Organfunktion vor allem von **Herz, Skelettmuskel, Nervensystem und Leber**. Symptome treten meist nach Fastenperioden (Glucosemangel nach Aufbrauchen der Glycogenspeicher) oder in Zeiten erhöhten Energiebedarfs (Infektionen) auf, je nach Schwere des Enzymdefekts häufig schon in der Neonatalperiode oder im frühen Kindesalter. Typischerweise lässt sich dabei eine **hypoketotische Hypoglykämie** nachweisen.

Defekte können auch Enzyme in Peroxisomen betreffen (Acyl-CoA-Oxidase), die am Abbau sehr langkettiger und/oder ungesättigter Fettsäuren beteiligt sind. Diese manifestieren sich vor allem am Nervensystem.

Der häufigste Defekt des Fettsäurenabbaus ist die **MCAD-Defizienz**⁴ und betrifft damit den ersten Schritt der β -Oxidation.

Eine Besonderheit weist die LCHAD-Defizienz⁵ auf: Eine Stoffwechseldefekt des Feten kann hierbei in der Schwangerschaft eine Erkrankung der Mutter in Form einer sog. **Gestose** (wie z.B. das HELLP-Syndrom oder die akute Leberverfettung in der Schwangerschaft, kurz AFLP) hervorrufen.

26.7 Literatur

Disorders of fatty-acid oxidation (FAOD):

- Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. "Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting"⁶. *J. Inherit. Metab. Dis.*, **33**:521–6, October 2010. DOI:10.1007/s10545-010-9076-8⁷. PMID 20373143⁸.
- Gregersen N, Andresen BS, Bross P. "Prevalent mutations in fatty acid oxidation disorders: diagnostic considerations"⁹. *Eur. J. Pediatr.*, **159 Suppl 3**:S213–8, December 2000. PMID 11216903¹⁰.
- Rinaldo P, Raymond K, al-Odaib A, Bennett MJ. "Clinical and biochemical features of fatty acid oxidation disorders". *Curr. Opin. Pediatr.*, **10**:615–21, December 1998. PMID 9848022¹¹.

26.8 Weblinks

- KEGG: Fatty acid metabolism - Homo sapiens (human)¹²
- The chemical logic behind... fatty acid metabolism¹³ von Prof. Doutor Pedro Silva

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_MCAD-Defizienz

5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_LCHAD-Defizienz

6 <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9076-8>

7 <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9076-8>

8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20373143?dopt=Abstract>

9 <http://link.springer.de/link/service/journals/00431/bibs/0159%20Suppl%203000/0159%20Suppl%203S213.htm>

10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11216903?dopt=Abstract>

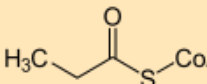

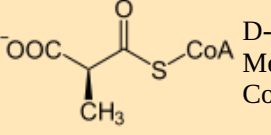

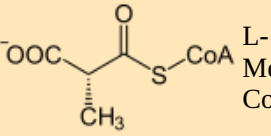

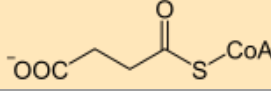
11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9848022?dopt=Abstract>

12 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00071

13 <http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/fatty.htm>

27 Abbau von Propionyl-CoA

27.1 Aus Propionyl-CoA entsteht durch ATP-abhängige Carboxylierung und zweimalige Isomerisierung Succinyl-CoA

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Propionyl-CoA					
	H ₂ O, CO ₂ , ATP ADP + P _i		Biotin	Propionyl-CoA-Carboxylase	6.4.1.3	Lig	Propionacidämie
		D-Methylmalonyl-CoA					
				Methylmalonyl-CoA-Epimerase	5.1.99.1	Iso	Methylmalonyl-CoA-Epimerase-Def.
		L-Methylmalonyl-CoA					
			Adenosyl-cobalamin	L-Methylmalonyl-CoA-Mutase	5.4.99.2	Iso	Methylmalonylacidurie (MMA), complementation group 'mut'
		Succinyl-CoA					

Bei der vollständigen β -Oxidation¹ ungeradzahlgiger Fettsäuren bleibt am Ende Propionyl-CoA übrig. Dieses wird zu Succinyl-CoA carboxyliert und isomerisiert und kann dann leicht

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

im Citratzyklus² weiter verstoffwechselt werden. Als Cofaktoren werden Biotin (Vitamin H) für die Carboxylierung und Cobalamin (Vitamin B12) für die Isomerisierung benötigt.

Propionyl-CoA fällt auch beim Abbau der verzweigt-kettigen Aminosäuren Isoleucin und Valin³ und beim Abbau von Methionin⁴ und Threonin⁵ an sowie im Rahmen der Gallensäuren-Biosynthese⁶.

27.2 Weblinks

- KEGG: Propanoate metabolism - Homo sapiens (human)⁷

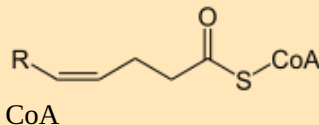

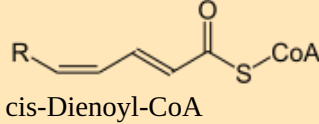

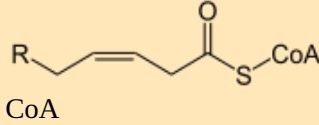

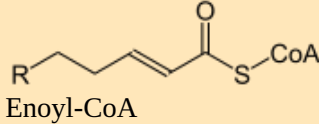
2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus
3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Valin-,_Leucin-_und_Isoleucin-Stoffwechsel
4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel
5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel#Alternativer_Abbau_von_Threonin_via_.CE.B1-.2C.CE.B2-Eliminierung
6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gallens%C3%A4uren-Stoffwechsel
7 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00640

28 Abbau ungesättigter Fettsäuren

28.1 Allgemeines

Die Doppelbindung in ungesättigten Fettsäuren ist cis-konfiguriert, das Intermediat der β -Oxidation jedoch trans (Δ^2 -trans-Enoyl-CoA). Daher erfordert ihr Abbau die Umlagerung der Doppelbindungen von cis nach trans. Abhängig davon, ob die jeweilige Doppelbindung auf einem geradzahligen oder ungeradzahligen C-Atom liegt, sind hierfür drei oder nur ein Reaktionsschritt erforderlich.

28.2 Die Reaktionen im Detail

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Δ^4 -cis-Enoyl-CoA						
	FAD^+ FADH/H^+			Dehydrogenase	?	Ox	
	 Δ^2 -trans- Δ^4 -cis-Dienoyl-CoA						
	NADPH/H^+ NADP^+			Reduktase	?	Ox	
	 Δ^3 -cis-Enoyl-CoA						
				Δ^3 -cis- Δ^2 -trans-Enoyl-CoA-Isomerase	5.3.3.8	Iso	
	 Δ^2 -trans-Enoyl-CoA						

Ungesättigte Fettsäuren¹ werden bis zur ersten Doppelbindung wie gewohnt in der β -Oxidation² abgebaut. Der Zyklus läuft bis ein Δ^3 -cis-Enoyl-CoA (Fettsäure mit Δ ungeradzahlig) bzw. ein Δ^4 -cis-Enoyl-CoA (Fettsäure mit Δ geradzahlig) vorliegt. Da die Doppelbindung in ungesättigten Fettsäuren cis-konfiguriert ist, das Intermediat der β -Oxidation jedoch trans (Δ^2 -trans-Enoyl-CoA), muss nun die cis-Konfiguration in trans umgewandelt werden.

- Δ^3 -cis-Enoyl-CoA wird dazu einfach von einer Δ^3 -cis- Δ^2 -trans-Enoyl-CoA-Isomerase zum Δ^2 -trans-Enoyl-CoA isomerisiert.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_unges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

- Δ^4 -cis-Enoyl-CoA wird zuerst zum Δ^2 trans- Δ^4 -cis-Dienoyl-CoA oxidiert und dann unter Verbrauch von NADPH/H⁺ zum Δ^3 -cis-Enoyl-CoA reduziert. Dieses wird dann wie gehabt zum Δ^2 -trans-Enoyl-CoA isomerisiert.

Die β -Oxidation läuft nun bis zur nächsten Doppelbindung weiter.

28.3 Weblinks

- The chemical logic behind... fatty acid metabolism³ von Prof. Doutor Pedro Silva

3 <http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/fatty.htm>

29 Abbau verzweigtkettiger Fettsäuren

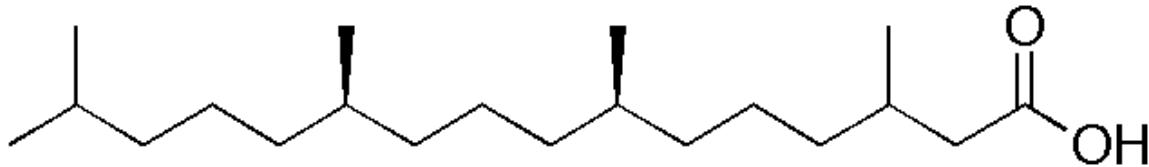


Abb. 464 Phytansäure.

Die verzweigtkettige **Phytansäure** wird vom Körper nicht selbst gebildet, sie ist pflanzlicher Herkunft und wird ausschließlich über die Nahrung aufgenommen z.B. als Bestandteil von Chlorophyll. Da die Methylgruppe am C3-Atom (β -Position) die β -Oxidation¹ unmöglich macht, wird die Fettsäure zuerst in der peroxisomalen α -Oxidation unter Verwendung von molekularem Sauerstoff decarboxyliert. Das Enzym **Phytanoyl-CoA-Hydroxylase** (EC 1.14.11.18²) katalysiert die Reaktion. Als Cofaktoren sind Eisen und Ascorbat beteiligt. Dadurch rutscht die Methylgruppe in die α -Position und die β -Position wird frei. Das entstandene Pristanal kann dann nach Transport ins Mitochondrium auf die herkömmliche Art oxidiert werden.

Pathobiochemie: Beim **Morbus Refsum** (OMIM)³ ist entweder die Phytanoyl-CoA-Hydroxylase defizient oder das Protein Peroxin-7, ein Transportprotein, das die Phytanoyl-CoA-Hydroxylase in das Peroxisom transportiert. Klinische Zeichen umfassen Retinitis pigmentosa, periphere Polyneuropathie, Kleinhirnstörungen, Taubheit, EKG-Veränderungen, Ichthyosis und multiple epiphyseale Dysplasie.

Literatur:

- Wanders RJ, van Grunsven EG, Jansen GA. "Lipid metabolism in peroxisomes: enzymology, functions and dysfunctions of the fatty acid alpha- and beta-oxidation systems in humans"⁴. *Biochem. Soc. Trans.*, **28**:141–9, February 2000. PMID 10816116⁵.
- Schofield CJ, McDonough MA. "Structural and mechanistic studies on the peroxisomal oxygenase phytanoyl-CoA 2-hydroxylase (PhyH)"⁶. *Biochem. Soc. Trans.*, **35**:870–5, November 2007. DOI:10.1042/BST0350870⁷. PMID 17956235⁸.

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren
2 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.11.18
3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=266500>
4 <http://www.biochemsoctrans.org/bst/028/0141/bst0280141.htm>
5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10816116?dopt=Abstract>
6 <http://www.biochemsoctrans.org/bst/035/0870/bst0350870.htm>
7 <https://dx.doi.org/10.1042/BST0350870>
8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956235?dopt=Abstract>

Weblinks:

- Refsum-Syndrom⁹

⁹ <https://de.wikipedia.org/wiki/Refsum-Syndrom>

30 Arachidonsäure-Stoffwechsel

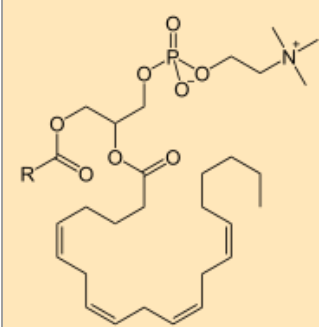
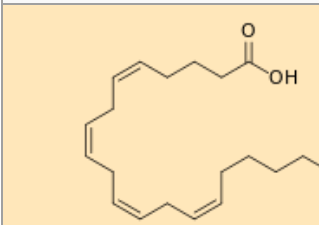
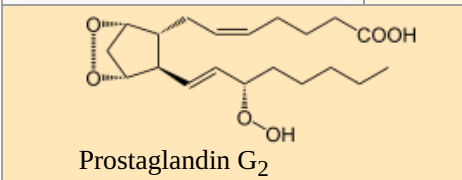
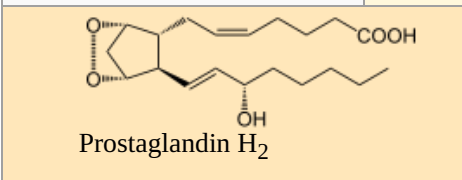
30.1 Allgemeines

Die 4fach ungesättigte Fettsäure¹ Arachidonsäure (5,8,11,14-Eicosatetraensäure) ist der Ausgangspunkt für die Biosynthese der sog. Eikosanoide, zu denen die Prostaglandine und Leukotriene gehören.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_unges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

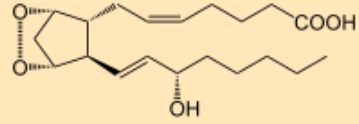
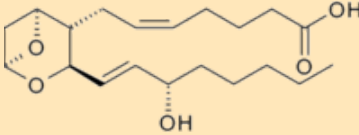
30.2 Prostaglandinbiosynthese

30.2.1 Biosynthese von Prostaglandin G₂ und H₂

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>Phospholipide (z.B. Phosphatidylcholin)</p>							
	H ₂ O	↘	Ca	Phospholipase A ₂	3.1.1.4	Hyd	
 <p>Arachidonsäure</p>							
	2 O ₂	↘	Häm	Prostaglandin-Endoperoxid-Synthase (Cyclooxygenase-Aktivität)	1.14.99.1	Ox	
 <p>Prostaglandin G₂</p>							
	AH ₂ H ₂ O, A	↘	Häm	Prostaglandin-Endoperoxid-Synthase (Peroxidase-Aktivität)	1.14.99.1	Ox	
 <p>Prostaglandin H₂</p>							

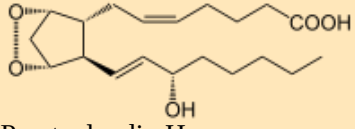
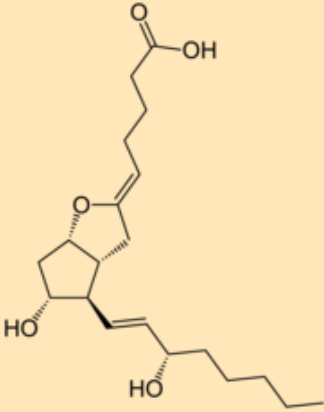
Aus PGH_2 werden die anderen Prostaglandine gebildet. Durch Isomerisierung entsteht TxA_2 , PGI_2 (Prostacyclin), PGD_2 oder PGE_2 . Die Synthese von $\text{PGF}_{2\alpha}$ und 11-epi- $\text{PGF}_{2\alpha}$ erfordert zusätzlich noch eine Reduktion.

30.2.2 Biosynthese von Thromboxan A_2

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Prostaglandin H_2						
	↓		Häm-Thiolat	Thromboxan-A-Synthase (CYP5A1)	5.3.99.5	Iso	Ghosal haemato-diaphyseal dysplasia
	 Thromboxan A_2						

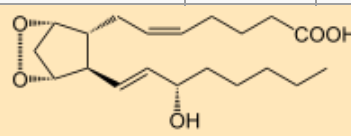
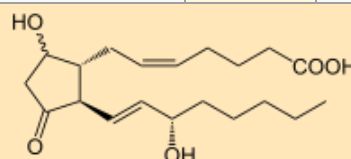

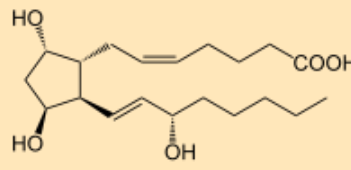
Biologische Wirkung: Thrombozytenaggregation, Vasokonstriktion. TxA_2 wird v.a. von Thrombozyten gebildet (COX1).

30.2.3 Biosynthese von Prostacyclin (Prostaglandin I₂)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>Prostaglandin H₂</p>						
	↓		Häm-Thiolat	Prostacyclin-Synthase	5.3.99.4	Iso	
	 <p>Prostacyclin</p>						

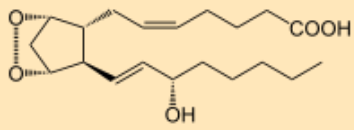
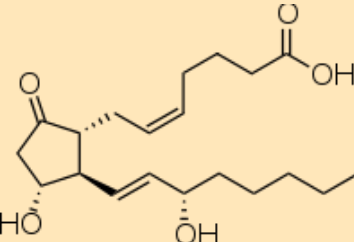
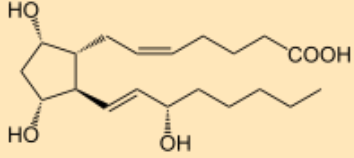
Biologische Wirkung: Vasodilatation, Hemmung der Plättchenaggregation. Prostacyclin ist der Gegenspieler des TxA₂ und wird vom Endothel gebildet (COX2).

30.2.4 Biosynthese von Prostaglandin D₂

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 Prostaglandin H ₂							
	↓		Glutathion	PGD-Synthase	5.3.99.2	Iso	
 Prostaglandin D ₂							
				PGF-Synthase	1.1.1.188	Ox	
 11-epi-Prostaglandin F ₂ α							

Biologische Wirkung: PGD₂ fungiert im ZNS als Neuromodulator und trophischer Faktor, beeinflusst den Tonus der glatten Muskulatur und hemmt die Plättchenaggregation. Weiterhin ist es evtl. in den Ablauf des Non-REM-Schlafs involviert.

30.2.5 Biosynthese von Prostaglandin E₂ und F₂α

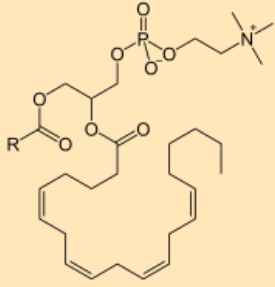

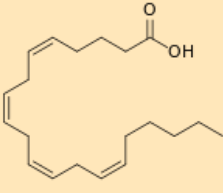


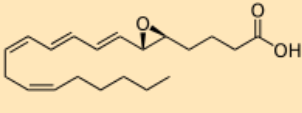

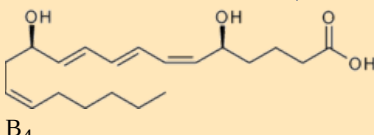
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
							
	↓		Glutathion	PGE-Synthase	5.3.99.3	Iso	
							
	↘			Carbonyl-Reduktase (NADPH)	1.1.1.184	Ox	
				PGE ₂ -9-Reduktase	1.1.1.189		
							

Biologische Wirkung:

- PGE₂ wird durch den Entzündungsmediator Interleukin-1β (IL1β) und das Tumorsuppressorprotein TP53 induziert. Es ist u.a. beteiligt am Entzündungsschmerz. PGE₂ ist weiterhin für die Erzeugung von Fieber verantwortlich: Bakterienbestandteile und IL-1 stimulieren das Epithel des Organum vasculosum laminae terminalis (OVLT) -> Expression von COX-2↑ -> PGE₂-Synthese↑ -> Stimulation des Temperaturregulationszentrums im Nucleus preopticus medianus des Hypothalamus über EP3-Rezeptoren -> Erhöhung des Temperatur-Sollwertes und Aktivierung der Wärmeproduktion (Kältegefühl, Muskelzittern, erhöhte Stoffwechselaktivität). Im Magen wirkt PGE₂ schleimhautprotektiv und hemmt die Bildung der Magensäure. Am Uterus führt es zu Kontraktionen.
- PGF₂α wirkt luteolytisch und ist an der Regulation des Augeninnendrucks beteiligt und an der Uteruskontraktion.

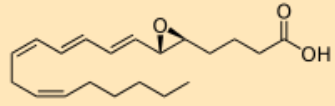

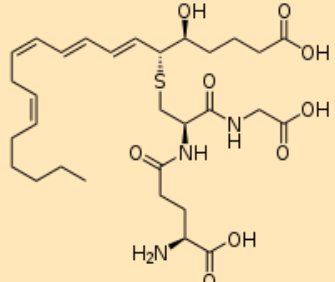

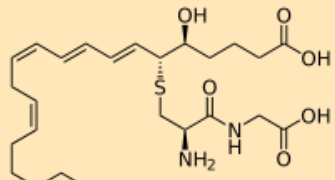

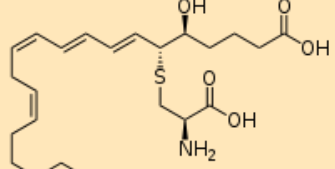
30.3 Leukotrienbiosynthese

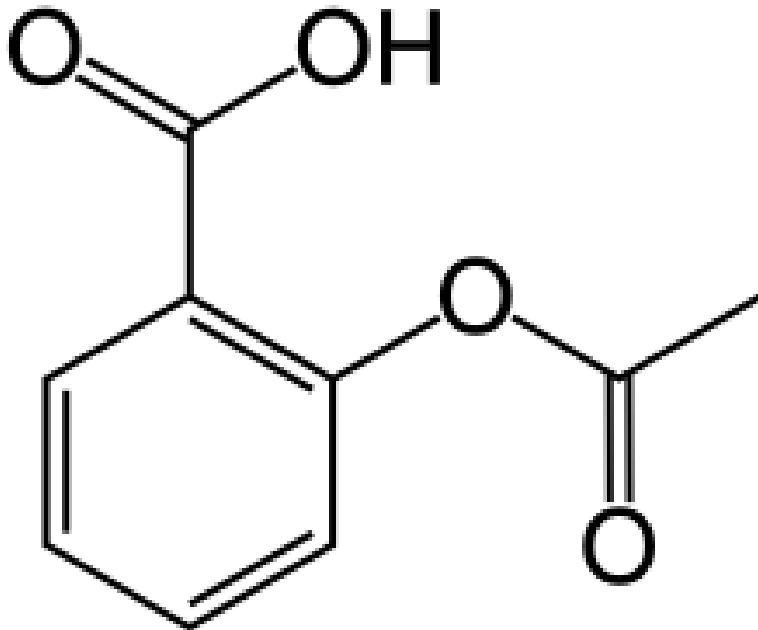
30.3.1 Biosynthese der Leukotriene A₄ und B₄

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Phospholipide (z.B. Phosphatidylcholin)						
H ₂ O			Ca	Phospholipase A ₂	3.1.1.4	Hyd	
	Monoacylphosphoglycerin						
	Arachidonsäure						
O ₂			Fe	Arachidonat-5-Lipoxygenase	1.13.11.34	Ox	
	5-Hydroperoxyicosatetraenoat (5-HPETE)						
H ₂ O			Fe	Arachidonat-5-Lipoxygenase	1.13.11.34	Ox	
	Leukotrien A ₄						
H ₂ O			Zn	LTA ₄ -Hydrolase	3.3.2.6	Hyd	
	Leukotrien B ₄						

Biologische Wirkung: LTB₄-Rezeptoren finden sich v.a. im lymphatischen Gewebe und weisen auf eine immunmodulatorische Rolle hin.

30.3.2 Biosynthese der Leukotriene C₄, D₄ und E₄ aus Leukotrien A₄

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 Leukotrien A ₄							
Glutathion				LTC ₄ -Synthase	4.4.1.20	Ly	LTC₄-Synthase-Def.
 Leukotrien C ₄							
Aminosäure γ-Glutamyl- Aminosäure				γ-Glutamyltransferase	2.3.2.2	Tr	Glutathionurie
 Leukotrien D ₄							
H ₂ O Glycin				Dipeptidase 2	3.4.13.19	Hy	
 Leukotrien E ₄							



Acetylsalicylsäure, der Prototyp der COX-Hemmer.

Biologische Wirkung: Leukotriene wirken stark proinflammatorisch. Die Leukotriene C₄, D₄ und E₄ wirken konstriktorisch an der glatten Muskulatur, z.B. an der Bronchialmuskulatur und an den Hautgefäßen.

30.4 Allgemeines zu den Eikosanoiden

Prostaglandine und Leukotriene sind wichtige Mediatoren im lokalen Gewebstoffwechsel und vermitteln u.a. Entzündungsvorgänge. Sie werden aus der 4fach ungesättigten Fettsäure² Arachidonsäure (5,8,11,14-Eicosatetraensäure) gebildet, die durch die Phospholipase A₂ von Phospholipiden der Zellmembran, z.B. dem Phosphatidylcholin (Lecithin), abgespalten wird. Arachidonsäure ist essentiell bzw. kann begrenzt aus der essentiellen ω-6-Fettsäure Linolsäure gebildet werden.

30.5 Pharmakologie

Mit **Cyclooxygenase-Hemmern** wie **Acetylsalicylsäure** (ASS) lässt sich die Prostaglandinsynthese unterbinden, was die schmerzlindernde, entzündungshemmende und fiebersenkende Wirkung erklärt. ASS hemmt v.a. das Isoenzym COX1 in den Thrombozyten durch irreversible Acetylierung, die das thrombogene TxA₂ bildet. Die Wirkung auf die COX2, die im Endothel v.a. das antithrombogene Prostacyclin (PGI₂) produziert, ist geringer. Zudem kann das Endothel das Enzym rasch regenerieren, was den kernlosen Thrombozyten nicht möglich ist. Das Gleichgewicht zwischen TxA₂ und PGI₂ wird dadurch zum

² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_unges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

antithrombogenen PGI₂ hin verschoben und prädestiniert ASS als Medikament zur Prophylaxe von akuten Gefäßverschlüssen, die durch Aufbrechen und Thrombosierung von Atheroskleroseplaques entstehen. Eine häufige Anwendung ist z.B. die Rezidivprophylaxe nach einem Herzinfarkt. **Kortikosteroide** wie Cortison hemmen die Kaskade an einem früheren Punkt (Hemmung der Phospholipase A₂ durch Lipocortin, das von Kortikoiden induziert wird) und unterbrechen damit sowohl die Prostaglandin- als auch die Leukotrien-Biosynthese. Dies - und die Wirkung an vielen anderen Schalthebeln im Organismus - erklärt ihren stärkeren antientzündlichen und immunsuppressiven Effekt. Der **Leukotrien D₄-Rezeptor-Antagonist** Montelukast wird bei Asthma bronchiale angewendet. Das **Prostazyklin-Analogen Iloprost** findet bei der pulmonalen Hypertonie eine Anwendung. Das vasoaktive **Prostaglandin E₁ (Alprostadil, Prostavasin)** ist parenteral bei schwerer AVK und bei erektiler Dysfunktion verwendbar. Das Prostaglandin E₁-Analogen **Gemeprost** wird vaginal angewendet zur Zervixerweiterung und Förderung der Uteruskontraktion. Ein weiteres PGE₁-Analogen ist das **Misoprostol**, das früher als Magenschleimhautschutz eingesetzt wurde.

30.6 Toxikologie

Die Phospholipase A₂ ist ein wirksamer Bestandteil verschiedener Tiergifte und z.B. - neben weiteren Toxinen - im Gift der indischen Kobra (*Naja naja*) enthalten.

30.7 Weblinks

- KEGG: Arachidonic acid metabolism - Homo sapiens (human)³
- RCSB PDB: Cyclooxygenase⁴

3 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00590

4 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=17>

31 Triacylglycerinbiosynthese

31.1 Allgemeines

Triacylglycerine (Triglyceride, Neutralfette) bilden die Hauptmasse des Fettgewebes. Sie werden in Vakuolen in den Fettzellen eingelagert. Fettgewebe hat sowohl eine strukturelle Funktion (Baufett: Wärmeisolation, Stabilisation der Organlage, Lückenfüller) als auch eine Speicherfunktion (Depotfett). Fette enthalten pro Masse doppelt soviel Energie wie Kohlenhydrate oder Eiweiße. Nach dem Glykogen bilden sie die wichtigste Energiereserve im Nüchtern- oder Hungerstoffwechsel.

Triglyceride entstehen durch Veresterung von Glycerin mit drei Fettsäuren. Hierfür muss Glycerin als Glycerin-3-phosphat vorliegen.

Die Zellen der Darmmukosa bilden Triglyceride aus den resorbierten Fettsäuren, Monoacylglycerinen und Glycerin-Molekülen und bauen diese zusammen mit dem Apolipoprotein B₄₈ in die Chylomikronen ein, die dann über den intestinalen Lymphstrom (Umgehung der Leber) abtransportiert werden.

31.2 Erzeugung von Glycerin-3-phosphat (α -Glycerophosphat)

Glycerin-3-phosphat (α -Glycerophosphat) wird erzeugt durch Reduktion von Dihydroxyacetonphosphat¹ (Verbindung der Triacylglycerinsynthese mit der Glycolyse²). Alternativ können manche Gewebe (Leber, Niere, Darmmukosa, laktierende Mamma) α -Glycerophosphat durch Phosphorylierung von Glycerin gewinnen.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Dihydroxyacetonphosphat

² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		D-Glycerinaldehyd-3-phosphat					
	\rightleftharpoons			Triose-phosphat-Isomerase	5.3.1.1	Iso	TP11-Def. (Hämolyt. Anämie, progred. neuro-musk. S.)
		Dihydroxyacetonphosphat					
	$\xrightarrow[\text{NAD}^+]{\text{NADH/H}^+}$	$\xrightarrow[\text{NAD}^+]{\text{NADH/H}^+}$		Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase	1.1.1.8	Ox	
		Glycerin-3-phosphat					
	$\xrightarrow[\text{ATP}]{\text{ADP}}$			Glycerol-Kinase	2.7.1.30	Tr	Hyperglycerinämie
		Glycerin					

31.3 Bildung der Triacylglycerine

Triacylglycerin (Triglyceride) entsteht aus α -Glycerophosphat durch Veresterung mit 3 (mit CoA-SH aktivierten) Fettsäuren.

	Subs.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
Acyl-CoA CoA-SH				Glycerol-3-phosphat- O-Acyltransferase	2.3.1.15	Tr	
Acyl-CoA CoA-SH				1-Acylglycerol-3-phosphat- O-Acyltransferase	2.3.1.51	Tr	
P_i				Phosphatidat-Phosphatase	3.1.3.4	Hyd	
Acyl-CoA CoA-SH				Diacylglycerin-O-Acyltransferase	2.3.1.20	Tr	

31.4 Regulation

Die Bildung von Fett ist abhängig von der Nahrungszufuhr und wird durch Insulin stimuliert. Die Fettsäuren können dabei aus der Nahrung stammen oder aus Acetyl-CoA gebildet werden³, das seinerseits beim Abbau von Glucose und Aminosäuren entsteht.

³ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

31.5 Weblinks

- KEGG: Glycerolipid metabolism - Homo sapiens (human)⁴

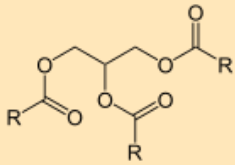

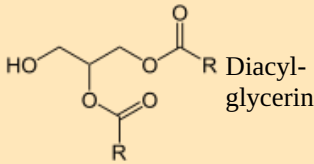

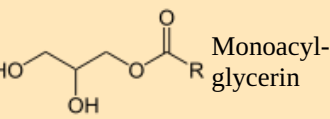

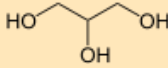
⁴ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00561

32 Triacylglycerinabbau

32.1 Allgemeines

Der Abbau von Körperfett (Lipolyse) zu Glycerin und Fettsäuren wird besonders dann stimuliert, wenn die Glucosereserven (Glykogen) erschöpft sind. Im Blut transportierte Acylglycerine müssen ebenfalls gespalten werden damit sie in die Zellen aufgenommen werden können. Selbiges gilt für Nahrungsfette im Magen-Darm-Trakt.

32.2 Triacylglycerin wird zu Glycerin und 3 Fettsäuren hydrolytisch gespalten

Tr.	Kov.		Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
			 Triacylglycerin						
	+ Phosph. - Dephos.		H ₂ O			Hormonsensitive Lipase (HSL) Fettgewebe, Skelett- und Herzmuskel, Pankreas-β-Zellen, Nebenniere, Gonaden	3.1.1.79	Hyd	
+ Insulin		Fettsäure			Lipoprotein- Lipase Endothel	3.1.1.34	Hyperlipoproteinämie Typ IA		
					Triacylglycerin- Lipase GIT	3.1.1.3	Pankreas-Lipase- Def., Hepatische Lipase-Def.		
			 Diacyl- glycerin						
	+ Phosph. - Dephos.		H ₂ O			Hormonsensitive Lipase	3.1.1.79	Hyd	
		Fettsäure			Triacylglycerin- Lipase GIT	3.1.1.3	Pankreas-Lipase- Def., Hepatische Lipase-Def.		
			 Monoacyl- glycerin						
	+ Phosph. - Dephos.		H ₂ O			Hormonsensitive Lipase	3.1.1.79	Hyd	
		Fettsäure			Acylglycerin- Lipase	3.1.1.23			
			 Glycerin						

32.3 Die Hormonsensitive Lipase

Bei der Freisetzung von Fettsäuren und Glycerin aus dem Fettgewebe spielt die hormonsensitive Lipase¹ (HSL) die entscheidende Rolle. Das Enzym wird von der Proteinkinase A (Katecholamine, Glucagon -> cAMP↑) phosphoryliert und damit aktiviert. Der Gegenspieler Insulin aktiviert die cAMP-Phosphodiesterase, der cAMP-Spiegel fällt, die Proteinkinase A wird dephosphoryliert und der Fettabbau gebremst.

Eine Proteinphosphatase macht die Vorgänge bei niedrigen cAMP-Spiegeln rückgängig.

32.4 Die Lipoprotein-Lipase

Die Lipoprotein-Lipase wird von den Endothelzellen der Blutgefäße exprimiert. Sie spaltet die Triglyceride der fettreichen Chylomikronen, die über den Ductus thoracicus aus dem Verdauungstrakt ins Blut gelangen. Die höchste Dichte haben sie auf den Kapillarenendothelien von Muskel- und Fettgewebe. Ihre Expression wird von Insulin induziert.

32.5 Die Pankreas-Lipase

Triglyceride werden im Darm v.a. durch die Pankreas-Lipase in Monoacylglycerine und Fettsäuren gespalten.

32.6 Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Eine Erhöhung der Pankreas-Lipase im Serum kann auf eine Pankreatitis hinweisen. Die häufigsten Ursachen einer Bauchspeicheldrüsenentzündung sind Alkohol und Gallensteine, die den Ausführungsgang bzw. die Papilla Vateri verlegen.

32.7 Weblinks

- KEGG: Glycerolipid metabolism - Homo sapiens (human)²
- The chemical logic behind... fatty acid metabolism³ von Prof. Doutor Pedro Silva

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Hormonsensitive_Lipase

2 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00561

3 <http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/fatty.htm>

33 Phosphoglycerid-Stoffwechsel

33.1 Allgemeines

Phospholipide bilden den Hauptteil der Lipidphase biologischer (Doppel-)Membranen. Sie bestehen aus einer hydrophilen Phosphatgruppe und meist zwei hydrophoben Fettsäuren, die über ein Glycerin verbunden sind. Man unterscheidet zwei Gruppen, Phosphoglyceride und Sphingomyeline (die Sphingomyeline gehören sowohl zu den Phospholipiden als auch zu den Sphingolipiden¹, denen ein eigenes Kapitel gewidmet ist).

Wichtige Phosphoglyceride, die am Aufbau von **Biomembranen** beteiligt sind, sind Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, sowie das mengenmäßig am häufigsten vorkommende Phosphoglycerid, das Phosphatidylcholin (Lecithin) und die Phosphatidyl-Inositole, die eine wichtige Rolle in **intrazellulären Signaltransduktionskaskaden** spielen.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Sphingolipid-Stoffwechsel

33.2 Biosynthese von Phosphatidat (1,2-Diacylglycerin-3-phosphat)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Dihydroxyacetonphosphat (DHAP)						
NADH/H⁺ NAD⁺		NADH/H⁺ NAD⁺		Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase 1 löslich	1.1.1.8		
Red. Akz. Ox. Akz.	oder 	Red. Akz. Ox. Akz.	Flavin	oder Glycerol-3-phosphat-Dehydrogenase 2 mitochondrial	1.1.99.5	Ox	
	Glycerin-3-phosphat						
Acyl-CoA CoA-SH				Glycerol-3-phosphat-Acyltransferase mitochondrial	2.3.1.15	Tr	
	1-Acylglycerol-3-phosphat (Lysophosphatidsäure)						
Acyl-CoA CoA-SH				1-Acylglycerol-3-phosphat- O-Acyltransferase	2.3.1.51	Tr	
	1,2-Diacylglycerol-3-phosphat (Phosphatidat)						

Die aufgeführten Schritte zur Biosynthese von 1,2-Diacylglycerin-3-phosphat (Phosphatidsäure bzw. Phosphatidat) sind mit den ersten Schritten der Triacylglycerinbiosynthese² identisch. Phosphatidat kann auch durch Phosphorylierung von 1,2-Diacylglycerin (aus dem Triacylglycerin-Abbau³) gewonnen werden (Diacylglycerinkinase, 2.7.1.107⁴).

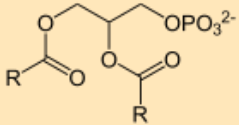

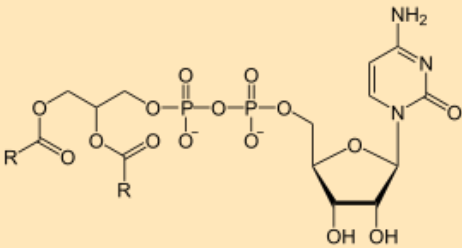

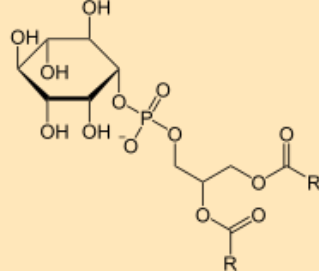
Phosphatidat ist der Ausgangspunkt für die Biosynthese der verschiedenen Phosphoglyceride. Phosphatidat selbst findet sich im Gewebe nur in geringen Mengen.

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinbiosynthese

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinabbau

4 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=2.7.1.107

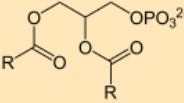

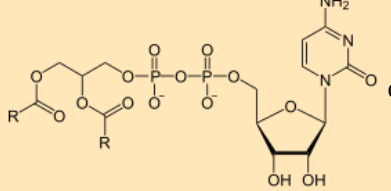

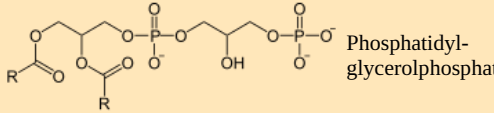

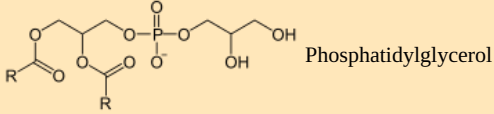

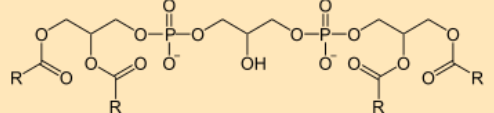
33.3 Biosynthese von 1-Phosphatidyl-D-myo-Inositol

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Phosphatidat						
	CTP PP _i			CDP-Diacylglycerol-Synthase (Phosphatidat-Cytidyltransferase)	2.7.7.41	Tr	
	 CDP-Diacylglycerol						
	myo-Inositol CMP			CDP-Diacylglycerol--Inositol-3-Phosphatidyltransferase	2.7.8.11	Tr	
	 1-Phosphatidyl-D-myo-Inositol						

Den weiteren Stoffwechsel der Inositolphosphate finden Sie im Kapitel Inositolphosphat-Stoffwechsel⁵. 1-Phosphatidyl-D-myo-Inositol ist auch der Startpunkt der Biosynthese von Glycosylphosphatidylinositol-Ankern (GPI-Anker).

⁵ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Inositolphosphat-Stoffwechsel

33.4 Biosynthese von Cardiolipin

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Phosphatidat						
	CTP PP _i			CDP-Diacylglycerol-Synthase (Phosphatidat-Cytidyltransferase)	2.7.7.41	Tr	
	 CDP-Diacylglycerin						
	Glycerin-3-phosphat CMP			CDP-Diacylglycerol--Glycerol-3-phosphat-3-Phosphatidyltransferase	2.7.8.5	Tr	
	 Phosphatidylglycerolphosphat						
	H ₂ O P _i			Phosphatidylglycerophosphatase	3.1.3.27	Hyd	
	 Phosphatidylglycerol						
	CDP-Diacylglycerin CMP			Cardiolipin-Synthase 1	2		
	 Cardiolipin						

Cardiolipin (Diphosphatidylglycerin) findet sich in hoher Konzentration in der inneren Membran von Mitochondrien und damit auch vermehrt in Mitochondrien-reichen Geweben wie Herz und Muskel.

Klinik: Bei der Syphilis (und vielen anderen Erkrankungen, die mit Gewebsschäden einhergehen) treten Autoantikörper gegen das mitochondriale Cardiolipin (Cl) auf. Diese können mit dem sog. VDRL-Test⁶ (Veneral-Disease-Research-Laboratories-Test) in einer Agglutinationsreaktion nachgewiesen und zur Verlaufskontrolle der Syphilis genutzt werden.

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Medizinische_Mikrobiologie:_Mikrobiologische_Diagnostik#VDRL-Test

Eine erbliche Erkrankung, die mit dem Cardiolipin-Stoffwechsel assoziiert ist das Barth-Syndrom⁷.

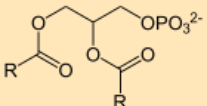

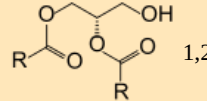

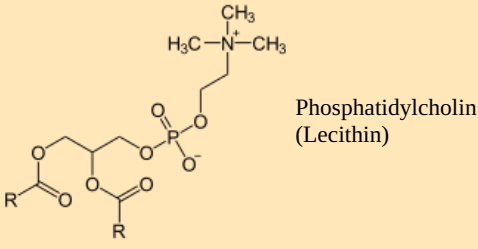


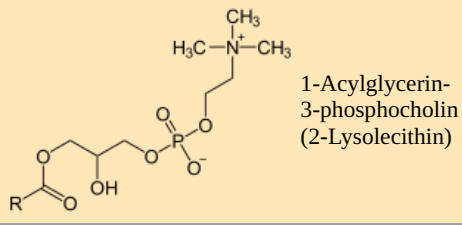

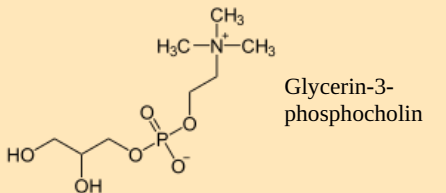
33.5 Stoffwechsel von Phosphatidylcholin (Lecithin)

Ausgangspunkt ist 1,2-Diacylglycerin. Dieses stammt aus dem Triacylglycerin-Abbau⁸ oder aus Phosphatidat (1,2-Diacylglycerin-3-phosphat) (s.o. und Triacylglycerinbiosynthese⁹).

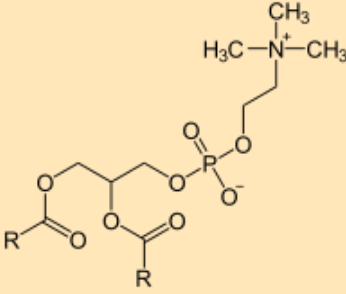

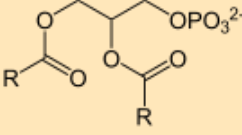
7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=302060>

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinabbau

9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinbiosynthese

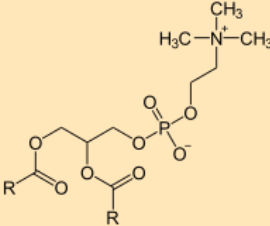

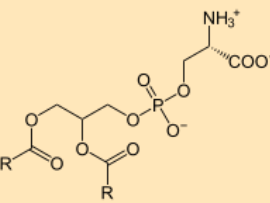
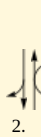
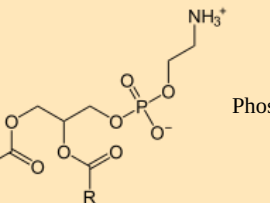

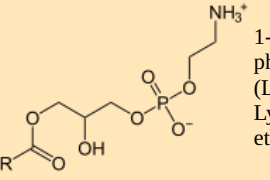

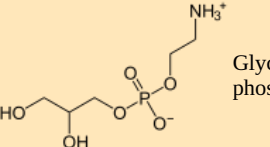
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Phosphatidat						
	H ₂ O P _i			Phosphatidat-Phosphatase	3.1.3.4	Hyd	
	 1,2-Diacylglycerin						
	CDP-Cholin CMP			Diacylglycerol-Cholinphosphotransferase	2.7.8.2	Tr	
	 Phosphatidylcholin (Lecithin)						
	Sterol Sterol-Fettsäureester			Lecithin--Cholesterol-Acyltransferase (LCAT)	2.3.1.43	Tr	Fischaugenkrankheit, Norum-Krankheit
	H ₂ O Fettsäure	oder 	Ca	oder Phospholipase A ₂	3.1.1.4	Hyd	
	 1-Acylglycerin-3-phosphocholin (2-Lysolecithin)						
	H ₂ O Fettsäure			Lysophospholipase	3.1.1.5	Hyd	
	 Glycerin-3-phosphocholin						

Spaltung von Phosphatidylcholin zu Cholin und Phosphatidat:

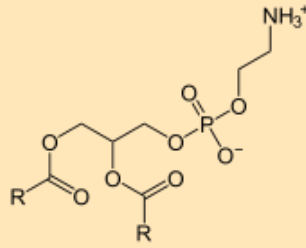

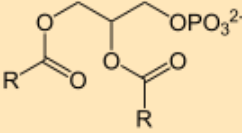
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Phosphatidylcholin (Lecithin)					
	H ₂ O <u>Cholin</u>			Phospholipase D	3.1.4.4	Hyd	
		Phosphatidat					

33.6 Stoffwechsel von Phosphatidylserin und Phosphatidylethanolamin

Biosynthese von Phosphatidylserin und Phosphatidylethanolamin aus Lecithin und sukzessive Abspaltung der Fettsäuren:

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Phosphatidylcholin (Lecithin)					
	L-Serin Cholin			Phosphatidylserin-Synthase	2.7.8.-	Tr	
		Phosphatidyl-L-Serin					
	CO_2			Pyridoxal-phosphat od. Pyruvat	1) Phosphatidylserin-Decarboxylase 2) Phosphatidylserin-Synthase 2	1) 4.1.1.65 2) 2.7.8.-	Ly Tr
		Ethanolamin L-Serin					
		Phosphatidylethanolamin					
	H_2O Fettsäure		Ca	Phospholipase A ₂	3.1.1.4	Hyd	
		1-Acylglycerin- 3-phosphoethanolamin (L-2-Lysophosphatidylethanolamin)					
	H_2O Fettsäure			Lysophospholipase	3.1.1.5	Hyd	
		Glycerin-3-phosphoethanolamin					

Spaltung von Phosphatidylethanolamin zu Ethanolamin und Phosphatidat:

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Phosphatidyl-ethanolamin						
	H ₂ O  Ethanolamin			Phospholipase D	3.1.4.4	Hyd	
	 Phosphatidat						

Phosphatidylethanolamin und Phosphatidylcholin (Lecithin) besitzen eine negativ geladene Phosphat-Gruppe (Anion) und ein positiv geladenes Stickstoff-Atom (Kation), d.h. sie sind insgesamt neutral geladen. Phosphatidylserin trägt zusätzlich eine negative geladene Carboxyl-Gruppe und ist deswegen im physiologischen Milieu negativ geladen.

33.7 Weblinks

- KEGG: Glycerophospholipid metabolism - Homo sapiens (human)¹⁰

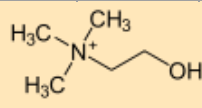
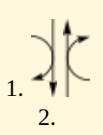
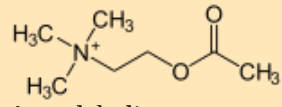
¹⁰ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00564

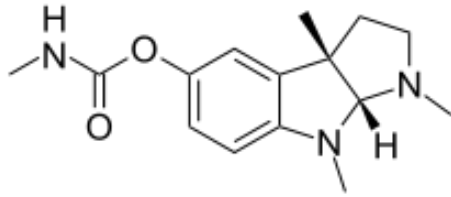
34 Cholin-Stoffwechsel

34.1 Allgemeines

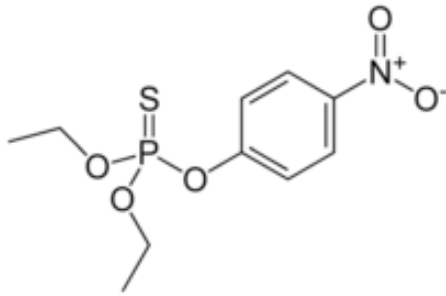
Cholin entspricht chemisch einem Ethanolamin, das am Stickstoffatom 3fach methyliert wurde.

34.2 Bildung und Abbau von Acetylcholin

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Cholin						
Acetyl-CoA CoA-SH	 1. 2.	Acetat H ₂ O		1) Cholin-O-Acetyltransferase	2.3.1.6	Tr	Kongenitales Myasthenie-Syndrom mit episodischer Apnoe (CMS-EA)
	 Acetylcholin			2) Acetylcholinesterase	3.1.1.7	Hyd	



Der ZNS-gängige Acetylcholinesterasehemmer Physostigmin wird als Antidot bei Atropin-Vergiftung eingesetzt.

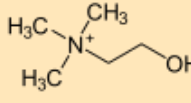
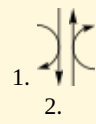
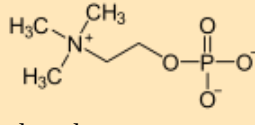

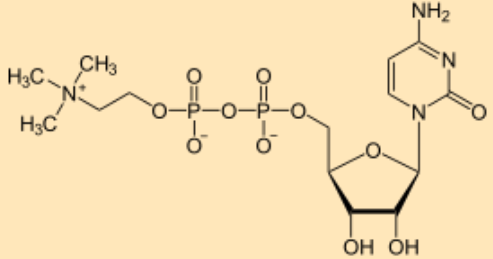


Parathion (E605), ein starkes Kontaktgift.

Das kationische Acetylcholin ist ein wichtiger **Neurotransmitter** an der Muskelendplatte, im Gehirn, in den vegetativen Ganglien, an den parasympathischen Nervenenden sowie an der sympathischen Schweißdrüseninnervation. Im synaptischen Spalt wird es von der Acetylcholinesterase inaktiviert.

Pharmakologie und Toxikologie: Die Acetylcholinesterase kann durch Medikamente (**Acetylcholinesterasehemmer**, indirekte Parasympathomimetika) gehemmt werden. Damit können z.B. die postoperative Darmatonie (durch cholinerge Anregung der Darmmotilität), das Glaukom (durch Verengung der Pupille mit Erweiterung des Kammerwinkels), die Myasthenia gravis (durch Erhöhung der AcetylcholinKonzentration an der Muskelendplatte) und die Alzheimerdemenz (durch Erhöhung des kortikalen Acetylcholinangebots) behandelt werden. Weiterhin kann damit die Wirkung von Atropin (ein Muskarinrezeptorblocker) und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (Acetylcholinrezeptorblocker) antagonisiert werden. Zu den Giften, die hier angreifen, gehören z.B. die **Alkylphosphate**, die die Acetylcholinesterase durch Phosphorylierung längerfristig hemmen. Zu dieser Gruppe gehören das Parathion (E605), früher als Insektenvertilger eingesetzt, und die Kampfgase Tabun, Sarin und VX. Die Vergiftung führt zum cholinergen Syndrom mit Muskelkrämpfen und vegetativer Entgleisung (Miosis, Schwitzen, Hypersalivation, Bronchialhypersekretion und -spasmen, Bradykardie, Blutdruckabfall, Diarrhoe und Bauchkrämpfe, Harndrang).

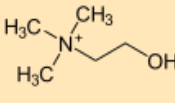

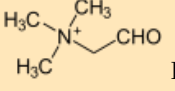

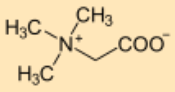

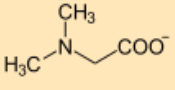

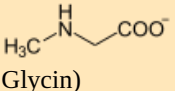




34.3 Biosynthese von Phosphocholin und CDP-Cholin

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Cholin					
		P _i H ₂ O		1) Cholin-Kinase	2.7.1.32	Tr	
			Mg / Co / Mn	2) Phosphoethanolamin-/Phosphocholin-Phosphatase	3.1.3.75	Hyd	
		Cholin-phosphat					
				Cholin-phosphat-Cytidyltransferase	2.7.7.15	Tr	
		CDP-Cholin					


Das CDP-Cholin wird benötigt für die Biosynthese von Phosphatidylcholin (Lecithin)¹.

¹ [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phosphoglycerid-Stoffwechsel#Stoffwechsel_von_Phosphatidylcholin_\(Lecithin\)](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phosphoglycerid-Stoffwechsel#Stoffwechsel_von_Phosphatidylcholin_(Lecithin))

34.4 Biosynthese von Betain und Abbau zu Glycin

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Cholin						
	Ox. Akz. Red. Akz.		PQQ	Cholin-Dehydrogenase	1.1.99.1	Ox	
	 Betainaldehyd						
	H ₂ O, FAD FADH₂		PQQ	Cholin-Dehydrogenase	1.1.99.1	Ox	
	 Betain (Trimethylammoniumacetat)						
	L-Homocystein L-Methionin		Zn	Betain--Homocystein- S-Methyltransferase	2.1.1.5	Tr	
	 Dimethylglycin						
	H ₂ O, Ox. Akz. Formaldehyd , Red. Akz.		FAD	Dimethylglycin-Dehydrogenase	1.5.99.2	Ox	DMGDH-Def.
	 Sarcosin (N-Methyl-Glycin)						
	H ₂ O, O ₂ H ₂ O ₂		FAD	Sarcosin-Oxidase	1.5.3.1	Ox	
	H ₂ O, Ox. Akz. Red. Akz.	oder 	FMN	oder Sarcosin-Dehydrogenase	1.5.99.1	Ox	Sarcosinämie
	  Glycin + Formaldehyd						

Umkehrung des letzten Schritts:

()	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COO}^- \\ \\ \text{Sarcosin (N-} \\ \text{Methyl-Glycin)} \end{array}$					
	 S-Adenosyl-L-Homocystein S-Adenosyl-L-Methionin		Glycin-N-Methyltransferase	2.1.1.20	Tr	GNMT-Def.
	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \\ \text{Glycin} \end{array}$					

Betain agiert als Methylgruppendonor im Methionin-Stoffwechsel² zur Rückgewinnung von Methionin aus Homocystein.

Die Glycin-N-Methyltransferase-Reaktion dient wahrscheinlich nicht der Biosynthese von Sarcosin, dem keine physiologische Bedeutung zukommt, sondern der Regulation des S-Adenosyl-L-Methionin/S-Adenosyl-L-Homocystein-Quotienten in Leber und Pankreas. Durch die Reaktion kann die Konzentration des Methylgruppendonors S-Adenosyl-L-Methionin verringert werden, der beim Methionin-Abbau anfällt, wenn sonst keine Verwendung für die Methylgruppen besteht.

34.5 Weblinks

- KEGG: Glycerophospholipid metabolism - Homo sapiens (human)³
- KEGG: Glycine, serine and threonine metabolism - Homo sapiens (human)⁴

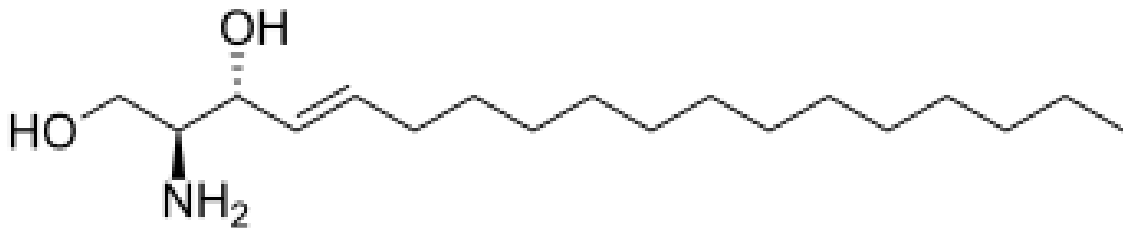
² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#R%C3%BCckgewinnung_von_Methionin_aus_Homocystein

³ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00564

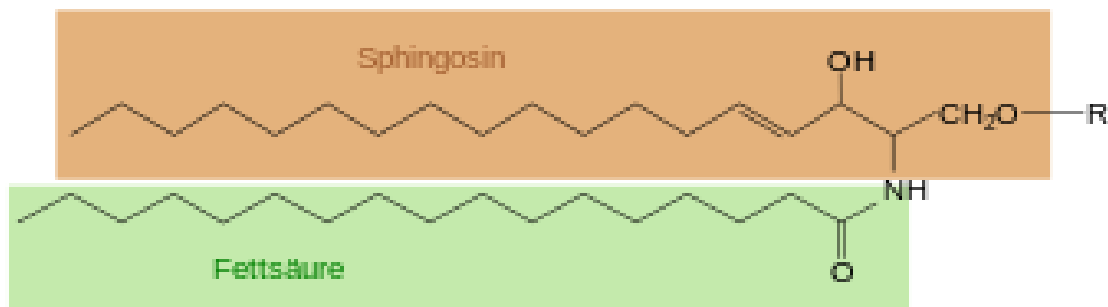
⁴ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00260

35 Sphingolipid-Stoffwechsel

35.1 Allgemeines



Strukturformel von Sphingosin.



Allgemeine Strukturformel der Sphingolipide.

Sphingolipide spielen v.a. als **Membranlipide im Nervensystem** eine wichtige Rolle. Auch die **Blutgruppenantigene** leiten sich von den Sphingolipiden ab. Sie bestehen aus Sphingosin, einem Aminoalkohol, der über eine Doppelbindung mit einem langen Kohlenstoffschwanz verbunden ist, sowie einer Fettsäure, die an der Sphingosin-Aminogruppe hängt. Nach dem Rest am C1-Atom kann man die Sphingolipide in verschiedene Gruppen einteilen:

- Ceramid (R = Wasserstoff)
- Sphingophospholipide:
 - Ceramid-1-phosphat (R = Phosphat)
 - Sphingomyelin (R = Phosphocholin)
- Glycosphingolipide:
 - Cerebroside (R = Monosaccharid, Glucose oder Galactose)
 - Sulfatid (R = Sulfogalactose)

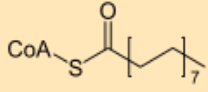

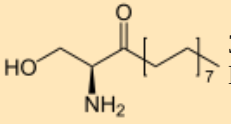

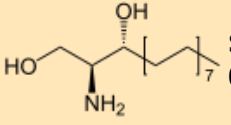



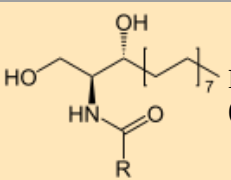

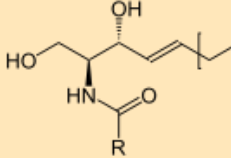
- Lacto-Serie¹ (R = Oligosaccharid, enthält Lactosylceramid)
- Neo-Lacto-Serie (R = Oligosaccharid, enthält Lactosylceramid)
- Globoside (R = Oligosaccharid)
- Ganglioside (R = N-Acetylneuraminsäure-haltiges verzweigtes Oligosaccharid)

Sphingophospholipide enthalten ein Phosphat (Phosphoceramid) oder ein Phosphocholin (Sphingomyelin) und sind damit näher mit den Phosphoglyceriden² verwandt. Innerhalb der Gruppen unterscheiden sich die Sphingolipide besonders durch die Art der Fettsäure(n).

Der Abbau der Sphingolipide erfolgt (überwiegend?) in den Lysosomen³.

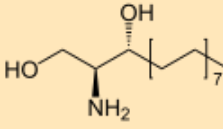
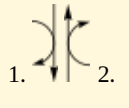
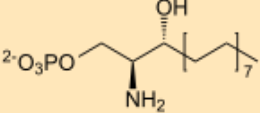
1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Lacto-Serie
2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phosphoglycerid-Stoffwechsel
3 https://de.wikibooks.org/w/index.php?title=Biologie_f%C3%BCr_Mediziner:_Lysosomen&action=edit&redlink=1

35.2 Biosynthese von Ceramid

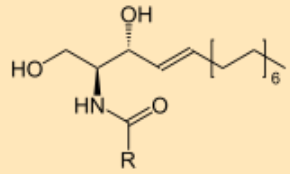

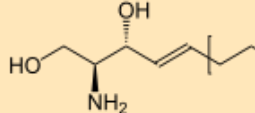

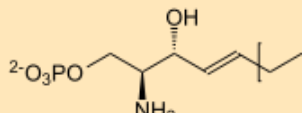
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Palmitoyl-CoA					
	L-Serin CoA-SH , CO_2		Pyridoxal-phosphat	Serin-C-Palmitoyltransferase	2.3.1.50	Tr	Hereditäre sensorische Neuropathie I
		3-Dehydrosphinganine					
	NADPH/H⁺ NADP⁺			3-Dehydrosphinganine-Reduktase	1.1.1.102	Ox	
		Sphinganine (Dihydrosphingosin)					
	Acyl-CoA CoA-SH		Fettsäure H_2O	1) Sphingosin-N-Acyltransferase	2.3.1.24	Tr	
		1.  2. 		2) Ceramidase	3.5.1.23	Hyd	Farber Lipogranulomatose
				2) YDC1 (alkalische Phytoceramidase)	3.5.1.-	Hyd	
		N-Acylsphinganine (Dihydroceramid)					
	O_2 , NADPH/H⁺? $2 \text{H}_2\text{O}$, NADP⁺?			DEGS2 (degenerative spermatocyte homolog 2, lipid desaturase (Drosophila))	1.14.-.-	Ox	
		N-Acylsphingosin (Ceramid)					

Ceramid ist die Ausgangssubstanz für das Sphingomyelin und für die Glycosphingolipide.

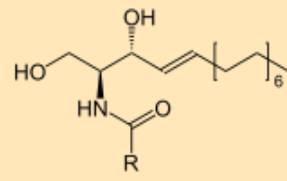
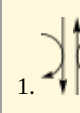
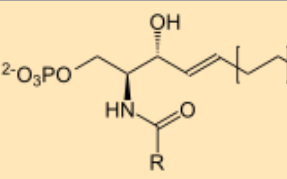
35.3 Erzeugung von Dihydrosphingosin-1-phosphat aus Dihydrosphingosin (Sphinganin)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.	
	 Sphinganin (Dihydrosphingosin)							
	ATP	 1. 2.		1) Sphinganin-Kinase	2.7.1.91	Tr		
	ADP		P _i		2) Phosphatidat-Phosphatase	3.1.3.4	Hyd	
			H ₂ O		2) Sphingosin-1-phosphat-Phosphatase	3.1.3.-	Hyd	
	 Sphinganin-1-phosphat (Dihydrosphingosin-1-phosphat)							

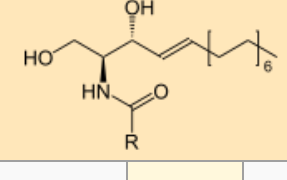
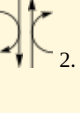
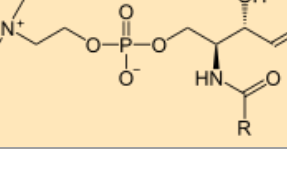
35.4 Bildung von Sphingosin und Sphingosin-1-phosphat aus Ceramid

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Ceramid (N-Acylsphingosin)						
	H_2O <u>Fettsäure</u>			Ceramidase	3.5.1.23	Hyd	Farber Lipo-granulomatose
	 Sphingosin						
	ATP ADP	 1. 2.	P_i H_2O	1) Sphinganine-Kinase 2) Phosphatidat-Phosphatase 2) Sphingosin-1-phosphat-Phosphatase	2.7.1.91 3.1.3.4 3.1.3.-	Tr Hyd Hyd	
	 Sphingosin-1-phosphat						

35.5 Sphingophospholipide: Bildung von Ceramid-1-phosphat aus Ceramid

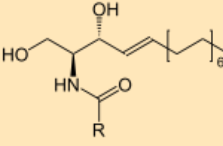

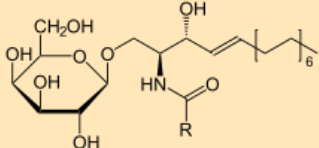

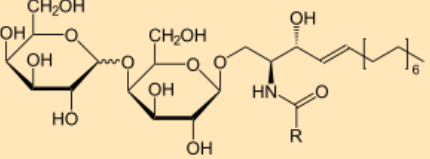

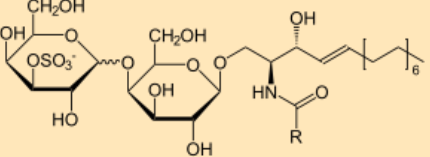
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Ceramid (N-Acylsphingosin)					
	ATP			1) Ceramid-Kinase	2.7.1.138	Tr	
	ADP			2) Phosphatidat-Phosphatase	3.1.3.4	Hyd	
			P _i H ₂ O	2) Sphingosin-1-phosphat-Phosphatase	3.1.3.-	Hyd	
		Ceramid-1-phosphat					

35.6 Sphingophospholipide: Biosynthese von Sphingomyelin aus Ceramid

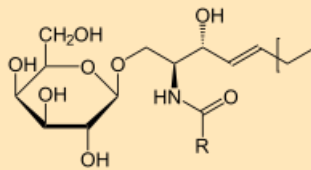


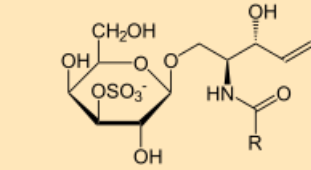
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Ceramid (N-Acylsphingosin)					
	CDP-Cholin			1) Ceramid-Cholinphosphotransferase	2.7.8.3	Tr	
	CMP		Cholinphosphat H ₂ O		2) Sphingomyelin-Phosphodiesterase	3.1.4.12	Hyd
		Sphingomyelin					

Sphingomyelin findet man insbesondere in den Myelinscheiden des Nervensystems.

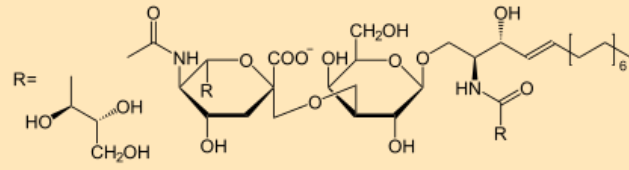

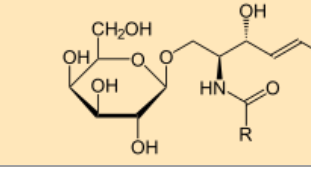
35.7 Cerebroside und Derivate: Galactosylceramide

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>Ceramid (N-Acylsphingosin)</p>							
<p>UDP-Galactose</p> <p>UDP</p>			<p>Galactose</p> <p>H₂O</p>	<p>1) N-Acylsphingosin-Galactosyltransferase</p> <p>2) Galactosylceramidase</p>	<p>2.4.1.47</p> <p>3.2.1.46</p>	<p>Tr</p> <p>Hyd</p>	<p></p> <p>Morbus Krabbe</p>
 <p>D-Galactosylceramid</p>							
			<p>Galactose</p> <p>H₂O</p>	<p>Mg, NAD</p> <p>α-Galactosidase</p>	<p>3.2.1.22</p>	<p>Hyd</p>	<p>Morbus Fabry</p>
 <p>Digalactosylceramid</p>							
<p>3'-Phosphoadenylylsulfat (PAPS)</p> <p>Adenosin-3',5'-bisphosphat (PAP)</p>				<p>Galactosylceramid-Sulfotransferase</p>	<p>2.8.2.11</p>	<p>Tr</p>	
 <p>Digalactosylceramidsulfat</p>							

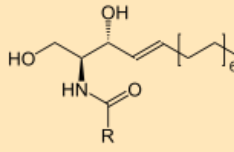
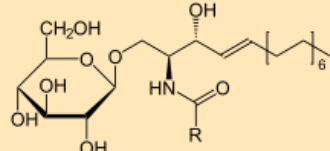
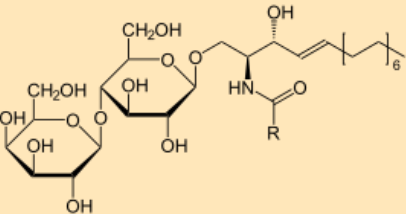
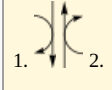
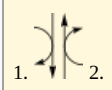
Auch D-Galactosylceramid kann sulfatiert werden:

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
							
3'-Phosphoadenylylsulfat (PAPS) Adenosin-3',5'-bisphosphat (PAP)	1.  2. 	Sulfat H ₂ O		1) Galactosylceramid-Sulfotransferase 2) Arylsulfatase 2) Cerebrosid-Sulfatase	2.8.2.11 3.1.6.1 3.1.6.8	Tr Hyd Hyd	 Metachromatische Leukodystrophie
							

Abbau von G_{M4} (N-Acetylneuraminyl-galactosylceramid) zu Galactosylceramid:

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 G _{M4} (N-Acetylneuraminyl-galactosylceramid)							
H ₂ O N-Acetylneuraminat				Exo- α -Sialidase (α -Neuraminidase)	3.2.1.18	Hyd	Sialidose II (Mucopolidose I)
							

35.8 Cerebroside und Derivate: Glucosylceramide

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
							
							
							
	UDP-Glucose UDP			1) Ceramid-Glucosyltransferase 2) Glucosylceramidase (saure β -Glucosidase)	2.4.1.80 3.2.1.45	Tr Hyd	 Morbus Gaucher Typ I, II, III, IIIc, neonatal letal
	UDP-Galactose UDP			1) β -1,4-Galactosyltransferase 2) β -Galactosidase	2.4.1.- 3.2.1.23	Tr Hyd	 GM1-Gangliosidose, Mucopolysaccharidose IVb (Morquio B)

Lactosylceramid ist der Ausgangspunkt für die Biosynthese der verschiedenen Glycosphingolipide, z.B. der Blutgruppen-Antigene⁴.

35.9 Weblinks

- KEGG: Sphingolipid metabolism - Homo sapiens (human)⁵

⁴ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Lacto-Serie

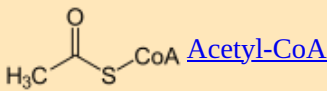
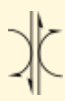
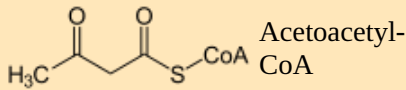

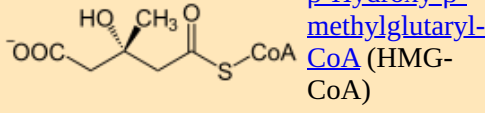

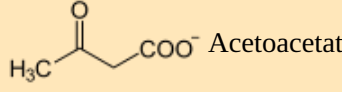
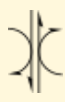
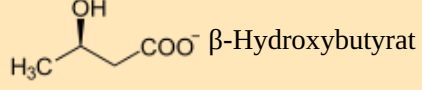
⁵ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00600

36 Ketonkörperbiosynthese

36.1 Allgemeines

Die Ketonkörper Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat werden besonders in Fastenzeiten in der Leber gebildet und dienen als alternative Energieträger.

36.2 Biosynthese von Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat aus Acetyl-CoA

Tr.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Acetyl-CoA					
		Acetyl-CoA CoA-SH		Acetyl-CoA-C-Acetyltransferase Mitochondrium	2.3.1.9	Tr	α-Methylacetoacetacidurie
		Acetoacetyl-CoA					
+ SRE-1		H ₂ O, Acetyl-CoA CoA-SH		HMG-CoA-Synthase Mitochondrium	2.3.3.10	Tr	HMGCS2-Def.
		β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)					
		Acetyl-CoA		HMG-CoA-Lyase	4.1.3.4	Ly	HMGCL-Def.
		Acetoacetat					
		NADH/H ⁺ NAD ⁺		β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase Mitochondrium	1.1.1.30	Ox	
		β -Hydroxybutyrat					

Die Biosynthese von HMG-CoA steht auch am Anfang der Cholesterin-Biosynthese¹.

Acetoacetat entsteht auch beim Abbau der Aminosäuren Phenylalanin²/Tyrosin³, HMG-CoA fällt beim Leucin-Abbau⁴ an.

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Tyrosin_aus_Phenylalanin

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Abbau_von_Tyrosin_zu_Acetoacetat_und_Fumarat

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Valin-,_Leucin-_und_Isoleucin-Stoffwechsel

36.3 Spontaner Zerfall von Acetoacetat zu Aceton

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Acetoacetat					
	H ⁺ CO ₂			spontan			
		Aceton					

36.4 Reaktivierung von Acetoacetat zu Acetoacetyl-CoA und Rückgewinnung von 2 Acetyl-CoA

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Acetoacetat					
	<u>Succinyl-CoA</u> <u>Succinat</u>	 <u>Succinyl-CoA</u> <u>Succinat</u>		Acetoacetat-Succinyl-CoA-Transferase Mitochondrium	2.8.3.5	Tr	SCOT-Def.
		Acetoacetyl-CoA					
	<u>CoA-SH</u>	 <u>CoA-SH</u>		Acetyl-CoA-C-Acyltransferase (β-Ketothiolase)	2.3.1.16	Tr	TFP-Def.
				Acetyl-CoA-C-Acetyltransferase (Acetoacetyl-CoA-Thiolase)	2.3.1.9		α-Methylacetoacetacidurie
	2	2 <u>Acetyl-CoA</u>					

36.5 Biologische Bedeutung

Bei längeren **Fastenzeiten** greift der Körper auf seine Fettreserven zurück (Hemmung der Lipogenese⁵, Stimulation der Lipolyse⁶). Die ans Blut abgegebenen freien Fettsäuren können jedoch nicht von allen Organen verbrannt werden. Auch die Gluconeogenese ist aus Fettsäuren nicht möglich, was insbesondere für Glucose-abhängige Organe problematisch ist. In der Leber werden aus Fettsäuren bzw. dem vermehrt anfallenden Acetyl-CoA nun Ketonkörper gebildet, die als alternative Energieträger dienen. Das Gehirn, das normalerweise überwiegend von Glucose lebt, kann sich so z.B. bei längerer Nahrungskarenz umstellen und dann einen Großteil seines Energiebedarfs über Ketonkörper decken.

Die Ketonkörper Acetacetat und β -Hydroxybuttersäure werden (nur) von der Leber produziert, aber nicht von ihr verwertet. In der Peripherie können die alternativen Energieträger wieder mit Coenzym A aktiviert werden (reversible Übertragung des CoA von Succinyl-CoA⁷ auf Acetacetat) und im letzten Schritt der β -Oxidation der Fettsäuren⁸ (β -Ketothiolase) zu Acetyl-CoA⁹ zerlegt werden. Aceton wird nicht nennenswert verwertet.

36.6 Pathobiochemie

Bei der **Ketoazidose des Typ-I-Diabetikers** führt der absolute Insulinmangel zum intrazellulären Glucose- und damit Energiemangel. Als Reaktion darauf wird die Lipolyse aktiviert und die erhöhte Serumkonzentration an freien Fettsäuren fließt in die hepatische Ketonkörpersynthese. Neben der Azidose lassen sich die Ketonkörper im Urin nachweisen, das übermäßig gebildete Aceton führt zum typischen süßlich-obstartigen Foetor ex ore.

36.7 Weblinks

- KEGG: Synthesis and degradation of ketone bodies - Reference pathway¹⁰
- KEGG: Butanoate metabolism - Reference pathway¹¹

5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinbiosynthese

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinabbau

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Succinyl-CoA

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Acetyl-CoA

10 http://www.kegg.jp/kegg-bin/show_pathway?map00072

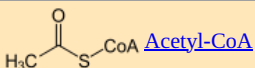

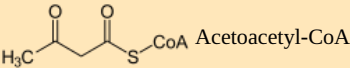

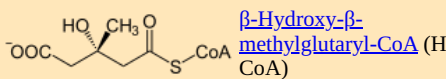

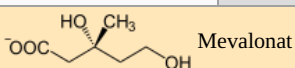

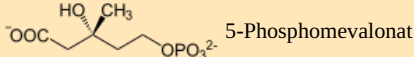

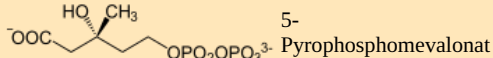

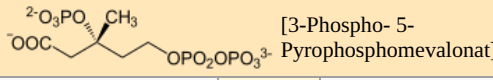

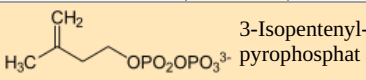

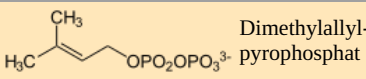
11 http://www.kegg.jp/kegg-bin/show_pathway?map00650

37 Cholesterinbiosynthese

37.1 Allgemeines

Cholesterin findet sich in Zellmembranen. Im Intermediärstoffwechsel ist es der Rohstoff für die Biosynthese von Steroidhormonen und Gallensäuren. Vom Cholesterin-Biosyntheseweg zweigen auch die Synthesewege von Ubichinon (Coenzym Q), Dolichol-Phosphat und Cholecalciferol (Vitamin D-Hormon) ab.

37.2 Biosynthese von „aktivem Isopren“ aus Acetyl-CoA

Tr.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Acetyl-CoA					
	Acetyl-CoA CoA-SH		Acetyl-CoA CoA-SH	Acetyl-CoA C-Acetyltransferase Mitochondrium	2.3.1.9	Tr	α-Methylaceto-acetacidurie
		Acetoacetyl-CoA					
+ SRE-1	H ₂ O, Acetyl-CoA CoA-SH			HMG-CoA-Synthase Mitochondrium	2.3.3.10	Tr	HMGCS2-Def.
		β-Hydroxy-β-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)					
+ SRE-1	2 NADPH/H ⁺ CoA-SH, 2 NADP ⁺			HMG-CoA-Reduktase Zytosol	1.1.1.34	Ox	
		Mevalonat					
	ATP ADP			Mevalonat-Kinase Peroxisom	2.7.1.36	Tr	Hyper-IgD-S., Mevalon-acidurie
		5-Phosphomevalonat					
	ATP ADP			Phosphomevalonatkinase Peroxisom	2.7.4.2	Tr	
		5-Pyrophosphomevalonat					
	ATP ADP			Pyrophosphomevalonat-Decarboxylase Peroxisom	4.1.1.33	Ly	
		[3-Phospho-5-Pyrophosphomevalonat]					
	CO ₂ , P _i						
		3-Isopentenyl-pyrophosphat					
			FMN / FAD; Mg / Mn / Ca	3-Isopentenyl-pyrophosphat-Isomerase	5.3.3.2	Iso	
		Dimethylallyl-pyrophosphat					

Der erste Schritt, die Bildung von Acetoacetyl-CoA aus 2 Acetyl-CoA entspricht der Umkehrung des letzten Schritts der β -Oxidation.

37.3 Terpenoid-Biosynthese

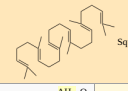

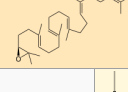

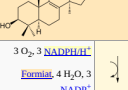

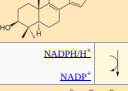

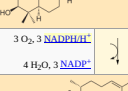

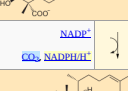

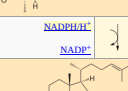

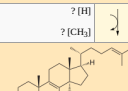

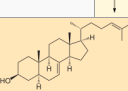

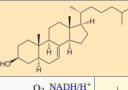

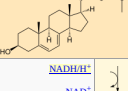

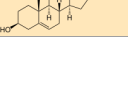


Terpenoid-Biosynthese durch Zusammenbau von 3 Isopreneinheiten zum Farnesylpyrophosphat. Kopf-Kopf-Kondensation von 2 Farnesylpyrophosphaten zum Squalen:

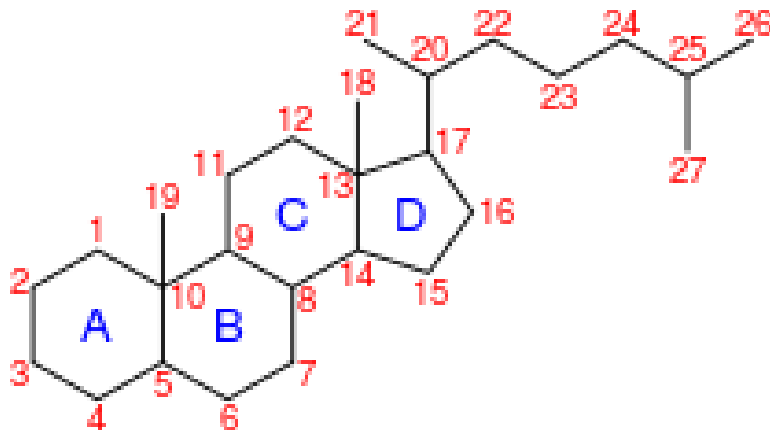
Tr.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Dimethylallyl-pyrophosphat					
+ SRE-1	Isopentenyl-PP	↓		Dimethylallyl- <i>tran</i> transferase	2.5.1.1	Tr	
+ SRE-1	PP _i		Geranyl <i>tran</i> transferase	2.5.1.10	Tr		
		Geranylpyrophosphat					
+ SRE-1	Isopentenyl-PP	↓		Dimethylallyl- <i>tran</i> transferase	2.5.1.1	Tr	
+ SRE-1	PP _i		Geranyl <i>tran</i> transferase	2.5.1.10	Tr		
		Farnesyl- <i>pyrophosphat</i>					
	2 x						
	PP _i	↓	Mg / Mn	Squalen-Synthase	2.5.1.21	Tr	
		Praesqualenpyrophosphat					
	2 NADPH/H⁺ PP _i , 2 NADP⁺	↓					
		Squalen					

37.4 Ringschluß und Modifikation der Ringe und Seitenketten

Ringschluß von Squalen zum Viererring-System und Modifikation der Ringe und Seitenkette zum Cholesterin:

Ringschluß und Modifikation der Ringe und Seitenketten

Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Squalen					
AH_2, O_2 A, H_2O		FAD	Squalen-Monooxygenase	1.14.99.1	Ox	
	(S)-Squalen-2,3-Epoxid					
			Lanosterol-Synthase	5.4.99.7	Iso	
	Lanosterol					
$3 O_2, 3 NADPHH^+$ Formiat , $4 H_2O$, $3 NADP^+$		Hem-Thioar	Sterol-14-Demethylase	1.14.13.20	Ox	
	4,4-Dimethyl-5α-cholesta-8,14,24-trien-3β-ol					
$NADPHH^+$ $NADP^+$			5-14-Sterol-Reduktase	1.1.1.70	Ox	HEM-Syndrom Dyslipidämie
	14-Demethylsterol					
$3 O_2, 3 NADPHH^+$ $4 H_2O, 3 NADP^+$			Methylsterol-Monooxygenase	1.14.13.72	Ox	
	4α-Methylzymosterol-4-carboxylat					
$NADP^+$ $CO_2, NADPHH^+$			Sterol-4-α-carboxylat-3-Dehydrogenase (decarboxylierend)	1.1.1.178	Ox	CMT1D Dyslipidämie
	3-Keto-4-methylzymosterol					
$NADPHH^+$ $NADP^+$			3-Keto-Steroid-Reduktase	1.1.1.278	Ox	
	4α-Methylzymosterol					
$? [H]$ $? [CH_3]$			multi-step reaction			
	Zymosterol					
			Cholesterin-5-Isomerase *	5.3.3.5	Iso	Congenitale Hyposterolemie Arenaria-Syndrom
	5α-Cholesta-7,24-dien-3β-ol					
$NADPHH^+$ $NADP^+$		$NADPHH^+$ $NADP^+$	5-24-Sterol-Reduktase *	1.1.1.1	Ox	Demosterolemie
	Lathosterol					
$O_2, NADH^+$ $2 H_2O, NADP^+$			Lathosterol-5-Desaturase	1.14.13.18	Ox	Lathosterolemie
	7-Dehydrocholesterol					
$NADH^+$ NAD^+			7-Dehydrocholesterol-Reduktase	1.1.1.21	Ox	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom 7-Dehydrocholesterin
	Cholesterin (Cholesterin)					



Nomenklatur der C-Atome im Cholesteringerüst.

* Umgekehrte Reihenfolge möglich. Zwischenprodukt ist dann nicht 5α -Cholesta-7,24-dien- 3β -ol, sondern Zymostenol.

Squalen wird zuerst in das reaktionsfreudige Squalen-Epoxid umgewandelt. Danach erfolgt der Zusammenschluß der 4 Ringe, die das Steroid-Gerüst bilden. Vom entstandenen Lanosterol bis zum fertigen Cholesterinmolekül folgen nun diverse Modifikationen:

- Sukzessive Beseitigung von 3 Methylgruppen (zwei in Position 4 und eine in Position 14)
- Verlagerung der Doppelbindung von Position 8 nach Position 5 über mehrere Zwischenschritte
- Auflösung der Doppelbindung in der Seitenkette

Das Steran-(Gonan-)Ringgerüst ist aus vier homozyklischen Kohlenstoffringen zusammengesetzt und besteht aus 17 C-Atomen. Mit der Seitenkette sind es 26 C-Atome.

37.5 Stoff- und Energiebilanz

Zur Synthese eines Cholesterinmoleküls werden sechs HMG-CoA bzw. 18 Acetyl-CoA benötigt. Außerdem kostet die Synthese eine Menge Energie, nämlich 25 Reduktionsäquivalente (überwiegend NADPH/H⁺) und 18 ATP.

Für die Bildung eines Cholesterin-Moleküls müssen daher netto ca. 10 bis 11 Glucose-Moleküle abgebaut werden: 9 für die Bildung von 18 Acetyl-CoA (dabei werden bereits die benötigten 18 ATP gebildet) und mind. 2 Glucose-Moleküle für die NADPH/H⁺-Produktion im HMP-Weg¹ (alternativ kann NADPH/H⁺ im Citrat-Malat-Pyruvat-Zyklus² aus NADH/H⁺ erzeugt werden). Etwas positiver wird die Bilanz, wenn man noch die 18

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Hexosemonophosphatweg#1._Teil:_Oxidation_und-Decarboxylierung_von_.CE.B1-D-Glucose-6-phosphat_zu_Ribulose-5-phosphat

² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren#Gewinnung_des_NADPH.2FH.2B_-_HMP-Weg_und_Citrat-Malat-Pyruvat-Zyklus

NADH/H⁺ (entspr. 45 ATP oder dem vollständigen Abbau von 1,4 Glucose-Molekülen) gegenrechnet, die bei der dehydrierenden Decarboxylierung der 9 Glucose-Moleküle gewonnen werden.

37.6 Biologische Bedeutung

Cholesterin wird in Zellmembranen eingebaut und ist der Rohstoff für die Biosynthese der **Steroidhormone**³ wie Aldosteron, Cortisol und Sexualsteroiden. Das Cholesterinvorläufermolekül 7-Dehydrocholesterol dient auch der Biosynthese von **Vitamin D-Hormon**⁴. Im Blut wird Cholesterin v.a. als Cholesterinester in *low density lipoproteins* (LDL) transportiert. LDL transportiert Cholesterin vorwiegend von der Leber in die Peripherie, während *high density lipoproteins* (HDL) Cholesterin in die Gegenrichtung transportieren.

37.7 Regulation

Die Cholesterinsynthese erfolgt bedarfsorientiert und in Abhängigkeit vom Angebot in der Nahrung, reguliert durch das **Sterolregulationselement 1 (SRE-1)**. Daraus ergibt sich, dass sich der Cholesterinspiegel über diätetische Maßnahmen nur gering beeinflussen lässt. Die Elimination erfolgt durch die Umwandlung in Gallensäuren⁵.

37.8 Verbindungen zu anderen Stoffwechselwegen

- Die Bildung von β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) bildet auch den Start der Ketonkörperbiosynthese⁶.
- Vom Farnesylpyrophosphat zweigt die Biosynthese von Dolicholphosphat⁷ und Coenzym Q⁸ ab.
- Aus 7-Dehydrocholesterol wird Vitamin-D-Hormon⁹ gebildet.
- Cholesterin selbst ist der Ausgangspunkt für die Biosynthese der Steroidhormone¹⁰ und Gallensäuren¹¹.

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Vitamin-D-Stoffwechsel
5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gallens%C3%A4uren-Stoffwechsel
6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ketonk%C3%B6rperbiosynthese#Biosynthese_von_Acetoacetat_und_.CE.B2-Hydroxybutyrat_aus_Acetyl-CoA
7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_N-Glycan-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Dolicholphosphat
8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ubichinon-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Ubichinon_.28Coenzym_Q.29
9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Vitamin-D-Stoffwechsel#Biosynthese
10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Pregnenolon.2C_Progesteron_und_11.CE.B2-Hydroxyprogesteron_aus_Cholesterol
11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gallens%C3%A4uren-Stoffwechsel

37.9 Pathobiochemie

Ein hohes LDL in Kombination mit einem niedrigen HDL fördert die **Atherosklerose** der Gefäße. Ein genetischer Defekt des LDL-Rezeptors führt zum Krankheitsbild der familiären Hypercholesterinämie (OMIM¹²), bei der es frühzeitig zu einer schweren Atherosklerose kommt.

37.10 Pathologie

Histologisch finden sich in Atheroskleroseplaques neben lipidbeladenen Makrophagen (Schaumzellen) häufig typische spaltförmige **Cholesterin-Lücken** (cholesterol clefts, cholesterol imprints), die dadurch entstehen, dass die Cholesterinkristalle bei der Vorbehandlung ausgewaschen werden.

37.11 Pharmakologie

Die HMG-CoA-Reduktase ist das pharmakologische Target der **Statine (CSE-Hemmer)**, die bei Hypercholesterinämie und zur Progressionsverzögerung der Atherosklerose eingesetzt werden. Von der Cholesterin-Synthese zweigt auch auf Höhe des Zymosterols die Ergosterol-Synthese der Pilze ab. Daher können mit Cholesterinsynthese-Hemmstoffen, die vor dieser Abzweigung ansetzen, auch Pilzinfektionen behandelt werden. Beispiele für derartige **Antimykotika** sind Amorolfin, Naftifin und Terbinafin, die die Squalen-Monooxygenase (EC 1.14.99.7) hemmen und Azol-Antimykotika wie z.B. Clotrimazol, die die Sterol-14-Demethylase (EC 1.14.13.70) inhibieren.

37.12 Weblinks

- KEGG: Biosynthesis of steroids - Homo sapiens (human)¹³
- RCSB PDB: Oxidosqualene Cyclase¹⁴

¹² <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=143890>

¹³ <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00100.html>

¹⁴ <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=96>

38 Vitamin D-Stoffwechsel

38.1 Allgemeines

Vitamin D-Hormon fördert die Kalziumresorption und darüber die Knochenmineralisierung. Die Vorstufe Vitamin D₃ wird bei Sonneneinstrahlung in der Haut gebildet und/oder über die Nahrung aufgenommen.

38.2 Biosynthese

Tr.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	<p>7-Dehydrocholesterol (Provitamin D3)</p>						
	<p>hv ~</p> <p>↓</p>						
	<p>Cholecalciferol (Vitamin D3)</p>						
	<p>O₂, NADPH/H⁺</p> <p>H₂O, NADP⁺</p> <p>↘</p>		Häm-Thiolat	Vitamin-D-25-Hydroxylase (CYP2R1) Leber	1.14.15.15	Ox	VDDR 1B
	<p>25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol)</p>						
+ PTH + PRL	<p>O₂, NADPH/H⁺</p> <p>H₂O, NADP⁺</p> <p>↘</p>		Häm-Thiolat	Calcidiol-1-Monooxygenase (Cyp27B1) Niere	1.14.15.18	Ox	VDDR 1A
	<p>1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol)</p>						

Vitamin D-Hormon ist eigentlich kein echtes Vitamin, da es im Körper selbst aus der Cholesterin-Vorstufe 7-Dehydrocholesterol gebildet wird. Das Ringsystem von 7-Dehydrocholesterol, das vor allem in der Leber synthetisiert wird, wird in der Haut durch UV-Licht gesprengt, so dass Cholecalciferol (Vitamin D₃) entsteht. Vitamin D₃ wird auch aus der Nahrung aufgenommen. Dieses wird nun in der Leber zu 25-Hydroxycholecalciferol und bei Bedarf unter Einfluss von Parathormon (PTH) in der Niere zum aktiven 1,25-Dihydroxycholecalciferol (D-Hormon, Calcitriol) hydroxyliert.

Der größte Teil des Vitamins wird bei ausreichender Lichtexposition im Körper selbst gebildet. In Nahrungsmitteln kommt es in nennenswerten Mengen nur in tierischen Produkten vor (Fisch, Eigelb, Milchprodukte, Rinderleber). Pflanzliche Lebensmittel enthalten meist nur das Provitamin Ergosterol, eine Vorstufe des Vitamin D₂.

38.3 Ausscheidung

Wie bei allen anderen Steroiden (lipophile Moleküle!) erfolgt die Ausscheidung vorwiegend über die Leber.

38.4 Wirkung

Wie viele andere lipophile Signalstoffe (z.B. Steroidhormone) wirkt Calcitriol über die Bindung an intrazelluläre Rezeptoren, die die Genexpression beeinflussen. Calcitriol fördert die Kalzium- und Phosphatresorption im Darm und die Kalzium¹- und Phosphatrückresorption in der Niere und ist somit an der Konstanthaltung des Serum-Kalziumspiegels und an der Knochenmineralisierung beteiligt. Es spielt auch eine Rolle bei der Differenzierung und Reifung der Immunzellen. Weiterhin gibt es Hinweise für eine tumorprotektive Wirkung.

38.5 Mangelkrankungen

Ein beginnender Mangel manifestiert sich in brüchigen Fingernägeln, unter den Nägeln bilden sich mehrere weiße Flecken. **Rachitis** bei Kindern, **Osteomalazie** bei Erwachsenen. Ein Calcitriol-Mangel ist zu befürchten bei völlig fehlender Sonnenexposition und bei Niereninsuffizienz.

sekundärer Hyperparathyreoidismus

38.6 Weblinks

- KEGG: Biosynthesis of steroids - Homo sapiens (human)²
- RCSB PDB: Vitamin D Receptor³
- Cholecalciferol Mangel⁴

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Kalzium

2 <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00100.html>

3 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=155>

4 <http://www.vitaminmangel.net/>

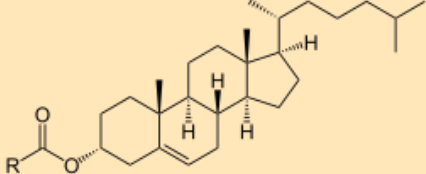


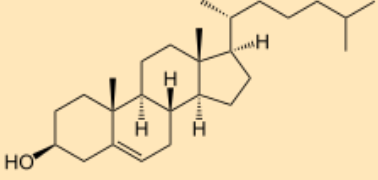

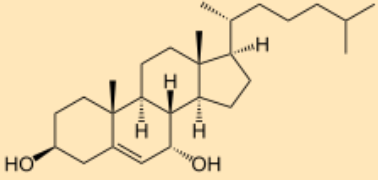

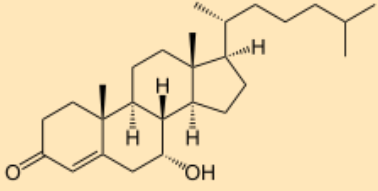
39 Gallensäuren-Stoffwechsel

39.1 Allgemeines

Zu den Gallensäuren gehören die Cholsäure, die Taurocholsäure, die Glycocholsäure, die Chenodesoxycholsäure und die Desoxycholsäure. Sie werden aus Cholesterin¹ gebildet. Im Darm helfen sie bei der Fettverdauung und -resorption.

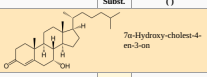

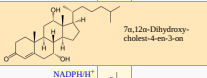

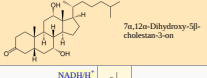

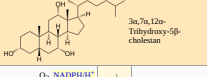

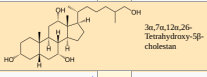

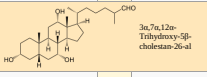

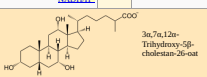

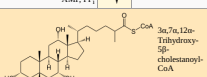

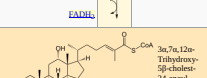

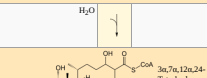

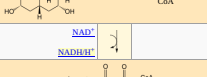

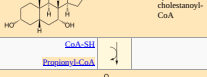

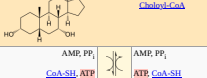

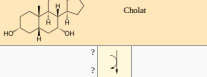
¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese

39.2 Biosynthese von 7 α -Hydroxycholest-4-en-3-on, dem Startpunkt der Gallensäuren-Biosynthese

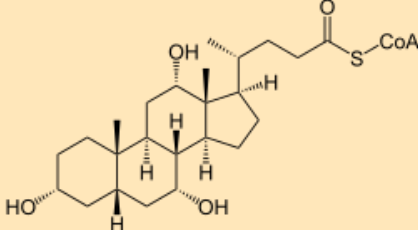
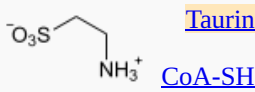

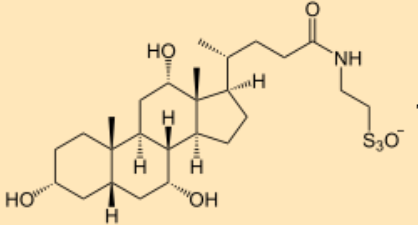
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Cholesterol-Ester					
	H ₂ O <u>Fettsäure</u>	1.  2. 	<u>CoA-SH</u> <u>Acyl-CoA</u>	1) Sterol-Esterase 2) Sterol-O-Acyltransferase	3.1.1.13 2.3.1.26	Hyd Tr	Wolman-Krankheit
		<u>Cholesterol</u> (Cholesterin)					
	O ₂ , <u>NADPH/H⁺</u> H ₂ O, <u>NADP⁺</u>		<u>Häm-Thiolat</u>	Cholesterol-7 α -Monooxygenase	1.14.13.17	Ox	
		7 α -Hydroxycholesterol					
	<u>NADP⁺</u> <u>NADPH/H⁺</u>			Cholest-5-en-3 β ,7 α -diol - 3 β -Dehydrogenase	1.1.1.181	Ox	
		7 α -Hydroxycholest-4-en-3-on					

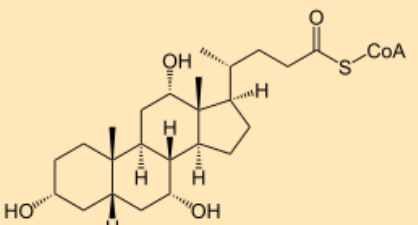
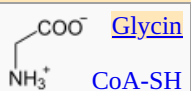

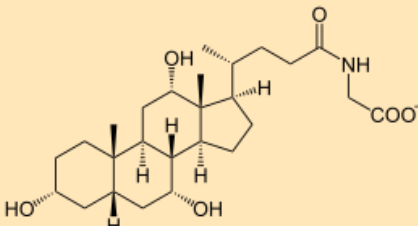
Ab dem 7 α -Hydroxycholest-4-en-3-on verzweigt sich die Gallensäurenbiosynthese in zwei längere Wege, die sich grob betrachtet nur in der ersten Reaktion - einer zusätzlichen Hydroxylierung in der 12 α -Position - unterscheiden. Der erste Weg führt zum Glycocholol, Taurocholol und Cholol. Der zweite zum Chenodeoxyglycocholol und Chenodeoxycholol.

39.3 Biosynthese von Choloyl-CoA

Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
						
O_2 , $NADPHH^+$ H_2O , $NADP^+$			Oxidoreduktase	1.1.1.13	Ox	
						
$NADPHH^+$ $NADP^+$			3-oxo-5β-steroïd-4-Dehydrogenase	1.1.1.29	Ox	
						
$NADPHH^+$ NAD^+			Cholest-5-en-3β,7α-diol-5β-Dehydrogenase	1.1.1.29	Ox	
						
O_2 , $NADPHH^+$ H_2O , $NADP^+$		IIIa Thiole	Cholestantriol-26-Monooxygenase	1.1.1.15	Ox	EXL
						
NAD^+ $NADH^+$			Cholestanetetraol-6-Dehydrogenase	1.1.1.15	Ox	
						
H_2O , NAD^+ $NADH^+$			3α,7α,12α-Trihydroxycholestan-26-al-5β-Oxidoreduktase	1.1.1.46	Ox	
						
$CoA-SH$, ATP AMP , PP_i		M ₆	Cholal-CoA-Ligase	6.2.1.7	Lig	
						
FAD $FADH_2$			Oxidoreduktase (Acyl-Coenzym A-Dehydrogenase-Familie)	1.1.2.2	Ox	
						
H_2O			Hydro-lyase	4.2.1.1	Ly	
						
NAD^+ $NADH^+$			Oxidoreduktase	1.1.1.1	Ox	
						
$CoA-SH$ $Propionyl-CoA$			Propionyl-CoA C-Acyltransferase	1.1.1.15	Tr	Galaktose-2-ase
						
AMP , PP_i $CoA-SH$, ATP		M ₆	Cholal-CoA-Ligase	6.2.1.7	Lig	
						
?						
						

39.4 Aus Choloyl-CoA werden Taurocholol und Glycocholol

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p style="text-align: right;">Choloyl-CoA</p>							
 <p style="text-align: center;">Taurin CoA-SH</p>				Gallensäure-CoA:Aminosäure-N-Acyltransferase	2.3.1.65	Tr	Familiäre Hypercholanämie
 <p style="text-align: right;">Taurocholol</p>							

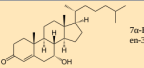
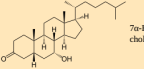
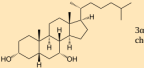
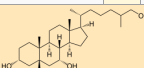
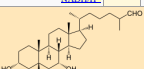
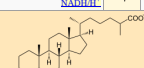
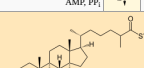
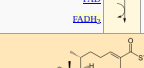
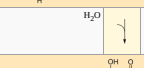
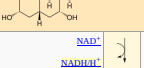
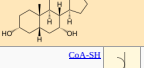
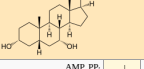
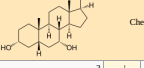
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p style="text-align: right;">Choloyl-CoA</p>							
 <p style="text-align: center;">Glycin CoA-SH</p>				Gallensäure-CoA:Aminosäure-N-Acyltransferase	2.3.1.65	Tr	Familiäre Hypercholanämie
 <p style="text-align: right;">Glycocholol</p>							

Zusammenfassung: Zuerst wird das Vierer-Ring-System Cholesterin mit insgesamt drei Hydroxyl-Gruppen versehen und die Doppelbindung wird entfernt. Danach wird das Ende der Seitenkette oxidiert, klassisch vom Alkan- zum Alkohol-, über einen Aldehyd- zum

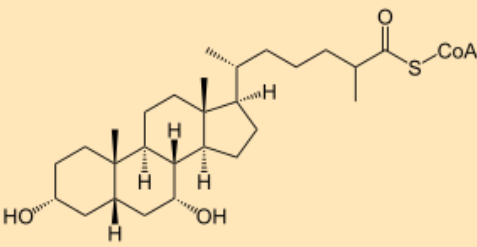

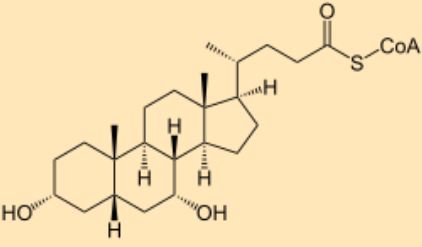
Carbonsäure-Rest. Die gebildete Carboxyl-Gruppe kann nun unter ATP-Verbrauch mit Coenzym A aktiviert werden. Nun wird die Seitenkette um drei C-Atome (inklusive der Methyl-Gruppe) gekürzt nach dem Muster der β -Oxidation². Die Seitenkette des entstandenen Choloyl-CoA wird nun mit Taurin (Taurocholat) oder Glycin (Glycocholat) über eine Säureamid-Bindung verbunden oder das Coenzym A wird einfach abgespalten (die Auflösung der energiereichen Thioester-Bindung wird zur Bildung eines ATPs genutzt) und es entsteht Cholat.

² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren#%CE%B2-Oxidation

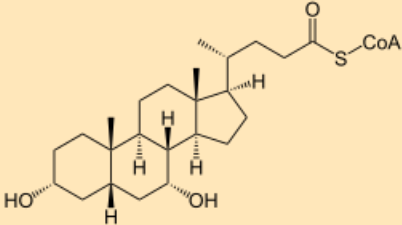
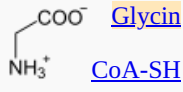

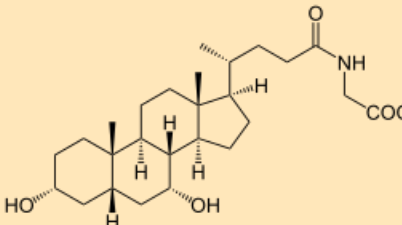
39.5 Biosynthese von Chenodeoxyglycocholat

Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkt.
						
$\xrightarrow[\text{NADP}^+]{\text{NADPHH}^+}$			3-oxo-5β-steroid-4-Dehydrogenase	1.1.99.6		Ox
						
$\xrightarrow[\text{NAD}^+]{\text{NADPHH}^+}$			Cholest-5-en-3β,7α-diol-5β-Dehydrogenase	1.1.1.98		Ox
						
$\xrightarrow[\text{H}_2\text{O, NADP}^+]{\text{O}_2, \text{NADPHH}^+}$		Häm-Thioal	Cholestantriol-26-Monooxygenase	1.14.13.15		Ox, c1x
						
$\xrightarrow[\text{NADH}^+]{\text{NAD}^+}$		Zn/ Fe	Alkohol-Dehydrogenase (NAD ⁺)	1.1.1.1		Ox
						
$\xrightarrow[\text{NADH}^+]{\text{H}_2\text{O, NAD}^+}$			Aldehyddehydrogenase (NAD ⁺)	1.2.1.3		Ox, d1x , d15
						
$\xrightarrow[\text{AMP, PP}_i]{\text{CoA-SH, ATP}}$		Mt	Cholat-CoA-Ligase	6.2.1.7		Lig
						
$\xrightarrow[\text{FADH}_2]{\text{FAD}}$			Oxidoreduktase (Acyl-Coenzym A-Dehydrogenase-Familie)	1.1.99.		Ox
						
$\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{H}_2\text{O}}$			Hydro-lyase	4.2.1.		Ly
						
$\xrightarrow[\text{NADH}^+]{\text{NAD}^+}$			Oxidoreduktase	1.1.1.		Ox
						
$\xrightarrow[\text{Propionyl-CoA}]{\text{CoA-SH}}$			Acetyl-CoA-C-Acyltransferase (β-Ketothioase)	2.3.1.16		Tr, f1x , f15
						
$\xrightarrow[\text{AMP, PP}_i]{\text{CoA-SH, ATP}}$		Mt	Cholat-CoA-Ligase	6.2.1.7		Lig
						
$\xrightarrow{?}$						
						

**39.6 Eine Abkürzung: Vom
3 α ,7 α -Dihydroxy-5 β -cholestanoyl-CoA direkt zum
Chenodeoxycholoyl-CoA**

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>3α,7α- Dihydroxy-5β- cholestanoyl- CoA</p>						
	<p>CoA-SH</p> <p>Propionyl-CoA</p> 			Acetyl-CoA-C- Acyltransferase (β - Ketothiolase)	2.3.1.16	Tr	TFP- Def.
	 <p>Chenodeoxycholoyl- CoA</p>						

39.7 Aus Chenodeoxycholoyl-CoA wird Chenodeoxyglycochololat

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
							
				Gallensäure-CoA:Aminosäure-N-Acyltransferase	2.3.1.65	Tr	Familiäre Hypercholanämie
							

Die Biosynthese von Chenodeoxyglycochololat verhält sich analog zur Biosynthese von Glycochololat (s.o.), es fehlt nur die anfängliche Hydroxylierung in der 12 α -Position.

39.8 Aufgaben der Gallensäuren

Gallensäuren werden in der Leber gebildet und aus dem Pfortaderkreislauf resorbiert. In die Galle gelangen sie durch aktive Sekretion.

Als Emulgatoren unterstützen die amphiphilen Gallensäuren im Darm die Fettverdauung durch Lösung der Fette im wässrigen Milieu. Dadurch erhöht sich die Angriffsfläche für die Lipasen. Im Ileum werden 98 % der Gallensalze zurückresorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Von einer funktionierenden Fettresorption hängt auch die Resorption der fettlöslichen Vitamine A, E, D, K (Merke: EDEKA) ab.

In der Galle wirken die Gallensäuren ebenfalls als Lösungsvermittler und zwar für das lipophile Cholesterin. Zusammen mit Phospholipiden wirken sie dort der Entstehung von (Cholesterin-)Gallensteinen entgegen.

39.9 Weblinks

- KEGG: Bile acid biosynthesis - Homo sapiens (human)³

³ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00120

40 Steroidhormon-Stoffwechsel

40.1 Allgemeines

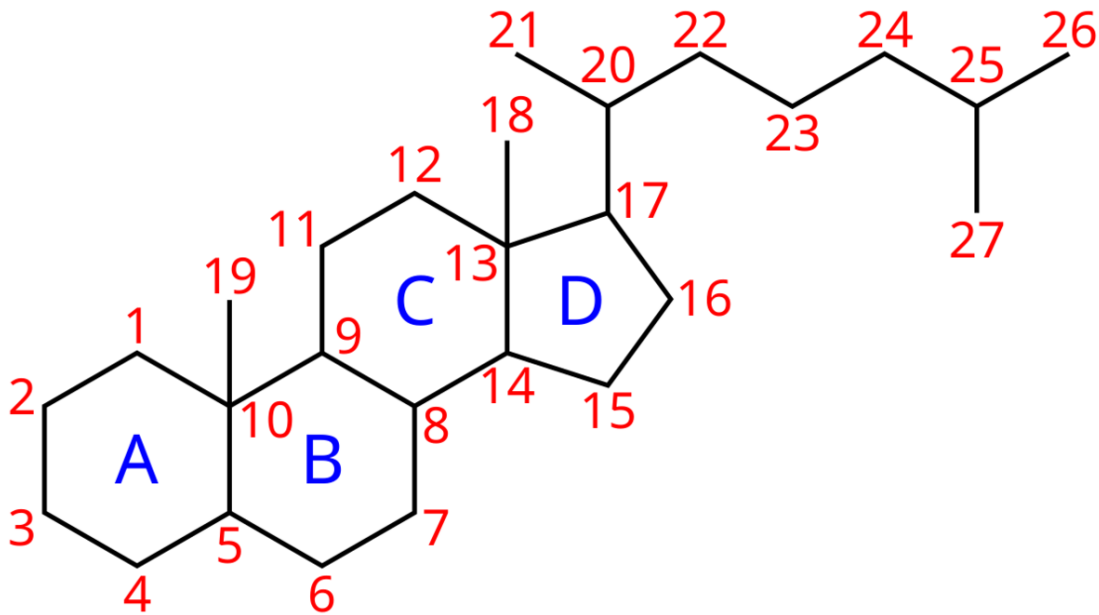


Abb. 807 Nomenklatur der Ringe und C-Atome.

Die lipophilen Steroidhormone werden überwiegend in der Nebennierenrinde und den Gonaden aus Cholesterol¹ (Cholesterin) gebildet. Die Synthese erfolgt zeitgleich zur Stimulation, da die Speicherkapazitäten gering sind. Metabolisiert werden sie größtenteils in der Leber über Enzyme der Cytochrom-P₄₅₀-Familie², z.T. auch in anderen Organen (Umwandlung von Androgenen in Östrogene im Fettgewebe durch eine Aromatase). Wie an den EC-Nummern zu sehen ist handelt es sich dabei größtenteils um Oxidoreduktase-Reaktionen (Hydroxylase-Reaktionen) am Steroidgerüst. Ausgeschieden werden sie vorwiegend als Glucuronide³ über die Leber.

Hinweis: Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Auswirkungen der verschiedenen Enzymdefekte wurden die entsprechenden Enzyme in den folgenden Tabellen farblich unterlegt. Die Darstellung ist auf das Wesentliche reduziert, weitere Stoffwechselschritte und Metabolite findet man bei KEGG (siehe Weblinks).

- 1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese
- 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biotransformation#Redoxreaktionen
- 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Urons%C3%A4uren-Stoffwechsel

40.2 Biosynthese von Pregnenolon, Progesteron und 11 β -Hydroxyprogesteron aus Cholesterol

Cholesterol⁴

⇓ 1.14.15.6⁵

20 α -OH-Cholesterol/
22 β -OH-Cholesterol

⇓ 1.14.15.6⁶

20 α ,22 β -Dihydroxy-
cholesterol

⇓ 1.14.15.6⁷

Pregnenolon

⇓ ↑ 1.1.1.145⁸ /
5.3.3.1

Progesteron

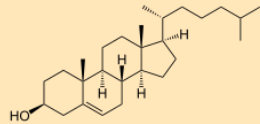

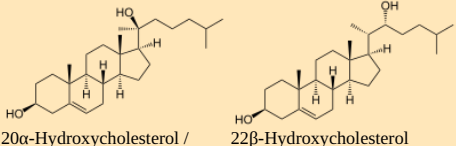

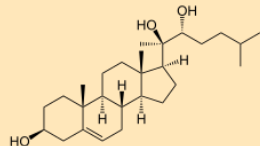

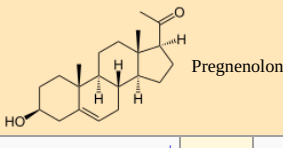


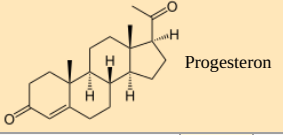

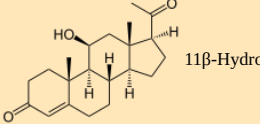
⇓ 1.14.15.4⁹

11 β -OH-Progesteron

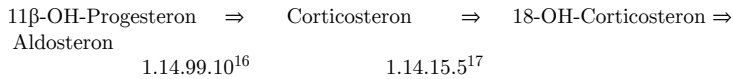
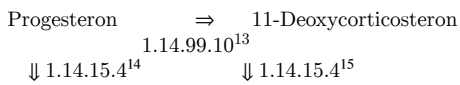
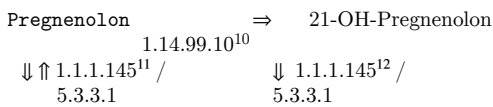
Reaktionen

-
- 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese
5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:1
6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:1
7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:1
8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:2
9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:4

Biosynthese von Pregnenolon, Progesteron und 11 β -Hydroxyprogesteron aus Cholesterol

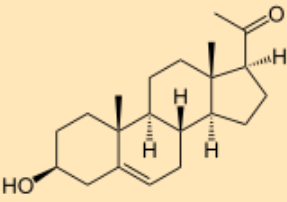

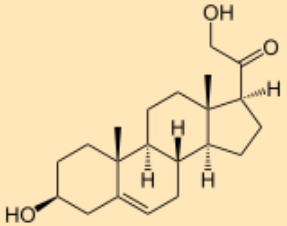
Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 Cholesterol (Cholesterin)						
O_2 , NADPH/H⁺ H_2O , NADP⁺		Häm-Thiolat	Cholesterol-Monooxygenase (side-chain-cleaving) Cholesterol-20-22-Desmolase	1.14.15.6	Ox	(AGS I durch STAR-Def.)
 20 α -Hydroxycholesterol / 22 β -Hydroxycholesterol						
O_2 , NADPH/H⁺ H_2O , NADP⁺		Häm-Thiolat	Cholesterol-Monooxygenase (side-chain-cleaving) Cholesterol-20-22-Desmolase	1.14.15.6	Ox	(AGS I durch STAR-Def.)
 20 α ,22 β -Dihydroxycholesterol						
Ox. Ferredoxin Red. Ferredoxin, 4-Methylpentanal		Häm-Thiolat	Cholesterol-Monooxygenase (side-chain-cleaving) Cholesterol-20-22-Desmolase	1.14.15.6	Ox	(AGS I durch STAR-Def.)
 Pregnenolon						
NAD⁺ NADH/H⁺			3 β -Hydroxy- δ^5 -Steroid-Dehydrogenase	1.1.1.145	Ox	AGS II
			Steroid- δ^6 -Isomerase	5.3.3.1	Iso	
 Progesteron						
O_2 , Red. Ferredoxin H_2O , Ox. Ferredoxin		Häm-Thiolat	Steroid-11 β -Monooxygenase (Steroid-11 β -Hydroxylase)	1.14.15.4	Ox	AGS IV
 11 β -Hydroxyprogesteron						

40.3 Biosynthese der Mineralokortikoide

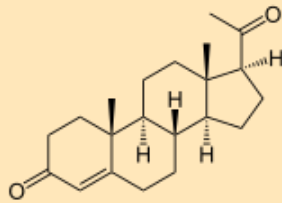

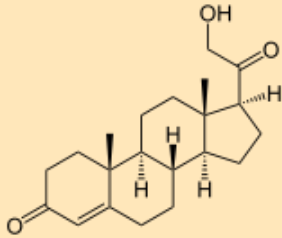


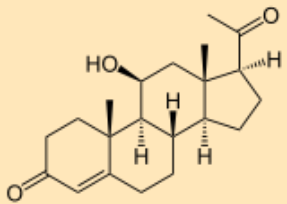

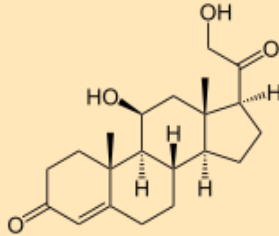
Reaktionen

2. Spalte (waagrecht)

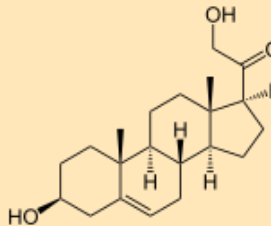


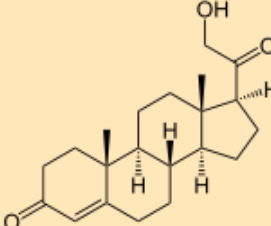

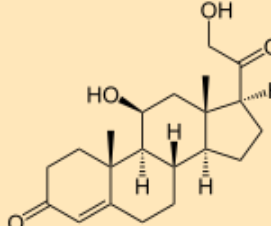
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Pregnenolon					
O ₂ , Red. Akz. H ₂ O, Ox. Akz.			Häm- Thiolat	Steroid-21- Monooxygenase (Steroid-21- Hydroxylase)	1.14.99.10	Ox	AGS III
		21- Hydroxypregnenolon					

- 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:3
- 11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:2
- 12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:2
- 13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:3
- 14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:4
- 15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:4
- 16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:3
- 17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:6

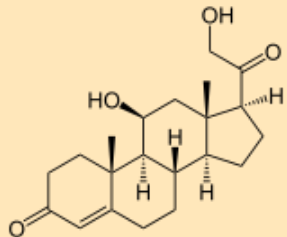

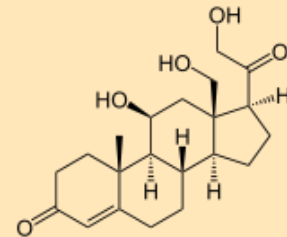

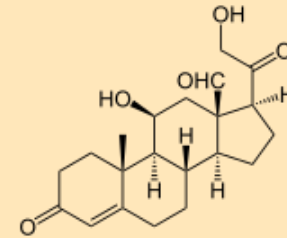
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Progesteron					
O ₂ , Red. Akz. H ₂ O, Ox. Akz.			Häm- Thiolat	Steroid-21- Monooxygenase (Steroid-21- Hydroxylase)	1.14.99.10	Ox	AGS III
		11- Deoxycorticosteron					

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		11β- Hydroxyprogesteron					
O ₂ , Red. Akz. H ₂ O, Ox. Akz.			Häm- Thiolat	Steroid-21- Monooxygenase (Steroid-21- Hydroxylase)	1.14.99.10	Ox	AGS III
		Corticosteron					

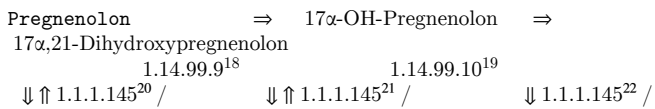
3. Spalte (senkrecht)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 21-Hydroxypregnenolon						
	NAD(P)^+ NAD(P)H/H^+			3 β -Hydroxy- δ 5-Steroid-Dehydrogenase	1.1.1.145	Ox	AGS II
				Steroid- δ -Isomerase	5.3.3.1	Iso	
	 11-Deoxycorticosteron						
	O_2 , Red. Ferredoxin H_2O , Ox. Ferredoxin		Häm-Thiolat	Steroid-11 β -Monooxygenase (Steroid-11 β -Hydroxylase)	1.14.15.4	Ox	AGS IV
	 Corticosteron						

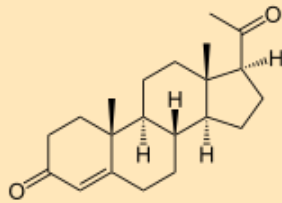

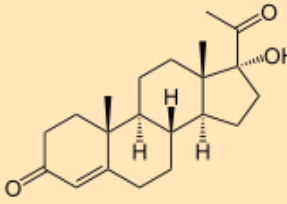
4. Spalte (waagrecht)

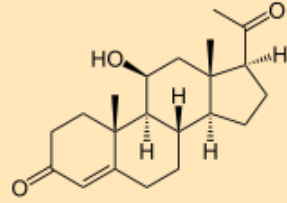

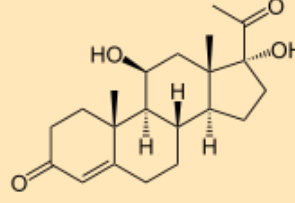
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
							
	O ₂ , Red. Ferredoxin H ₂ O, Ox. Ferredoxin		Häm- Thiolat	Corticosteron-18- Monooxygenase (Corticosteron-18- Hydroxylase)	1.14.15.5	Ox	Aldosteron- Def. I, Typ II
							
	Ox. Akzeptor (?) Red. Akzeptor (?)			?			
							

40.4 Biosynthese der Glukokortikoide

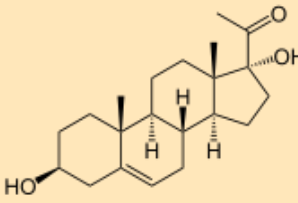


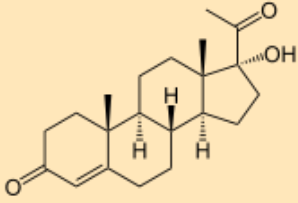

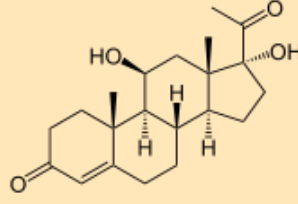


- 18 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:5
 19 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:3
 20 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:2
 21 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:2
 22 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:2

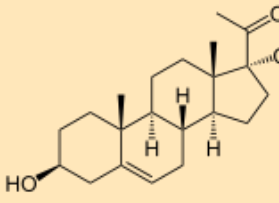

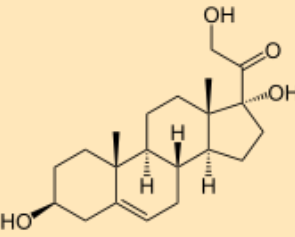
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>Progesteron</p>							
O ₂ , Red. Akz.			Häm-Thiolat	Steroid-17 α -Monooxygenase (Steroid-17 α -Hydroxylase)	1.14.99.9	Ox	AGS V
H ₂ O, Ox. Akz.							
 <p>17α-Hydroxyprogesteron</p>							

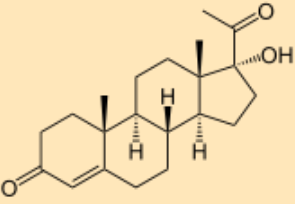

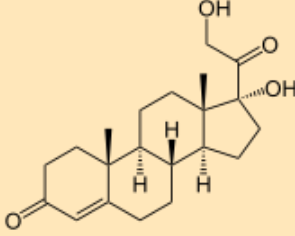
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>11β-Hydroxyprogesteron</p>							
O ₂ , Red. Akz.			Häm-Thiolat	Steroid-17 α -Monooxygenase (Steroid-17 α -Hydroxylase)	1.14.99.9	Ox	AGS V
H ₂ O, Ox. Akz.							
 <p>21-Deoxycortisol</p>							

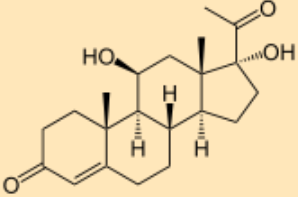

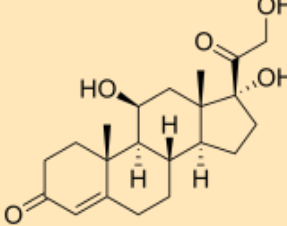
3. Spalte (senkrecht)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.	
	 <p>17α-Hydroxypregnenolon</p>							
	NAD(P)^+ NAD(P)H/H^+		NAD(P)^+ NAD(P)H/H^+		3β-Hydroxy-δ5-Steroid-Dehydrogenase	1.1.1.145	Ox	AGS II
					Steroid-δ-Isomerase	5.3.3.1	Iso	
	 <p>17α-Hydroxyprogesteron</p>							
	$\text{O}_2, \text{NADPH/H}^+$ $\text{H}_2\text{O}, \text{NADP}^+$		Häm-Thiolat	Steroid-11β-Monooxygenase (Steroid-11β-Hydroxylase)	1.14.15.4	Ox	AGS IV	
	 <p>21-Deoxycortisol</p>							

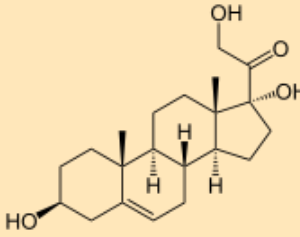


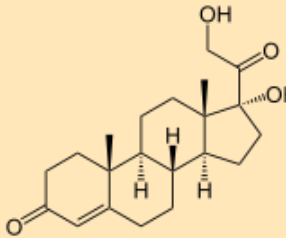

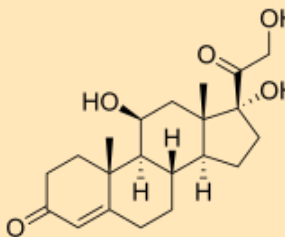
4. Spalte (waagrecht)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>17α-Hydroxypregnenolon</p>							
$O_2, NADPH/H^+$ $H_2O, NADP^+$			Häm-Thiolat	Steroid-21-Monooxygenase (Steroid-21-Hydroxylase)	1.14.99.10	Ox	AGS III
 <p>17α,21-Dihydroxypregnenolon</p>							

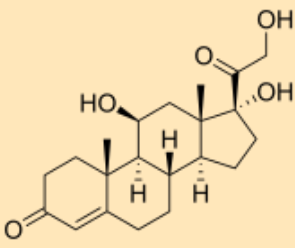

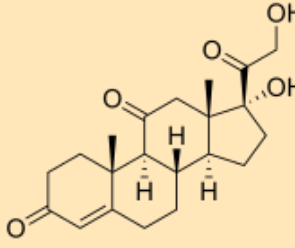
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>17α-Hydroxyprogesteron</p>							
$O_2, \text{Red. Akz.}$ $H_2O, \text{Ox. Akz.}$			Häm-Thiolat	Steroid-21-Monooxygenase (Steroid-21-Hydroxylase)	1.14.99.10	Ox	AGS III
 <p>11-Deoxycortisol</p>							

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>21-Deoxycortisol</p>						
<p>O₂, Red. Akz. H₂O, Ox. Akz.</p> 			Häm-Thiolat	Steroid-21-Monooxygenase (Steroid-21-Hydroxylase)	1.14.99.10	Ox	AGS III
	 <p>Cortisol</p>						

5. Spalte (senkrecht)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 17 α ,21-Dihydroxypregnenolon							
	NAD(P)^+ NAD(P)H/H^+			3 β -Hydroxy- δ 5-Steroid-Dehydrogenase	1.1.1.145	Ox	AGS II
				Steroid- δ -Isomerase	5.3.3.1	Iso	
 11-Deoxycortisol							
	O ₂ , Red. Ferredoxin H ₂ O, Ox. Ferredoxin		Häm-Thiolat	Steroid-11 β -Monooxygenase (Steroid-11 β -Hydroxylase)	1.14.15.4	Ox	AGS IV
 Cortisol							

6. Spalte (waagrecht)

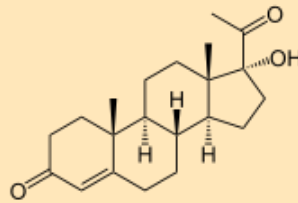
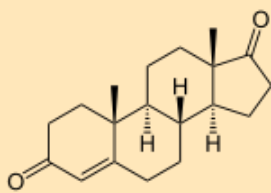
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Cortisol					
NADP ⁺ NADPH/H ⁺				11β-OH-Steroid-Dehydrogenase	1.1.1.146	Ox	Apparent mineralocorticoid excess (AME) , Typ I , Typ II
		Cortison					

40.5 Biosynthese der Androgene und Östrogene

Pregnenolon ⇒ 17α-OH-Pregnenolon ⇒ Dehydroepiandro- ⇒
 Androstendiol steron (DHEA)
 $\downarrow \uparrow$ [1.1.1.145](#)^{32/} $\downarrow \uparrow$ [1.1.1.145](#)^{33/} [1.1.1.145](#)^{34/} \downarrow [1.1.1.145](#)^{35/}
 5.3.3.1 5.3.3.1 5.3.3.1 5.3.3.1
 5.3.3.1

Progesteron ⇒ 17α-OH-Progesteron ⇒ Androstendion ⇒
 Testosteron ⇒ 5α-DHT steron (DHEA)
 \downarrow [1.1.1.145](#)^{36/} [1.1.1.145](#)^{37/} [1.1.1.145](#)^{38/}
 1.3.99.5³⁷

31 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:5
 32 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:2
 33 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:2
 34 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:2
 35 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:2
 36 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:5
 37 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel#Anker:11

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	17α-Hydroxyprogesteron						
	↓ <u>Acetaldehyd</u>			17-α-Hydroxyprogesteron-Aldolase	4.1.2.30	Ly	
	Androstendion						

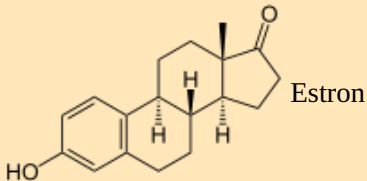

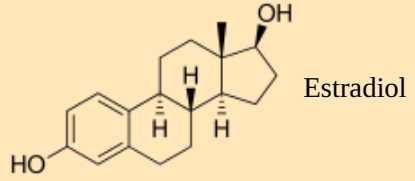
5. Spalte (senkrecht)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	<p>Dehydroepiandrosteron (DHEA)</p>						
	NAD(P)^+ NAD(P)H/H^+			3 β -Hydroxy- δ 5-Steroid-Dehydrogenase	1.1.1.145	Ox	AGS II
				Steroid- δ -Isomerase	5.3.3.1	Iso	
	<p>Androstendion</p>						
	$\text{O}_2, \text{NADPH/H}^+$ $\text{H}_2\text{O}, \text{NADP}^+$		Häm-Thiolat	Unspez. Monooxygenase (CYP19A1, Aromatase)	1.14.14.1	Ox	Aromatase-Def.
	<p>19-Hydroxyandrostendion</p>						
	$\text{O}_2, \text{NADPH/H}^+$ $2 \text{H}_2\text{O}, \text{NADP}^+$?			
	<p>19-Oxoandrostendion</p>						
	$\text{O}_2, \text{NADPH/H}^+$ Formiat , H_2O , NADP^+			?			
	<p>Estron</p>						

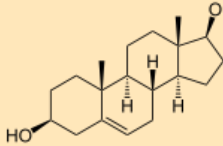


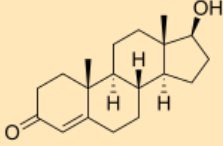

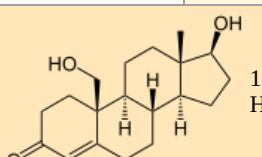

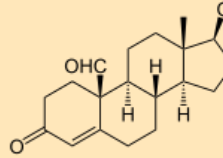

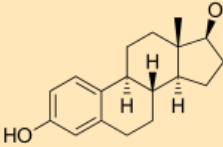
6. Spalte (waagrecht)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Dehydroepiandrosteron (DHEA)						
	NAD(P)H/H^+ NAD(P)^+			3(oder 17) β -OH-Steroid-Dehydrogenase (?)	1.1.1.51	Ox	
	Androstendiol						

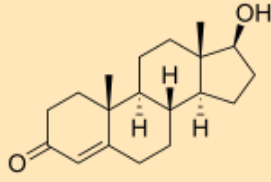

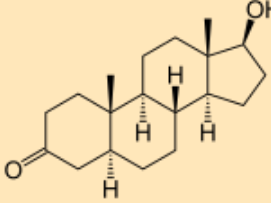
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Androstendion						
	NAD(P)H/H^+ NAD(P)^+			3(oder 17) β -OH-Steroid-Dehydrogenase (?)	1.1.1.51	Ox	
				Estradiol-17 β -Dehydrogenase (17 β -OH-Steroid-Dehydrogenase)	1.1.1.62	Ox	Männl. Pseudohermaphroditismus
	Testosteron						

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
							
NAD(P)H/H^+ NAD(P)^+				3(oder 17) β -OH-Steroid-Dehydrogenase (?)	1.1.1.51	Ox	
				Estradiol-17 β -Dehydrogenase (17 β -OH-Steroid-Dehydrogenase)	1.1.1.62	Ox	Männl. Pseudohermaphroditismus
							

7. Spalte (senkrecht)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Androstendiol					
	NAD(P)^+ NAD(P)H/H^+		NAD(P)^+ NAD(P)H/H^+		3 β -Hydroxy- δ 5-Steroid-Dehydrogenase	1.1.1.145	Ox AGS II
					Steroid- δ -Isomerase	5.3.3.1	Iso
		Testosteron					
	$\text{O}_2, \text{NADPH/H}^+$ $\text{H}_2\text{O}, \text{NADP}^+$		Häm-Thiolat	Unspez. Monooxygenase (CYP19A1, Aromatase)	1.14.14.1	Ox	Aromatase-Def.
		19-Hydroxytestosteron					
	$\text{O}_2, \text{NADPH/H}^+$ (?) $2 \text{H}_2\text{O}, \text{NADP}^+$ (?)			?			
		19-Oxotestosteron					
	$\text{O}_2, \text{NADPH/H}^+$ (?) Formiat , H_2O , NADP^+ (?)			?			
		Estradiol					

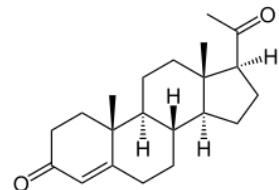
8. Spalte (waagrecht)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Testosteron						
Red. Akz. Ox. Akz.				Steroid-5α-Reduktase	1.3.99.5	Ox	Männl. Pseudo-hermaphroditismus
	 5α-Dihydrotestosteron (Androstanolon)						

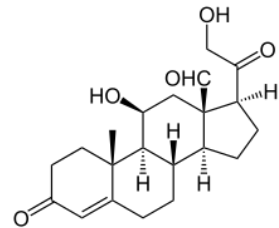
40.6 Enzyme

Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
Häm-Thiolat	Cholesterol-Monooxygenase (side-chain-cleaving) Cholesterol-20-22-Desmolase	1.14.15.6	Ox	(AGS I durch STAR -Def.)
	3 β -OH- δ 5-Steroid-Dehydrogenase (3 β -OH-Steroid-Dehydrogenase)	1.1.1.145	Ox	AGS II
	Steroid- δ -Isomerase	5.3.3.1	Iso	
Häm-Thiolat	Steroid-11 β -Monooxygenase (Steroid-11 β -Hydroxylase)	1.14.15.4	Ox	AGS IV
Häm-Thiolat	Steroid-21-Monooxygenase (Steroid-21-Hydroxylase)	1.14.99.10	Ox	AGS III
Häm-Thiolat	Corticosteron-18-Monooxygenase (Corticosteron-18-Hydroxylase)	1.14.15.5	Ox	Aldosteron-Def. I, Typ II
Häm-Thiolat	Steroid-17 α -Monooxygenase (Steroid-17 α -Hydroxylase)	1.14.99.9	Ox	AGS V
	11 β -OH-Steroid-Dehydrogenase	1.1.1.146	Ox	Apparent mineralocorticoid excess (AME) Typ I, Typ II
	17 α -OH-Progesteron-Aldolase	4.1.2.30	Ly	
	3(oder 17) β -OH-Steroid-Dehydrogenase	1.1.1.51	Ox	
Häm-Thiolat	Unspez. Monooxygenase	1.14.14.1	Ox	
	Estradiol-17 β -Dehydrogenase (17 β -OH-Steroid-Dehydrogenase)	1.1.1.62	Ox	
	Steroid-5 α -Reduktase	1.3.99.5	Ox	Männl. Pseudohermaphroditismus

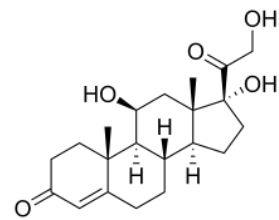
40.7 Eigenschaften der Hormone



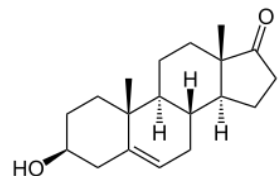
Progesteron.



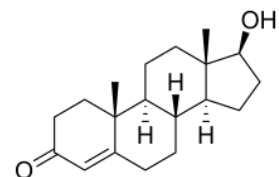
Aldosteron.



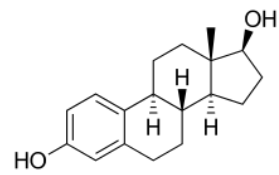
Cortisol.



Dehydroepiandrosteron (DHEA), eine wichtige Vorstufe der Androgene und Östrogene.



Testosteron.



Estradiol.

Progesteron

Bildungsorte: Corpus luteum, Plazenta

Stimulatoren: LH

Biologische Funktionen: Progesteron (synthetisch: Gestagen) ist das dominierende Hormon der 2. Zyklushälfte und das schwangerschaftserhaltende Hormon. Hemmung der Estradiolrezeptoren -> Hemmung der LH-Sekretion -> Hemmung der Ovulation. Erhöhung der Viskosität des Zervikalschleims. Erhöhung der Körpertemperatur. Antimineralkortikoid. katabol.

Mineralokortikoide (Aldosteron)

Bildungsorte: Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet.

Stimulatoren: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Biologische Funktionen: Aldosteron fördert die Natrium- und Wasserrückresorption (Zunahme des EZV) durch vermehrte Biosynthese von Natriumkanalproteinen, die bes. im spät-distalen Tubulus der Niere in die luminal Membran eingebaut werden. Sekundär erhöhte Kaliumausscheidung.

Pathobiochemie:

- Hyperaldosteronismus (CONN-Syndrom): Natriumretention, Hypertension, Ödeme, Hypokaliämie
- Hypoaldosteronismus: Salzverlust (d.h. Natriumverlust), Exsikkose, Hypotension, Hyperkaliämie.
- Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus ADDISON). Ät.: primär (NNR-Schädigung z.B. autoimmunologisch, Tumor), sekundär (Hypophyseninsuffizienz). Pg.: Cortisol- und Aldosteronmangel. Klinik: Bräunliche Hyperpigmentierung, Schwächegefühl, Ermüdbarkeit, Hypotonie, Libidoverlust, gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhoe. Kompl.: In Stresssituationen lebensbedrohliche ADDISON-Krise mit Koma, Blutdruckabfall, Dehydratation, Hypoglykämie, Pseudoperitonitis.

Glukokortikoide (Cortisol, Cortison u.a.)

Bildungsorte: Zona fasciculata der Nebennierenrinde

Stimulatoren: ACTH

Biologische Funktionen: Glukokortikoide wirken entzündungshemmend und immunsuppressiv. Mineralokortikoide Restwirkung! Katabol: Proteinsynthese↓, Proteolyse↑, Glykogenolyse↑, Gluconeogenese↑, Glykolyse↓, Lipolyse↑. Hemmung der Kalziumaufnahme im Darm, Kalzium-Mobilisation aus dem Knochen, vermehrte Kalziumausscheidung über die Niere -> Osteoporose.

Pathobiochemie:

- Hypercortisolismus (CUSHING-Syndrom): Klinik: Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Striae distensae, Hypertonie, Hypokaliämie, diabetogene Stoffwechsellage, Fettleber, Osteoporose, Infektneigung (opportunistische Infektionen), Hautatrophie.

- Hypocortisolismus, Kortikoidentzugssyndrom
- Nebennierenrindeninsuffizienz (s.o.)

Androgene (Testosteron, Androsteron, Androstendion, Dehydroepiandrosteron (DHEA), Dihydrotestosteron (DHT))

Bildungsorte: Zona reticularis der Nebennierenrinde, Testes (LEYDIG-Zellen)

Stimulatoren: LH

Biologische Funktionen: Embryonale männliche Differenzierung des äußeren (DHT) und inneren (Testosteron) Genitale, Virilisierung, verstärkte Talgproduktion, verstärkte Blutbildung (Testosteron), Alopezie (DHT), anabol, Prostata-Wachstum (DHT).

Östrogene (Estron, Estradiol u.a.)

Bildungsorte: Ovar (reifender Follikel), Fettgewebe

Stimulatoren: FSH

Biologische Funktionen: Ausbildung der primären und sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale. Östrogen ist das dominierende Hormon der 1. Zyklushälfte. Es senkt die Viskosität des Zervikalschleims (erhöhte Spinnbarkeit, Farnkrautphänomen), hat eine mineralkortikoide Restwirkung, fördert die hepatische Proteinbiosynthese (HDL, Gerinnungsfaktoren, Hormontransportproteine), hemmt den Knochenabbau und fördert die Pigmentierung der Haut.

40.8 Pathobiochemie der Enzymdefekte

Erkrankung	Enzymdefekt	Epidemiologie	Folgen/Klinik
AGS I	STAR (20-22-Desmolase)		Aut.-rez., 20,22-Desmolase-Def., schwerste Form des AGS: Androgenmangel - m: Feminisierung, Aldosteronmangel - Salzverlust-Syndrom.
AGS II	3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase	sehr selten	Störung der Biosynthese von Aldosteron, Kortisol und Sexualsteroiden. w: keine Virilisierung, m: Hypospadie, evtl. männl. Pseudohermaphroditismus. Aldosteronmangel - Salzverlust. Labor: DHEA und DHEA-Sulfat erhöht, bei normalem Testosteron- und Androstendion-Spiegel. Erhöhtes 17 α -Hydroxypregnenolon (evtl. erst nach ACTH-Test), erhöhter 17-OH-Pregnenolon/ 17-OH-Progesteron-Quotient (evtl. erst nach ACTH-Test).
AGS III	21-Hydroxylase	Häufigste Form (95%), ~ 1:10.000 (Heterozygotenfrequenz 1:40)	Aut.-rez., Störung der Aldosteron- und Kortisolsynthese mit ACTH-Anstieg und Akkumulation der Vorstufen - Androgenexzess - Virilisierung, Hodentumoren beim Erwachsenen, Kleinwuchs durch vorzeitigen Schluss der Epiphysenfugen. Aldosteronmangel - Salzverlust. Hypertension. Gynäkomastie beim Erwachsenen. Labor: Im Blut sind 17 α -Hydroxyprogesteron und 21-Desoxycortisol erhöht (evtl. erst nach ACTH-Test). Im Harn ist Pregnantriol, eine Metabolit des 17 α -Hydroxyprogesteron, erhöht.
AGS IV	11 β -Hydroxylase	~ 1:100.000	Störung der Aldosteron- und Kortisolsynthese mit ACTH-Anstieg und Akkumulation der Vorstufen - Androgenexzess - Virilisierung, Akkumulation des mineralokortikoid wirkenden 11-Desoxycorticosteron - Hochdruck. Labor: 11-Desoxycorticosteron und 11-Desoxycortisol sind erhöht (evtl. erst nach ACTH-Test). 17 α -Hydroxyprogesteron ist ebenfalls erhöht (DD: 21-Hydroxylase-Mangel). Die Metabolite der ersigenannten, Tetrahydro-Desoxycorticosteron und Tetrahydro-11-Desoxycortisol, sind im Harn erhöht.
AGS V	17 α -Hydroxylase		Aut.-rez., Die Biosynthese von Glukokortiko- und Sexualsteroiden ist gestört - erhöhtes ACTH, FSH und LH. Hohe Corticosteron- und Deoxycorticosteron-Spiegel - Hypertension, hypokaliämische Alkalose. Aldosteron kann erhöht oder vermindert sein. Fehlende Sexualsteroidbiosynthese - Primäre Amenorrhoe, männl. Pseudohermaphroditismus. Gynäkomastie. Labor: ACTH und FSH erhöht.
Aldosteron-Def. I	18-Hydroxylase		Aut.-rez., Hypoaldosteronismus (Hypotension, Hyponatriämie, Hyperkaliämie).
Aldosteron-Def. II	11,18-Hydroxylase		Aut.-rez., Hypoaldosteronismus
Apparent mineralocorticoid excess (AME I)	11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase		Pseudohyperaldosteronismus (Hypertension, Hypokaliämie, aber niedrige Renin- und Aldosteronspiegel) durch Akkumulation von Kortisonvorstufen mit mineralokortikoider Restwirkung (?).
Apparent mineralocorticoid excess (AME II)	11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase		Pseudohyperaldosteronismus
Männl. Pseudohermaphroditismus	Testosteron-17 β -Dehydrogenase		Aut.-rez., Störung der Testosteronbiosynthese aus Androstenedion in den fetalen Testes - Männl. Pseudohermaphroditismus (weibl. aussehende Genitalien bei Geburt), Leistenhoden. Normale Virilisierung in der Pubertät (sekundäre Resitution der Testosteronbiosynthese), Gynäkomastie, Infertilität, Schilddrüsenunterfunktion.
Männl. Pseudohermaphroditismus (Pseudovaginale perineoskrotale Hypospadie)	5 α -Reduktase		Der Enzymdefekt führt zu einem Mangel an 5 α -Dihydrotestosteron (5 α -DHT). 5 α -DHT ist für die embryonale Differenzierung des Urogenitalsinus zum äußeren männlichen Genitale notwendig. In der Folge kommt es zu einer schweren skrotalen oder perinealen Hypospadie, pseudovaginalen Einbuchtung und Kryptorchismus.

Beim **Adrenogenitalen Syndrom** (AGS, (congenitale) adrenale Hyperplasie (CAH)) werden klinisch 4 Formen unterschieden: salt-wasting (SW), simple virilizing (SV), nonclassic (NC) late-onset (also called attenuated and acquired), and cryptic. Die Symptome richten sich neben dem betroffenen Enzym nach dem Ausmaß der Enzymdefizienz (verschiedene Allele) und der Gegenregulation des Organismus. Die Stimulation der Nebennierenrinde durch - je nach Enzymdefekt - erhöhte Hypophysenhormon- (ACTH, FSH, LH) oder Renin-Spiegel führt zur Hyperplasie. Die vermehrt gebildeten Vorstufen fließen vermehrt in die funktionierenden Wege. Ein Salzverlust-Syndrom ist lebensbedrohlich. In Stresssituationen (Operationen, Infektionen) droht eine lebensbedrohliche ADISSON-Krise.

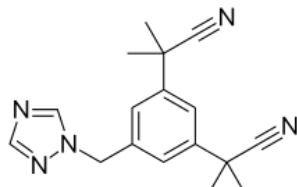
Die häufigste Form ist der 21-Hydroxylase-Mangel (AGS III). Hier kommt es zu einem Mangel an Aldosteron und Kortisol mit einem Überschuss an Sexualsteroiden.

40.9 Pharmakologie

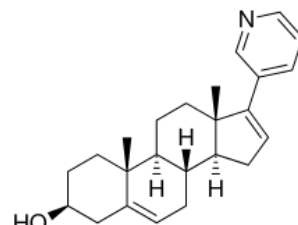
Die Beeinflussung von Steroidhormonrezeptoren und Steroidhormon-metabolisierenden Enzymen spielt eine große Rolle in der Pharmakologie.

Steroidhormone werden z.B. eingesetzt zur Substitution (Bsp.: Hydrokortison bei Nebenniereninsuffizienz), zur Immunsuppression (Glucokortikoide bei allergischen Reaktionen, Autoimmunerkrankungen und zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen in der Transplantationsmedizin) und zur Kontrazeption (Östrogene und Gestagene in der „Pille“).

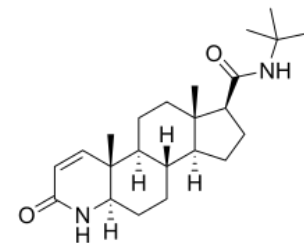
Das Wachstum Steroidhormon-abhängiger Tumoren lässt sich durch Rezeptorantagonisten (Bsp.: Tamoxifen bei Rezeptor-positivem Mammakarzinom) und Steroidhormonsynthesehemmer (Bsp.: Aromatase-Hemmer bei Rezeptor-positivem Mammakarzinom und Steroid-17 α -Hydroxylase-Hemmer beim Prostatakarzinom) hemmen. 5 α -Reduktase-Hemmer werden bei androgenetischem Haarausfall, bei benigner Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom eingesetzt.



Anastrozol, ein nicht-steroidaler Aromatase-Hemmer.



Abirateron, ein Steroid-17 α -Hydroxylase-Hemmer.



Finasterid, ein 5 α -Reduktase-Hemmer.

40.10 Weblinks

- KEGG: C21-Steroid hormone metabolism - Homo sapiens (human)⁴³
- KEGG: Androgen and estrogen metabolism - Homo sapiens (human)⁴⁴

43 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00140

44 <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00150.html>

- Laborlexikon - AGS⁴⁵
- med4you - Adrenogenitales-Syndrom (AGS)⁴⁶

45 <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/a/AGS.htm>

46 http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef3/lbef_adrenogenitales_syndrom_ags.htm

41 Nukleotid-Stoffwechsel

41.1 Eigenschaften und biologische Bedeutung

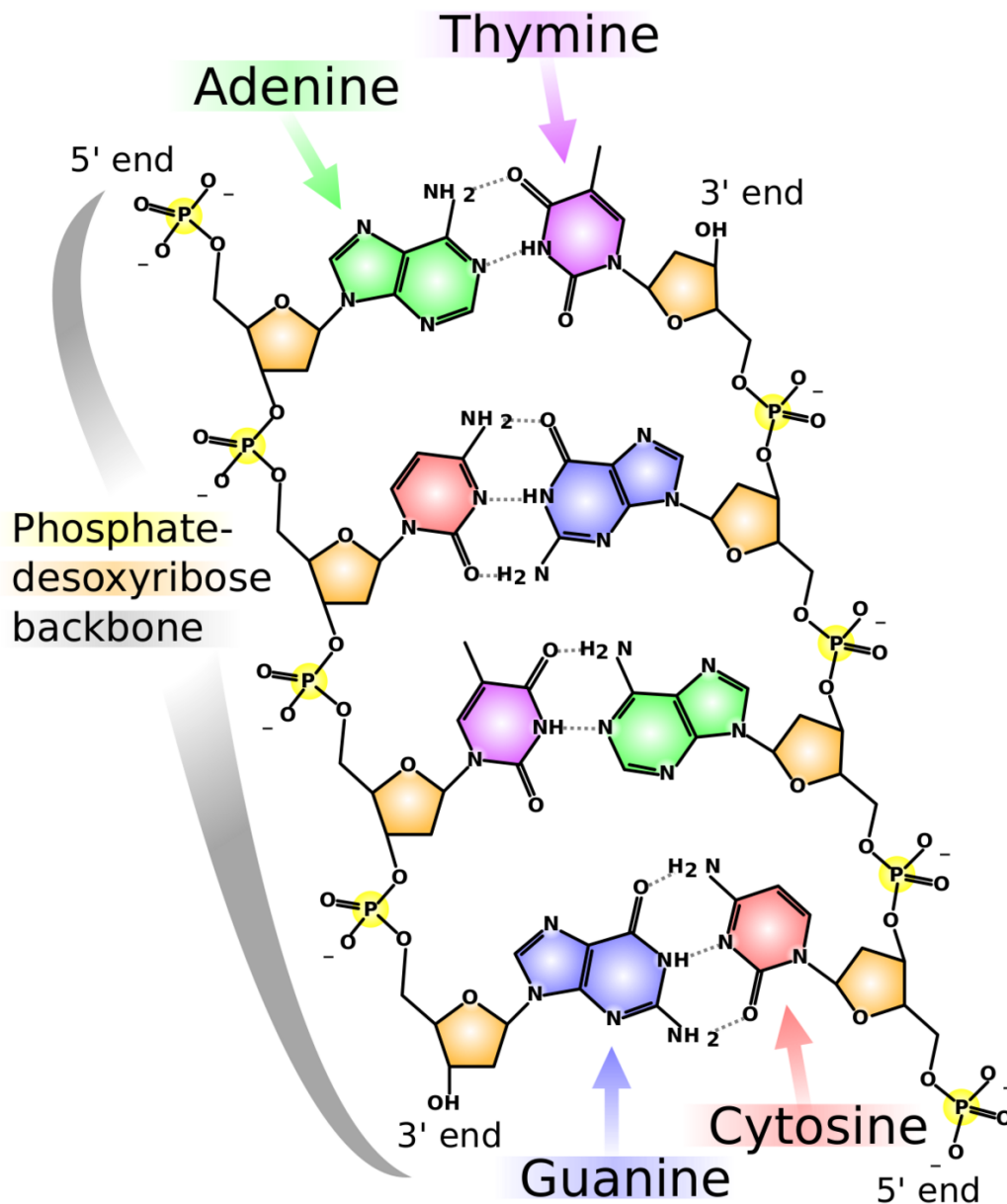


Abb. 921 Die Strukturformel eines DNA-Abschnitts.

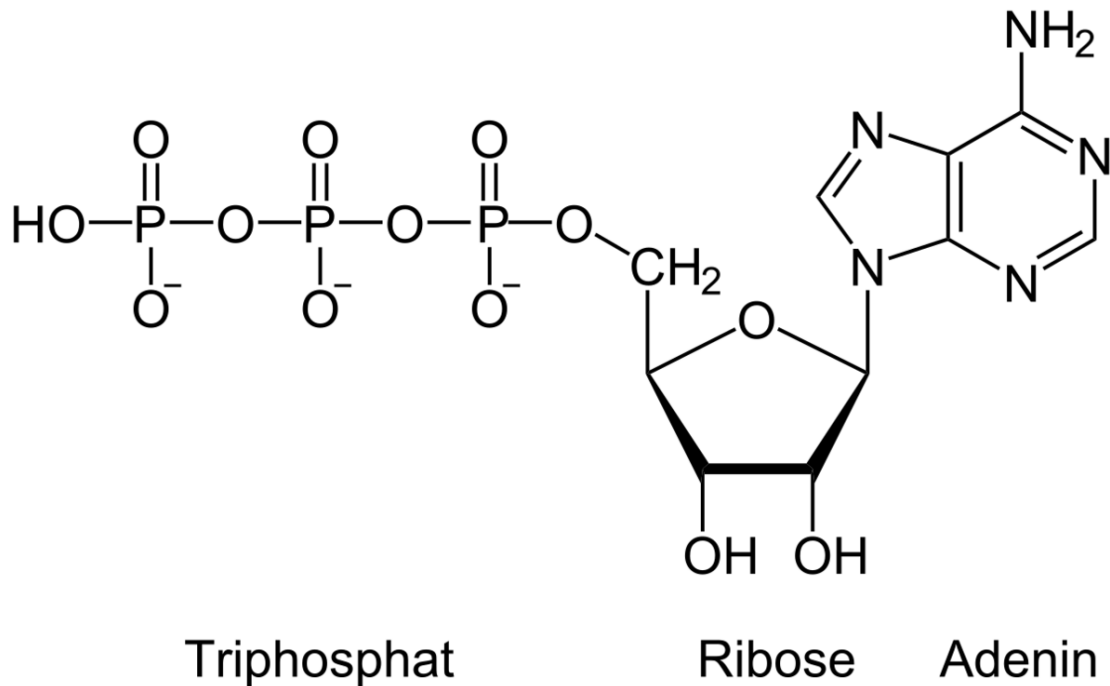


Abb. 922 Das Ribonukleotid Adenosintri-phosphat (ATP).

Nukleoside (nucleus (lat.): Kern) bestehen aus einer Purinbase (Adenin, Guanin) oder Pyrimidinbase (Cytosin, Thymin, Uracil) und einer Pentose (Ribose oder 2-Desoxyribose). Nukleotide besitzen zusätzlich ein bis drei Phosphatreste und sind die Bausteine der **Desoxy-(DNA) und Ribonukleinsäuren (RNA)**. Die stickstoffhaltigen Basen bzw. Nukleotide werden nach ihrer Struktur und ihrem unterschiedlichen Synthese- und Abbauweg eingeteilt in Purine (heterozyklische Doppelringe, ein Imidazol-Ring und ein Pyrimidin-Ring) und Pyrimidine (heterozyklische Einfachringe). In der DNA liegen sich aus sterischen Gründen immer ein Purin und ein Pyrimidin gegenüber, genauer: Adenin paart mit Thymin und Guanin mit Cytosin. Die Basenpaarung wird durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert. Während die DNA aus Desoxyribonukleotiden aufgebaut ist und meist als Doppelhelix vorliegt besteht die RNA aus Ribonukleotiden, die Base Thymin ist durch Uracil ersetzt und sie liegt auch häufiger einzelsträngig vor als die DNA. Für die Basenpaarung müssen Guanin, Cytosin und Thymin in ihrer Keto-Form (Lactam-Form) vorliegen.

Weiterhin dienen insbesondere die Purintriphosphate ATP und GTP in der Zelle als **mobile kleinmolekulare „Energieförderer“** von chemischen Reaktionen, indem sie durch die Hydrolyse ihrer energiereichen Phosphorsäureanhydridbindung das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite der Hydrolyse verschieben. ATP wird v.a. in den Mitochondrien aus ADP und anorganischem Phosphat von der ATP-Synthase regeneriert, aber auch durch Substratkettenphosphorylierung z.B. in der Glycolyse gewonnen. ATP treibt insbesondere biochemische Reaktionen des Intermediärstoffwechsels an, wie auch Proteinfunktionen, z.B. ATP-abhängige Pumpen wie die Natrium-Kalium-Pumpe. Weiterhin liefert ATP auch meist das Phosphat für die Phosphorylierung von Proteinen durch Proteinkinasen. GTP treibt v.a. molekularbiologische Prozesse an wie z.B. den Transport von Kernproteinen in den Zellkern (Importine), die Proteinbiosynthese am Ribosom und den Aufbau der Mikrotubuli.

GTP ist auch der Rohstoff der **Biopterin-Biosynthese**.

Zyklisches AMP (cAMP) und GMP (cGMP) dienen in vielen intrazellulären Signalkaskaden als wichtige **sekundäre Botenstoffe**.

Nukleotide dienen auch zur **Aktivierung vieler Moleküle**, insbesondere von Monosacchariden für die Erzeugung glycosidischer Bindungen. Solche aktivierten Moleküle sind z.B. GDP-Mannose, GDP-Fucose, UDP-Glucose, UDP-Galactose, UDP-Glucuronsäure, die Aminozucker UDP-N-Acetyl-Glucosamin, UDP-N-Acetyl-Galactosamin, UDP-N-Acetyl-Mannosamin und CMP-N-Acetylneuraminsäure, sowie das CDP-Cholin.

Der Abbau der Purine liefert Harnsäure, die renal durch tubuläre Sekretion ausgeschieden wird.

41.2 Nomenklatur

Base	Ribonukleosid	Ribonukleotid	Desoxyribonukleotid
Adenin	Adenosin	Adenosin-mono/di/tri-phosphat (AMP, ADP, ATP)	dAMP, dADP, dATP
Guanin	Guanosin	Guanosin-mono/di/tri-phosphat (GMP, GDP, GTP)	dGMP, dGDP, dGTP
Thymin	Thymidin	Thymidin-mono/di/tri-phosphat (TMP, TDP, TTP)	dTMP, dTDP, dTTP
Cytosin	Cytidin	Cytidin-mono/di/tri-phosphat (CMP, CDP, CTP)	dCMP, dCDP, dCTP
Uracil	Uridin	Uridin-mono/di/tri-phosphat (UMP, UDP, UTP)	dUMP, dUDP, dUTP
























Desoxyribonukleosiden/-tiden wird ein „Desoxy-“ vorangestellt, der jeweiligen Abkürzung entsprechend ein kleines d.

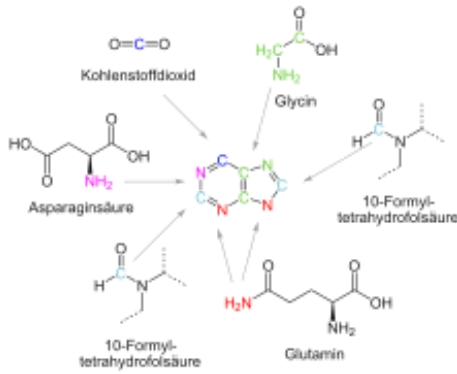
42 Purin-Stoffwechsel

42.1 Allgemeines

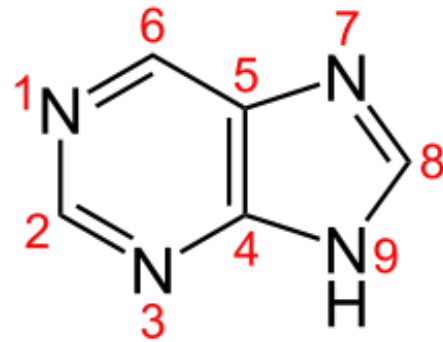
Purine sind wichtige Biomoleküle. Sie bilden neben den Pyrimidinen die Bausteine der DNA, dienen als mobile Energiewährung und sind Ausgangsstoff des Biopterins und wichtiger intrazellulärer Signalmoleküle. Das primäre Abbauprodukt der Purine ist die Harnsäure.

42.2 Biosynthese von Inosin-5'-monophosphat (IMP)

All.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		alpha-D-Ribose-5-phosphat					
+ P _i - ADP - GDP		ATP ↓ AMP		Ribose-phosphat-Diphosphokinase	2.7.6.1	Tr	PAPS1 phenocytosis Syndrom
		alpha-D-5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat (PRPP)					
+ PRPP - AMP - ADP - ATP - GMP - GDP - GTP		Glutamin ↓ PP _i , Glutamat		Amidophosphoribosyl-transferase	2.4.2.14	Tr	
		5-Phosphoribosylamin (PRA)					
		ATP , Glycin ↓ ADP + P _i		Phosphoribosylamin-Glycin-Ligase	6.3.4.13	Lig	
		Glycylamidribonucleotid (GAR)					
		N¹⁰-Formyl-THF ↓ THF		Phosphoribosylglycinamid-Formyltransferase	2.1.2.2	Tr	
		Formylglycinamid-ribonucleotid (FGAR)					
		ATP , Glutamin ↓ ADP + P _i , Glutamat		Phosphoribosylformyl-glycinamidin-Synthase	6.3.5.2	Lig	
		Formylglycinamidin-ribonucleotid (FGAM)					
		ATP ↓ H ₂ O, ADP + P _i		Phosphoribosylformyl-glycinamidin-Cyclo-Ligase	6.3.3.1	Lig	
		5-Aminoimidazol-ribonucleotid (AIR)					
		CO₂ ↓		Phosphoribosylaminoimidazol-Carboxylase	6.1.1.21	Ly	
		5-Aminoimidazol-4-carboxylatiribonucleotid (CAIR)					
		ATP , Asparat ↓ ADP + P _i		Phosphoribosylaminoimidazol-succinocarboxamid-Synthase	6.3.2.6	Lig	
		5-Aminoimidazol-4-N-succinocarboxamid-ribonucleotid (SAICAR)					
		Fumarat ↓		Adenylosuccinat-Lyase	4.3.2.2	Ly	ADSL-Def. Succinyl-Coa:lyase mangel Autismus
		5-Aminoimidazol-4-carboxamid-ribonucleotid (AICAR)					
		N¹⁰-Formyl-THF ↓ THF		Phosphoribosylaminoimidazol-carboxamid-Formyltransferase	2.1.2.3	Tr	AICA-Ribosurie
		5-Formamidoimidazol-4-carboxamid-ribonucleotid (FAICAR)					
		H₂O ↓		IMP-Cyclohydrolase	1.5.4.10	Hyd	AICA-Ribosurie
		Inosin-5'-monophosphat (IMP)					



Zusammenfassung: Herkunft der Atome des Puringerüsts.



Nummerierung der Atome des Purinkerns.

42.2.1 Allgemeines

Der fertige Purinkern besteht aus 5 Kohlenstoff- und 4 Stickstoffatomen. Der Kohlenstoff stammt aus Glycin (2 C), 2 Formylresten aus 2 N¹⁰-Formyl-Tetrahydrofolsäure und 1 Kohlendioxid. Der Stickstoff stammt aus den nicht-essentiellen Aminosäuren Glycin, Glutamin (2x) und Aspartat.

Chemisch betrachtet besteht das Molekül aus zwei verschiedenen zusammenhängenden stickstoffhaltigen Ringsystemen (ein Pyrimidin und ein Imidazol), mit aromatischen Eigenschaften.

Die Purinbasen sind über ihr N-Atom 9 mit dem C-Atom 1' der Ribose verbunden.

42.2.2 Die Reaktionen im Detail

Das Trägermolekül Ribose-5-phosphat¹, an dem die Purinbase synthetisiert wird, stammt aus dem Pentosephosphatweg². Zuvor muss es ATP-abhängig zu Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP)³ phosphoryliert und damit „aktiviert“ werden. Da PRPP auch für die Pyrimidin-⁴ und NAD⁵-Biosynthese sowie für die Purin-Wiederverwertung⁶ verwendet wird folgt der Beginn der eigentlichen de novo Purin-Synthese und ihre Regulation erst mit dem nächsten Schritt.

Ausgehend vom PRPP wird der Purinrest Inosin am C1-Atom des Phosphoriboserestes in 10 Reaktionsschritten aufgebaut mit dem Nucleotid Inosin-5'-monophosphat (IMP) als (vorläufiges) Endprodukt. Was passiert nun im Einzelnen?

- 1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_D-Ribose-5-phosphat
- 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Hexosemonophosphatweg
- 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_alpha-D-5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat
- 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel
- 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Nicotinat-_und_Nicotinamid-Stoffwechsel
- 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Salvage_Pathway

Im 1. Schritt erfolgt die Abspaltung von Pyrophosphat. Dies liefert genug Energie, um die Aminogruppe von Glutamin⁷ auf den Phosphoriboserest zu übertragen, so dass 5-Phosphoribosylamin (PRA) entsteht. Katalysiert wird die Reaktion von der Amidophosphoribosyltransferase. Das Enzym reguliert als Gatekeeper den Substratdurchfluss durch diesen Stoffwechselweg und wird entsprechend vom Feedforward-Aktivator PRPP allosterisch aktiviert und von den Endprodukten des Syntheseweges AMP, ADP, ATP, GMP, GDP und GTP allosterisch inhibiert (Feedback-Hemmung).

Im 2. Schritt katalysiert die Phosphoribosylamin--Glycin-Ligase die Anlagerung von Glycin an die Aminogruppe des 5-Phosphoribosylamins, womit das zweite von vier Stickstoffatomen eingebaut wäre und nun Glycinamidribonukleotid (GAR) vorliegt.

Im 3. Schritt wird ein Formylrest, der von N¹⁰-Formyl-Tetrahydrofolsäure⁸ angeliefert wird, an das Glycinamidribonukleotid angelagert, katalysiert von der Phosphoribosylglycinamid-Formyltransferase. Das Reaktionsprodukt ist Formylglycinamidribonukleotid (FGAR).

Im 4. Schritt liefert Glutamin ein weiteres Stickstoff-Atom, das unter ATP-Verbrauch von der Phosphoribosylformylglycinamidin-Synthase eingebaut wird und damit Formylglycinamidinribonukleotid (FGAM) liefert.

Im 5. Schritt erfolgt unter dem Einfluss der Phosphoribosylformylglycinamidin-Cyclo-Ligase der Ringschluß des Imidazol-Rings unter Wasserabspaltung, dabei kommt 5-Aminoimidazolribonukleotid (AIR) heraus. Die Reaktion kostet ein weiteres ATP.

Im 6. Schritt wird 5-Aminoimidazolribonukleotid (AIR) am C5-Atom des Imidazolrestes von der Phosphoribosylaminoimidazol-Carboxylase zum 5-Aminoimidazol-4-carboxylatribonukleotid (CAIR) carboxyliert.

Der 7. und 8. Reaktionsschritt sorgt nun via Aspartat-Zyklus⁹ für den Einbau des vierten Stickstoffatoms in den Purinkern. Auch das kostet wieder ein ATP. Die Kondensation mit Aspartat¹⁰ wird von der Phosphoribosylaminoimidazolsuccinocarboxamid-Synthase vermittelt, die folgende Abspaltung von Fumarat¹¹ von der Adenylosuccinat-Lyase.

Der 9. Schritt erfordert einen weiteren Formylrest, der wieder von N¹⁰-Formyl-Tetrahydrofolsäure¹² geliefert wird. Die Abhängigkeit vom Folsäure-Angebot erklärt zwanglos, warum ein Folat-Mangel die de novo Purinbiosynthese und damit die DNA-Synthese und Zellteilung beeinträchtigen kann. Die Phosphoribosylaminoimidazolcarboxamid-Formyltransferase katalysiert die Reaktion.

Im 10. Schritt wird auch der zweite Ring - der Pyrimidin-Ring - unter Wasserabspaltung von der IMP-Cyclohydrolase geschlossen. Der Purin-Kern ist nun fertig und kann weiter modifiziert werden.

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_L-Glutamin

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Folat-Stoffwechsel
https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_

9 [Asparagin-Stoffwechsel_\(Aspartatzyklus\)#Biosynthese_und_Abbau_von_Aspartat_und_der_](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_)
[Aspartatzyklus](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_)

10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_L-Aspartat

11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Fumarat

12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Folat-Stoffwechsel

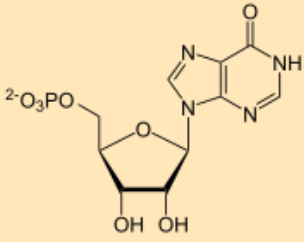

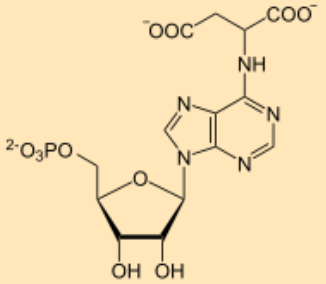

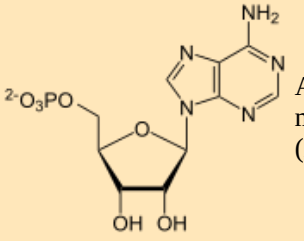

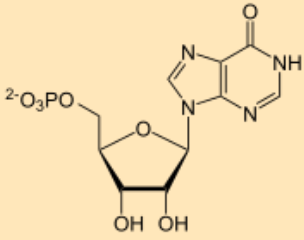
42.2.3 Pharmakologie

Die Purinbiosynthese kann durch Blockade des Folat-Stoffwechsels¹³ behindert werden, z.B. mit dem Dihydrofolatreduktase-Hemmer **Methotrexat**¹⁴ (MTX). In der Folge kommt es zu einem Mangel an DNA-Bausteinen und zu einer Hemmung der Zellvermehrung vor allem von proliferationsfreudigen Geweben. Dies macht man sich in der Therapie von Krebs (Tumorzellen) und Autoimmunerkrankungen (Immunzellen) zunutze.

13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Folat-Stoffwechsel

14 https://de.wikibooks.org/wiki/Pharmakologie_und_Toxikologie:_Zytostatika#Methotrexat_.28MTX.29

42.3 Synthese von AMP aus IMP und Desaminierung zu IMP

All.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>Inosin-5'-monophosphat (IMP)</p>						
+ GTP	<p>GTP, Aspartat</p> <p>GDP + P_i</p> 			Adenylosuccinat-Synthase	6.3.4.4	Lig	
	 <p>Adenylosuccinat</p>						
	<p>Fumarat</p> 			Adenylosuccinat-Lyase	4.3.2.2	Ly	ADSL-Def. (Succinyl-purinämischer Autismus)
	 <p>Adenosin-5'-monophosphat (AMP)</p>						
	<p>H₂O</p> <p>NH₃</p> 			AMP-Deaminase	3.5.4.6	Hyd	MADA-Defizienz, AMPD3-Defizienz
	 <p>Inosin-5'-monophosphat (IMP)</p>						

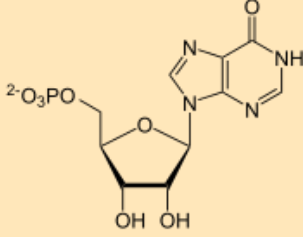
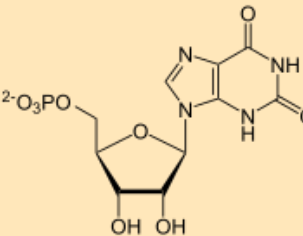
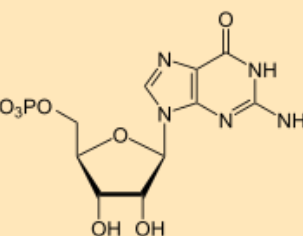
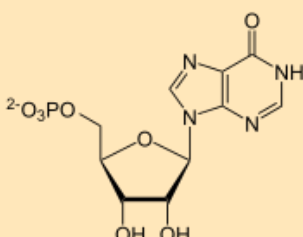
Die vorgenannten Reaktionen dienen nicht nur der Biosynthese von AMP im Rahmen der de novo Purinbiosynthese. Als sogenannter **Purinnukleotidzyklus** spielen sie eine wichtige Rolle im Skelettmuskel unter Belastung. Hier dient die Reaktionsfolge der Auffüllung des Citratzyklus¹⁵ mit Fumarat, das zuvor als Aspartat via Proteolyse in der Muskelzelle freigesetzt wurde (im Gegensatz zur reinen AMP-Synthese würde die Aspartat-Rekrutierung aus Oxalacetat, ebenfalls ein Citratzyklus-Intermediat, im Aspartatzyklus¹⁶ keinen Sinn machen). Ein weiterer Punkt ist der AMP-Spiegel, der durch die Deaminase-Reaktion konstant gehalten wird. Die Freisetzung von Ammoniak lässt sich laborchemisch als Ammoniakanstieg messen. Ein Defekt dieses Systems auf Ebene der AMP-Deaminase (MADA-Defizienz¹⁷) ist die am weitesten verbreitete Ursache einer Myopathie.

15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus
https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_

16 [Asparagin-Stoffwechsel_\(Aspartatzyklus\)#Biosynthese_und_Abbau_von_Aspartat_und_der_Aspartatzyklus](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_#Aspartatzyklus)

17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_MADA-Defizienz

42.4 Synthese von GMP aus IMP und Desaminierung zu IMP

All.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>Inosin-5'-monophosphat (IMP)</p>						
	<p>H_2O, NAD⁺ NADH/H⁺</p> <p style="text-align: center;">↓</p>			IMP-Dehydrogenase	1.1.1.205	Ox	Retinitis pigmentosa 10 / Leber'sche kongenitale Amaurose 11
	 <p>Xanthosin-5'-monophosphat (XMP)</p>						
+ ATP	<p>H_2O, ATP, Glutamin AMP + PP_i, Glutamat</p> <p style="text-align: center;">↓</p>			GMP-Synthase (Glutamin-hydrolysierend)	6.3.5.2	Lig	
	 <p>Guanosin-5'-monophosphat (GMP)</p>						
	<p>NADPH/H⁺ NH₃, NADP⁺</p> <p style="text-align: center;">↓</p>			GMP-Reduktase	1.7.1.7	Ox	
	 <p>Inosin-5'-monophosphat (IMP)</p>						

Pharmakologie: **Mycophenolat mofetil**¹⁸ (MMF, MPA) hemmt die IMP-Dehydrogenase (IMPDH) und damit die GMP-Synthese. Dies beeinträchtigt wiederum die DNA-Biosynthese und Zellteilung vor allem von Lymphozyten, die ihren Purinbedarf vorwiegend über die de novo Purinbiosynthese decken. Der Wirkstoff kann daher als Immunsuppressivum z.B. zur Verhinderung einer Abstoßung nach Transplantation genutzt werden.

42.5 Regulation

Das Schrittmacherenzym der Purin-Biosynthese, die Amidophosphoribosyltransferase wird durch die Endprodukte der Purin-Bildung gehemmt und durch PRPP stimuliert.

Nach der Verzweigungsstelle IMP findet man einen sinnigen Mechanismus, der beide Zweige im Gleichgewicht hält. ATP stimuliert die GMP-Synthese, so dass das IMP eher dort hin fließt. GTP stimuliert wiederum die AMP-Synthese, so dass das IMP wieder vermehrt in die andere Richtung fließt.

¹⁸ https://de.wikibooks.org/wiki/Pharmakologie_und_Toxikologie:_Zytostatika#Mycophenolat-Mofetil

42.6 Stoffwechsel der Adenin- und Guaninnucleotide

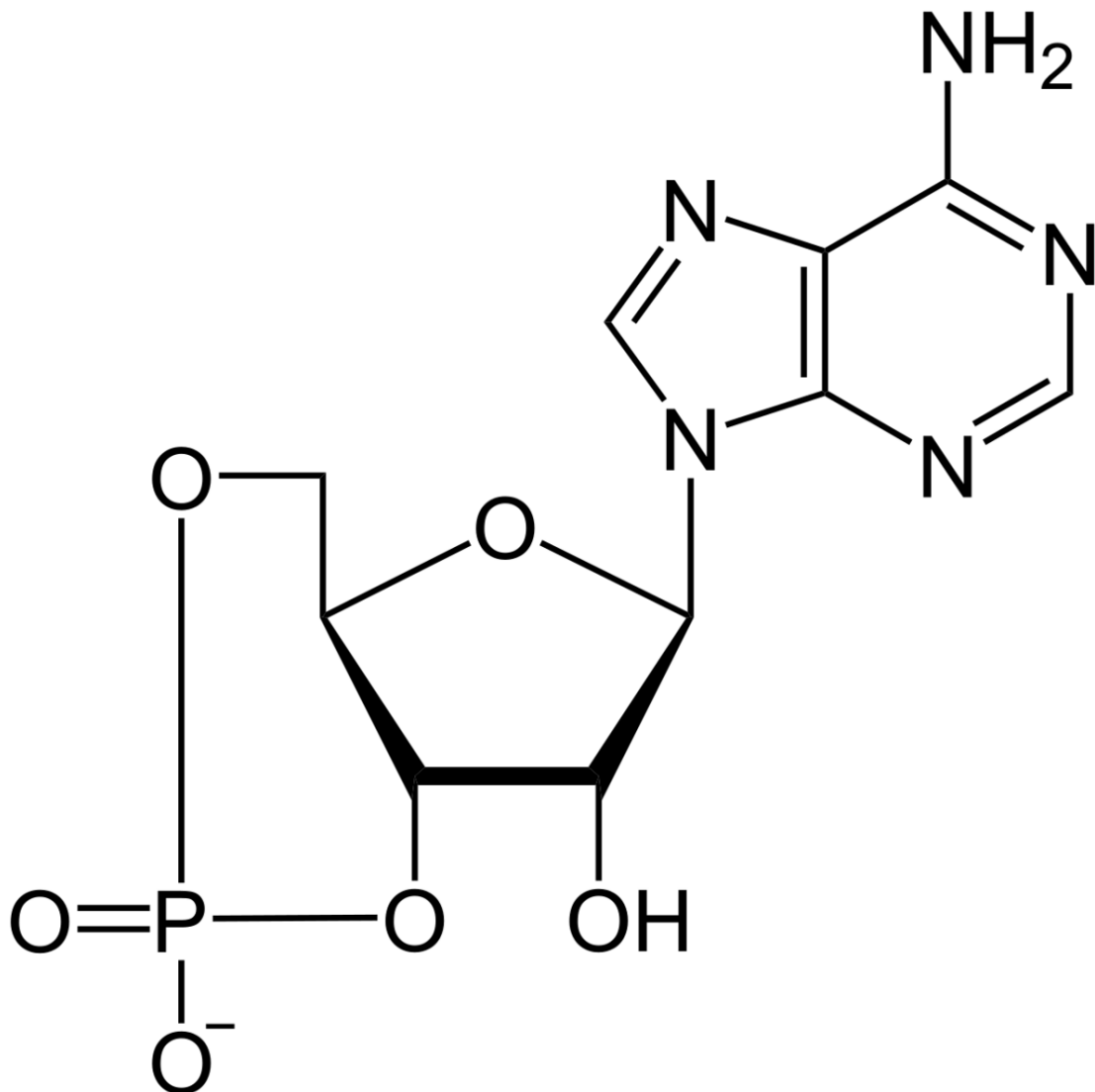


Abb. 962 Zyklisches Adenosin- monophosphat (cAMP), ein wichtiger sekundärer Botenstoff.

- Die Nucleotide AMP und GMP und ihre Deoxyderivate dAMP und dGMP stellen die eine Hälfte der **Bausteine der Nucleinsäuren** (RNA und DNA).
- ATP und GTP dienen der Zelle als universelle „**Energiewährung**“, die vielen biochemischen Reaktionen die Energie liefert (die ATP-Hydrolyse ist stark exergon und verschiebt das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite der Hydrolyse). Das ATP wird hauptsächlich von der ATP-Synthase an der inneren Mitochondrienmembran unter Sauerstoffverbrauch aus ADP und P_i erzeugt (Oxidative Phosphorylierung¹⁹), zum Teil auch in der Glycoly-

¹⁹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung

se²⁰ gewonnen (Substratkettenphosphorylierung). Letzteres wird von der Zelle besonders unter anaeroben Bedingungen genutzt. Eine weitere Substanz, die ein so hohes Gruppenübertragungspotential hat, dass sie ihr Phosphat auf ADP übertragen kann ist das Kreatinphosphat²¹. Da das Kreatinphosphat das Phosphat vorher vom ATP übernommen hat entsteht hier netto kein neues ATP, Kreatinphosphat fungiert hier nur als „Zwischenspeicher“, um kurzzeitige ATP-Versorgungsengpässe auszugleichen. GTP entsteht z.B. indem GDP ein Phosphat von ATP übernimmt oder durch Substratkettenphosphorylierung im Citratzyklus²². ATP treibt viele biochemische Reaktionen des Intermediärstoffwechsels an wie auch Proteine, z.B. ATP-abhängige Pumpen wie die Natrium-Kalium-Pumpe. Weiterhin liefert ATP auch meist das Phosphat für die Phosphorylierung von Proteinen durch Proteinkinasen. GTP treibt v.a. molekularbiologische Prozesse an wie z.B. den Transport von Kernproteinen in den Zellkern (Importine), die Proteinbiosynthese am Ribosom und den Aufbau der Mikrotubuli.

- ATP und GTP können von G-Protein-gesteuerten Enzymen (Adenylatzyklase, Guanylatzyklase) in zyklisches AMP (3',5'-cyclo-AMP, cAMP) und GMP (cGMP) umgewandelt werden, die wichtige **second messenger** darstellen (Botenstoffe der intrazellulären Signalübertragung).
- GTP ist auch der Rohstoff der **Biopterin-Biosynthese**²³.

Im Folgenden sind beispielhaft die möglichen Reaktionen der Adeninucleotide tabellarisch aufgeführt:

20 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse

21 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arginin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Kreatinphosphat_aus_Arginin_und_Glycin

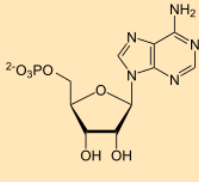
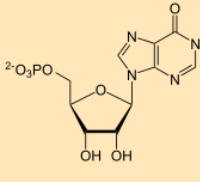
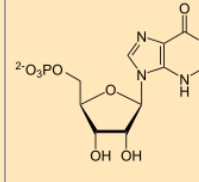
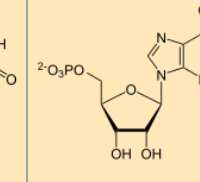

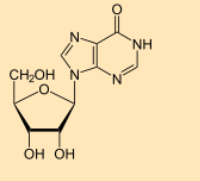
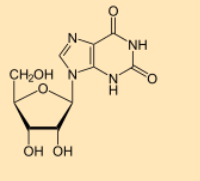
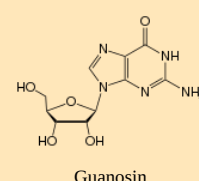
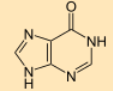
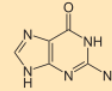
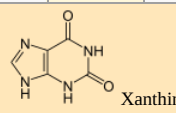
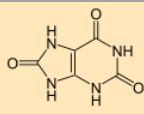
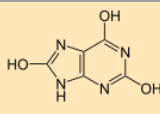
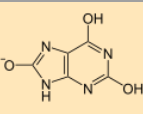
22 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus

23 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biopterin-Stoffwechsel

Reaktion		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
AMP + ATP	2 ADP		Adenylat-Kinase	2.7.4.3	Tr	AK1-Def. (Hämolyt. Anämie)
ADP + H ₂ O	AMP + P _i	Ca	Apyrase	3.6.1.5	Hyd	
ATP + H ₂ O	AMP + 2 P _i					
ATP + H ₂ O	ADP + P _i					
ADP + P _i	ATP + H ₂ O		E₀F₁-ATPase	3.6.3.14	Hyd	MTATP6-Def. (Leigh-S. , NARP-S. , Leber Opticusatrophie)
ATP + NDP	ADP + NTP		Nucleosid-diphosphat-Kinase	2.7.4.6	Tr	
ADP + 1,3-BPG	ATP + 3-PG		Phosphoglycerat-Kinase	2.7.2.3	Tr	PGK1-Def.
ADP + PEP	ATP + Pyruvat		Pyruvat-Kinase	2.7.1.40	Tr	PKLR-Def.
ATP + Kreatin	ADP + Kreatin-P		Kreatin-Kinase	2.7.3.2	Tr	
ATP + H ₂ O	ADP + P _i		Adenosintriphosphatase	3.6.1.3	Hyd	Hämolyt. Anämie
NTP + RNA _n	PP _i + RNA _{n+1}		DNA-abhängige RNA-Polymerase	2.7.7.6	Tr	
RNA _{n+1} + P _i	RNA _n + NDP		Polyribonucleotid-Nucleotidyltransferase	2.7.7.8	Tr	
ATP	3',5'-cyclo-AMP + PP _i		Adenylat-Cyclase	4.6.1.1	Ly	
3',5'-cyclo-AMP + H ₂ O	AMP		3',5'-cyclo-Nucleotid-Phosphodiesterase	3.1.4.17	Hyd	
ADP + Thioredoxin	dADP + Thioredoxin-Disulfid + H ₂ O		Ribonucleosid-diphosphat-Reduktase	1.17.4.1	Ox	
ATP + dNDP	ADP + dNTP		Nucleosid-diphosphat-Kinase	2.7.4.6	Tr	
dADP + PEP	dATP + Pyruvat		Pyruvat-Kinase	2.7.1.40	Tr	PKLR-Def.
dNTP + DNA _n	PP _i + DNA _{n+1}		DNA-abhängige DNA-Polymerase	2.7.7.7	Tr	
dAMP + dATP	2 dADP		Adenylat-Kinase	2.7.4.3	Tr	AK1-Def. (Hämolyt. Anämie)
dAMP + H ₂ O	Deoxyadenosin + P _i		5'-Nucleotidase	3.1.3.5	Hyd	
Deoxyadenosin + PO ₄ H ₃	Adenin + 2-Deoxy-D-Rib-1-P		Purinnucleosid-Phosphorylase	2.4.2.1	Tr	PNP-Defizienz
Deoxyadenosin + H ₂ O	Deoxyinosin + NH ₃		Adenosin-Deaminase	3.5.4.4	Hyd	Severe combined immunodeficiency (SCID)
Deoxyinosin + P _i	Hypoxanthin + 2-Deoxy-D-Rib-1-P		Purinnucleosid-Phosphorylase	2.4.2.1	Tr	PNP-Defizienz

42.7 Purine werden zu Harnsäure abgebaut

Alternative Darstellung (kompakt)

Subst.	0	Subst.	0	Subst.	0	Subst.	0
							
H_2O P_i	$\downarrow 1.$	H_2O P_i	$\downarrow 1.$	H_2O P_i	$\downarrow 1.$	H_2O P_i	$\downarrow 1.$
							
H_2O NH_3	$\downarrow 2.$						
							
		P_i Rib-1-P	$\downarrow 3.$	P_i Rib-1-P	$\downarrow 3.$	P_i Rib-1-P	$\downarrow 3.$
							
		$\text{O}_2, \text{H}_2\text{O}$ O_2^- 2H^+	$\downarrow 4.$			H_2O NH_3	$\downarrow 5.$
							
			$\text{O}_2, \text{H}_2\text{O}$ $\text{O}_2^-, 2\text{H}^+$	$\downarrow 4.$			
				\rightleftharpoons 	\rightleftharpoons		
		Harnsäure (Ketoform)		\rightleftharpoons Harnsäure \rightleftharpoons (Enolform)		Harnsäure (dissoz., $\text{pK} = 5,4$)	

Enzym	Co.	EC	EG	Erkr.
1) 5'-Nucleotidase		3.1.3.5	Hyd	
2) Adenosin-Deaminase		3.5.4.4	Hyd	Severe combined immunodeficiency (SCID)
3) Purinnukleosid-Phosphorylase		2.4.2.1	Tr	PNP-Defizienz
4) Xanthin-Oxidase (XOD)	FAD , FeS , Mo	1.17.3.2	Ox	Xanthinurie I
5) Guanin-Deaminase		3.5.4.3	Hyd	

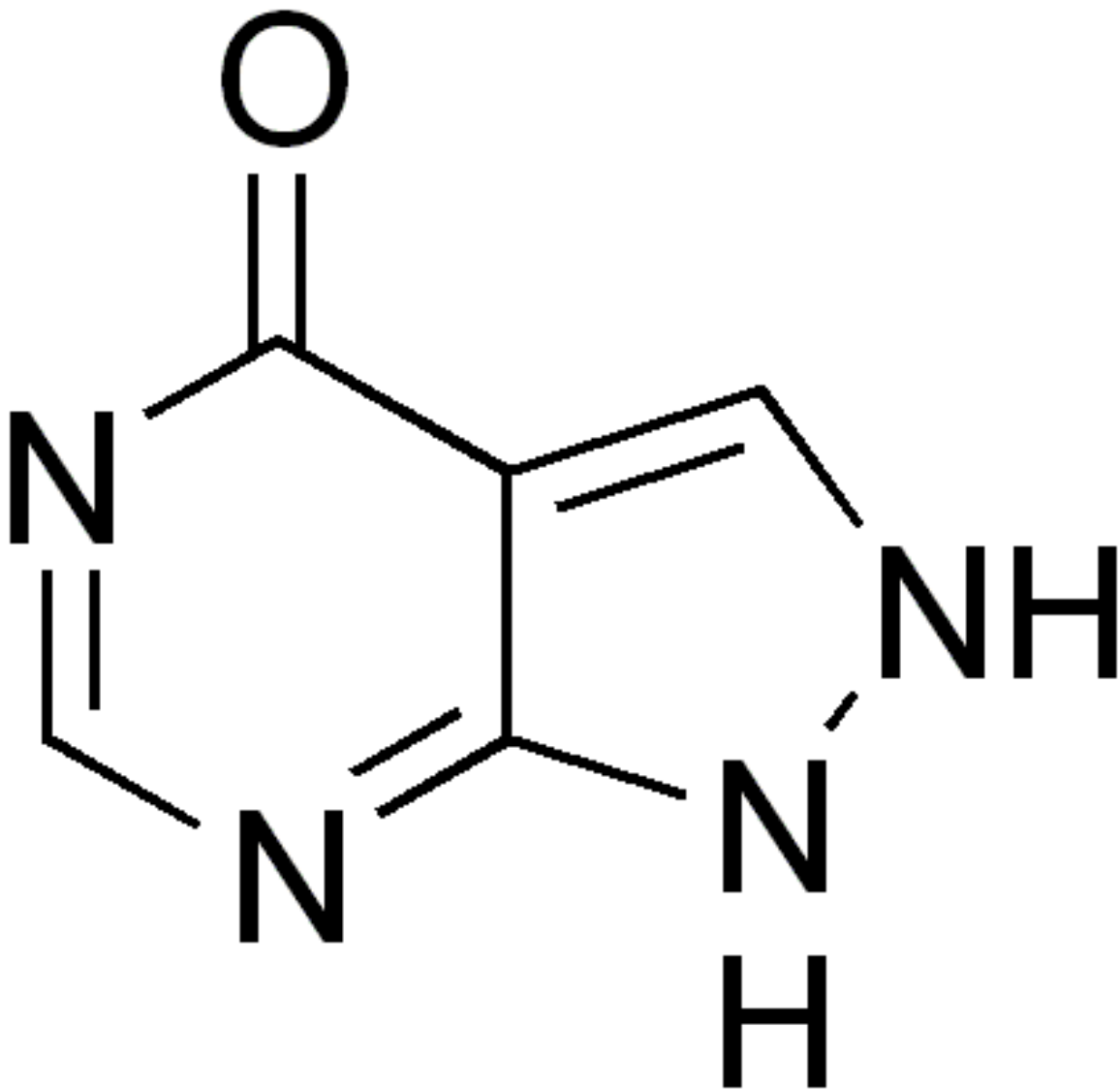


Abb. 988 Strukturformel von Allopurinol.

Primaten, Vögel und einige Reptilien bauen Purine bis zur Harnsäure ab, die über den Urin ausgeschieden wird. Andere Tiere bauen die Harnsäure weiter ab zu besser wasserlöslichen Produkten wie Allantoin (die meisten Säugetiere), Harnstoff und Glyoxylsäure (Fische) oder Ammoniak (marine Invertebraten).

Harnsäure besitzt vermutlich eine antioxidative Wirkung, was den Verlust der Harnsäure-abbauenden Enzyme trotz des Nachteils der schlechteren Wasserlöslichkeit für Primaten u.a. Tiere lohnend gemacht haben könnte.

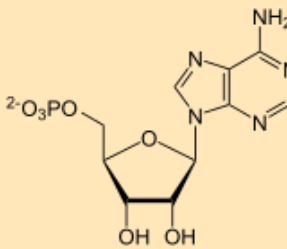

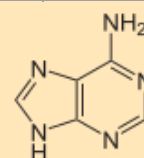
42.7.1 Pathobiochemie

Ein übermäßiger Anfall von Harnsäure (purinreiche Kost (Innereien, Wurst), Tumorlyse) und/oder eine verschlechterte renale Ausscheidung (erbliche Transporter-Defekte, Alkohol (- > Acetat) und ASS durch Konkurrenz am tubulären Säuretransporter) führen zur **Gicht**²⁴. Hier kommt es durch die Überschreitung des Löslichkeitsprodukts zum Ausfällen von scharfkantigen Uratkristallen im Gewebe, die lokal eine Entzündungsreaktion hervorrufen.

42.7.2 Pharmakologie

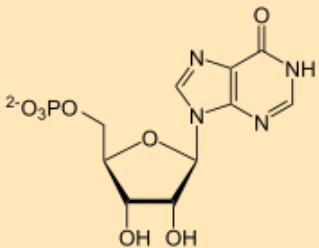

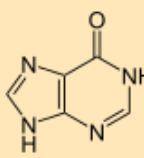
Die Xanthinoxidase kann durch das Hypoxanthin-Analogon **Allopurinol**²⁵ gehemmt werden. Die Harnsäurebildung nimmt dadurch ab, die Bildung der besser wasserlöslichen Metaboliten Xanthin und Hypoxanthin nimmt zu.

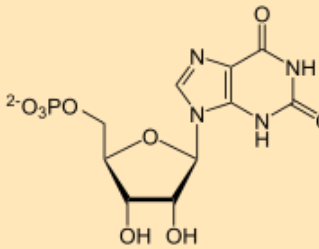

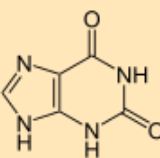
42.8 Salvage Pathway

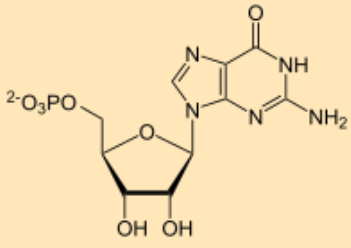

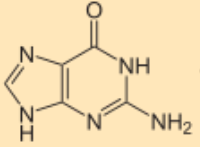
All.	()	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		 Adenosin-5'-monophosphat (AMP)					
- AMP		 PP _i PRPP		Adenin-Phosphoribosyltransferase (APRT)	2.4.2.7	Tr	APRT-Defizienz
		 Adenin					

24 https://de.wikibooks.org/wiki/Medizinisches_Glossar:_G#Gicht

25 https://de.wikibooks.org/wiki/Pharmakologie_und_Toxikologie:_Stoffwechsel#Allopurinol_.28und_Oxipurinol_.28Metabolit.29.29

All.	()	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		 <p>Inosin-5'-monophosphat (IMP)</p>					
- IMP, GMP		 <p>PP_i PRPP</p>		Hypoxanthin-Phosphoribosyl-transferase (HGPRT)	2.4.2.8	Tr	Kelley-Seegmiller-Syndrom , Lesch-Nyhan-Syndrom
		 <p>Hypoxanthin</p>					

All.	()	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		 <p>Xanthosin-5'-monophosphat (XMP)</p>					
- IMP, GMP		 <p>PP_i PRPP</p>		Hypoxanthin-Phosphoribosyl-transferase (HGPRT)	2.4.2.8	Tr	Kelley-Seegmiller-Syndrom , Lesch-Nyhan-Syndrom
		 <p>Xanthin</p>					

All.	()	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		 Guanosin-5'-monophosphat (GMP)					
- AMP		 PP _i PRPP		Adenin-Phosphoribosyltransferase (APRT)	2.4.2.7	Tr	APRT-Defizienz
- IMP, GMP				Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT)	2.4.2.8	Tr	Kelley-Seegmiller-Syndrom , Lesch-Nyhan-Syndrom
		 Guanin					

Die Purinbasen Adenin, Hypoxanthin, Xanthin und Guanin können mit Hilfe zweier Enzyme wiederverwertet werden, indem sie mit einem Phosphoribosylrest wieder zum Nucleotid aufgebaut werden. Dies ist sehr sinnvoll, da damit erstens ATP eingespart werden kann (die Bildung eines Purins kostet mindestens 7 (AMP) bzw. 9 (GMP) energiereiche Phosphatbindungen) und zweitens die Harnsäurebildung drastisch reduziert wird.

42.8.1 Pathobiochemie

Beim X-chromosomal-rezessiven **Lesch-Nyhan-Syndrom**²⁶ kommt es aufgrund eines Defektes der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) zur fehlenden Rückgewinnung der Purinbasen und einem Überschuss an PRPP. Letzteres setzt zusammen mit dem Nucleotid-Mangel eine exzessive Purin- und damit Harnsäureproduktion in Gang. Die Erkrankung manifestiert sich in schweren neurologischen Störungen und Automutilation (Selbstverstümmelung), sowie Harnsäuresteinen. Eine abgeschwächte Form dieser Erkrankung mit einer HGPRT-Restfunktion stellt das **Kelley-Seegmiller-Syndrom**²⁷ dar. Hier steht klinisch die Bildung von Harnsäuresteinen und die Harnsäurenephropathie im Vordergrund.

²⁶ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Lesch-Nyhan-Syndrom

²⁷ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Kelley-Seegmiller-Syndrom

42.9 Weblinks

- KEGG: Purine metabolism - Homo sapiens (human)²⁸
- RCSB PDB: Xanthine Oxidoreductase²⁹
- RCSB PDB: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT)³⁰

28 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00230

29 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=117>

30 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=151>

43 Pyrimidin-Stoffwechsel

43.1 Allgemeines

Pyrimidinnukleotide bilden neben den Purinnukleotiden die Bausteine der DNA und RNA. UTP und CTP dienen weiterhin als Aktivatoren verschiedener Biomoleküle.

Pyrimidine bestehen aus einem aromatischen, stickstoffhaltigen, sechsgliedrigen Heterozyklus.

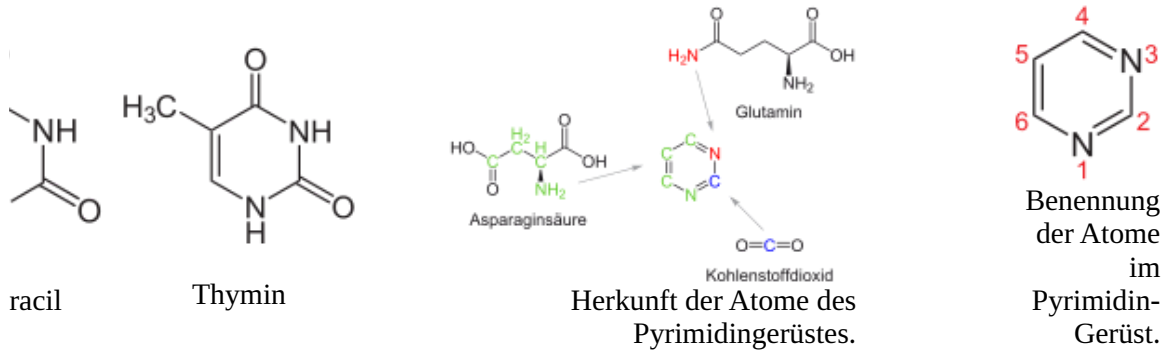
43.2 Übersicht

Übersicht: Stoffwechsel der Pyrimidine						
			HCO₃⁻ , PRPP			
			Asp , Glu			
RNA	UTP	UDP	UMP	Uridin	Uracil	... β-Alanin
RNA	CTP	CDP	CMP	Cytidin		
DNA	dCTP	dCDP	dCMP	Desoxycytidin		
		UDP				
	dUTP	dUDP	dUMP	Desoxyuridin		
DNA	dTTP	dTDP	dTMP	Desoxythymidin	Thymin	... 3-Aminoisobutanoat
Farbcode: Thioredoxin , Folat .						

Die Pyrimidinbiosynthese beginnt mit der Synthese von Uridin-5'-monophosphat (UMP). Aus UMP werden dann die anderen Pyrimidinnukleotide gebildet, wie in der Übersicht zu sehen. Nach links muß Energie (meist ATP) investiert werden, nach rechts erfolgt der Abbau.

Wichtige Cofaktoren im Pyrimidinstoffwechsel sind Thioredoxin und Folat (5,10-Methylen-THF). Ersteres wird für die Bildung von Desoxyribonukleotiden benötigt (DNA!), letzteres liefert die Methylgruppe für die Bildung der Thymin-Base im 2'-Desoxythymidin-5'-monophosphat (dTMP).

Betrachtet man nur die Basen, so entsteht Cytosin formal aus Uracil, indem der Sauerstoff am C-Atom 4 durch eine Aminogruppe substituiert wird. Thymin entsteht aus Uracil durch Anheftung einer Methylgruppe an das C-Atom 5.



43.3 Biosynthese von UMP

All.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
+ PRPP - UTP	2 ATP, Glutamin 2 ADP, P _i , Glutamat			Carbamoylphosphat- Synthase II (Glutamin) Zytosol	6.3.5.5	Lig	
	Aspartat P _i			Aspartat- Carbamoyltransferase Zytosol	2.1.3.2	Tr	
- Orotat	H ₂ O		Zn	Dihydroorotase Zytosol	3.5.2.3	Hyd	
- UMP	O ₂ H ₂ O ₂		FAD, FMN	Dihydroorotat- Dehydrogenase Mitochondrium	1.3.3.1	Ox	
	PRPP PP _i			Orotat- Phosphoribosyltransferase Zytosol	2.4.2.10	Tr	Orotacidurie I
	CO ₂			Orotidin-5'-phosphat- Decarboxylase Zytosol	4.1.1.23	Ly	Orotacidurie I Orotacidurie II

43.3.1 Beteiligte Enzyme

Die sechs Reaktionsschritte der de novo Pyrimidin-Biosynthese sind evolutionär hochkonserviert. Bei Bakterien werden sie jeweils von einzelnen Enzymen katalysiert. Beim Säugetier werden die ersten drei und die letzten beiden Schritte jeweils von einem multifunktionalen Enzym katalysiert. Die Proteine untergliedern sich in folgende enzymatisch aktiven Bestandteile:

- CAD:
 - Carbamoylphosphat-Synthetase (CPS II)
 - Aspartat-Transcarbamoylase (ATCase)
 - Dihydroorotase
- Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHOdhase)
- UMP-Synthetase (UMPS):
 - Orotat-Phosphoribosyltransferase (OPRT)
 - Orotidin-5'-phosphat-Decarboxylase (ODC)

Die Dihydroorotat-Dehydrogenase ist im Bereich der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert, die zwei anderen Proteine/Multienzymkomplexe finden sind im Zytosol.

43.3.2 Reaktionsschritte

Die ersten drei Schritte zur Bildung von Dihydroorotat werden vom CAD-Multienzymkomplex katalysiert.

Die zytosolische Carbamoylphosphat-Synthetase II bildet im 1. Schritt aus Bicarbonat, Glutamin und 2 ATP das Stickstoff- und Phosphathaltige Carbamoylphosphat und kontrolliert als Gatekeeper den Substratfluss durch diesen Biosyntheseweg. (Die Carbamoylphosphat-Synthetase I (CPS I) in den Lebermitochondrien produziert analog dazu Carbamoylphosphat für den Harnstoffzyklus¹.)

Die Aspartat-Carbamoyltransferase spaltet im 2. Schritt den Phosphatrest ab und nutzt die dabei frei werdende Energie, um die Aminosäure Aspartat anzulagern. Dabei entsteht Carbamoylaspartat. Aspartat bringt dabei das zweite Stickstoffatom und zwei Kohlenstoffatome mit für den zukünftigen Pyrimidin-Ring.

Die Dihydroorotase kondensiert nun im 3. Schritt die Carboxyl- und Aminogruppe unter Wasserabspaltung, wodurch das Ringsystem geschlossen wird. Dihydroorotat ist entstanden.

Im 4. Schritt oxidiert das in der inneren Mitochondrienmembran lokalisierte Flavoenzym Dihydroorotat-Dehydrogenase das Ringsystem, das dadurch eine zusätzliche dritte Doppelbindung erhält. Die Elektronen werden direkt über Ubichinon in die Atmungskette² geschleust. Dabei entsteht Orotat.

Die letzten beiden Schritte werden von der UMP-Synthase katalysiert.

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung

Die Orotat-Phosphoribosyltransferase (OPRT) verbindet im 5. Schritt Orotat mit dem Phosphoribosylrest von PRPP unter Abspaltung von Pyrophosphat zum Orotidin-5'-monophosphat (OMP).

Die Orotidin-5'-phosphat-Decarboxylase (ODC) decarboxyliert den Orotidin-Rest am C6-Atom, so dass aus Orotidin-5'-monophosphat (OMP) Uridin-5'-monophosphat (UMP) wird.

43.3.3 Regulation

Kurzfristig wird der Substratfluss bedarfsorientiert vor allem allosterisch auf Höhe der Carbamoylphosphat-Synthase II reguliert. Das Endprodukt **UTP** wird dabei als Feedback-Hemmer. **PRPP** wirkt als Feedforward-Aktivator, vermutlich um die Pyrimidinbiosynthese auf die ebenfalls PRPP-abhängige Purinbiosynthese³ abzustimmen.

Um die UMP-Synthese mittelfristig an die DNA-Synthese bzw. Zellproliferation (Zellteilung) anzupassen kann CAD an zwei verschiedenen Stellen phosphoryliert werden. Die Phosphorylierung von CAD durch die **MAP-Kinase** (nach Stimulation des zellteilungsfördernden EGF-Rezeptors) vor Beginn der S-Phase (DNA-Synthesephase) senkt den Einfluss des allosterischen Hemmers UTP und erhöht den Einfluss des allosterischen Aktivators PRPP, so dass die UMP-Synthese drastisch gesteigert wird. Die Phosphorylierung an einer anderen Domäne des CAD-Proteins durch die **Proteinkinase A** am Ende der S-Phase führt wieder den ursprünglichen Zustand herbei. So kann die Produktion von DNA-Bausteinen selektiv für die S-Phase gesteigert werden.

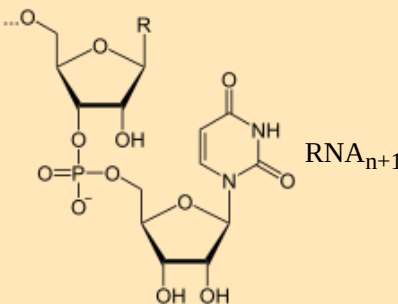

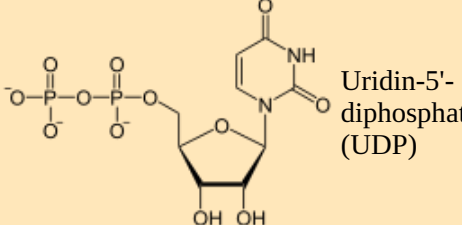
Weiterhin erfolgt eine Regulation auf Höhe der Genexpression. Der Transkriptionsfaktor **C-Myc** erhöht dabei die Transkription von CAD am G1/S-Übergang des Zellzyklus. Umgekehrt wird CAD im Rahmen der Apoptose unter dem Einfluss von Caspasen abgebaut.

Eine Fehlregulation mit dauerhaft aktivierter Pyrimidinbiosynthese bei unkontrollierter Zellteilung spielt in der Karzinogenese (Krebsentstehung) eine Rolle.

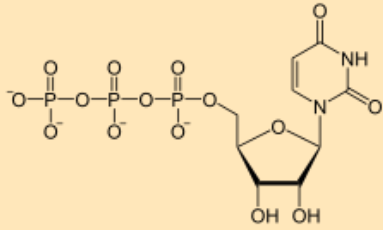

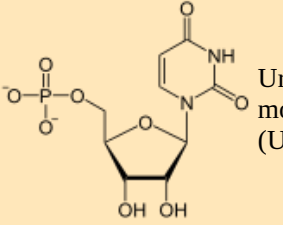
³ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Synthese_von_Inosin-5.27-monophosphat_.28IMP.29

43.4 Stoffwechsel der Uridinphosphate

43.4.1 Freisetzung von UDP aus der RNA

All.	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>RNA_{n+1}</p>					
	<p>P_i</p> <p>RNA_n</p> 		Polyribonukleotid-Nukleotidyltransferase	2.7.7.8	Tr	
	 <p>Uridin-5'-diphosphat (UDP)</p>					

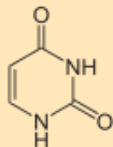

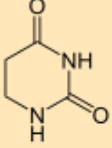

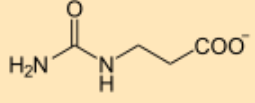
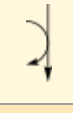
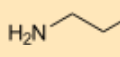
43.4.2 Dephosphorylierung von UTP zu UMP

All.	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>Uridin- 5'-triphosphat (UTP)</p>					
	<p>H₂O</p> <p>PP_i</p> 		Nukleosidtriphosphat-Diphosphatase	3.6.1.19	Hyd	
	 <p>Uridin- 5'-monophosphat (UMP)</p>					

43.4.3 Von der RNA über Nukleotid und Nukleosid zur Base und vice versa

All.	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	PP_i RNA_n PP_i RNA_{n+1}		DNA-abh. RNA-Polymerase	2.7.7.6	Tr	
	H_2O P_i AMP ADP	<u>Ca</u>	1) Apyrase 2) Nukleosidtriphosphat-Adenylat-Kinase	3.6.1.5 2.7.4.10	Hyd Tr	
	ADP ATP ADP ATP		oder Nukleosid-diphosphat-Kinase	2.7.4.6	Tr	
	H_2O P_i	/	Nukleosid-diphosphatase Apyrase	3.6.1.6 3.6.1.5	Hyd	
	ADP ATP ADP ATP		oder Cytidylat-Kinase	2.7.4.14	Tr	
	H_2O P_i ADP ATP		1) 5'-Nukleotidase 2) Uridin-Kinase	3.1.3.5 2.7.1.48	Hyd Tr	
	P_i Rib-1-P P_i Rib-1-P		Uridin-Phosphorylase	2.4.2.3	Tr	

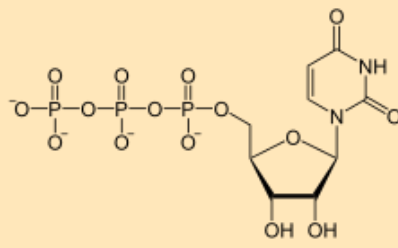
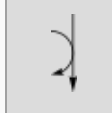
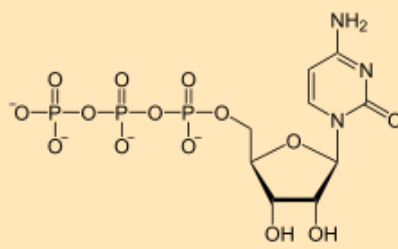
43.4.4 Endgültiger Abbau von Uracil

All.		Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		 Uracil						
	NADPH/H^+ NADP^+		NADPH/H^+ NADP^+		Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (NADP ⁺)	1.3.1.2	Ox	DPD-Defizienz
		 Dihydrouracil						
	H_2O		H_2O		Dihydropyrimidinase	3.5.2.2	Hyd	DPYS-Defizienz
		 3-Ureido-propionat						
	H_2O CO_2, NH_3				β -Ureidopropionase	3.5.1.6	Hyd	UPB1-Defizienz
		 β -Alanin						

Uridin wird in 3 Schritten zu β -Alanin abgebaut: durch Reduktion, hydrolytische Ringspaltung und Abspaltung des Carbamoyl-Restes in Form von Ammoniak und Kohlenstoffdioxid. Reaktionen und beteiligte Enzyme sind identisch zum Thymin-Abbau⁴.

⁴ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel#Endg.C3.BCltiger_Abbau_von_Thymin

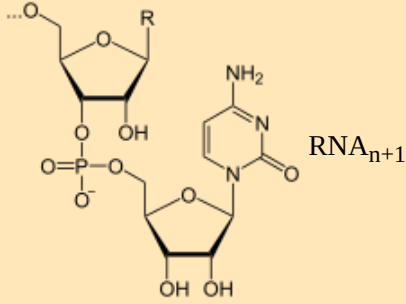

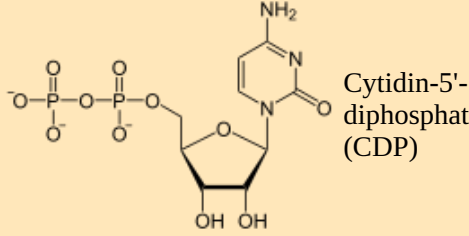
43.5 Biosynthese von CTP aus UTP

		Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		 Uridin-5'-triphosphat (UTP)						
+ GTP - CTP	ATP, Glutamin ADP, P _i , Glutamat				CTP-Synthetase	6.3.4.2	Lig	
		 Cytidin-5'-triphosphat (CTP)						

DIE CTP-Synthetase katalysiert die ATP-abhängige Amidierung des Pyrimidin-Ringsystems am C₄-Atom. Den dafür benötigten Stickstoff liefert Glutamin.

43.6 Stoffwechsel der Cytidinphosphate

43.6.1 Freisetzung von CDP aus der RNA

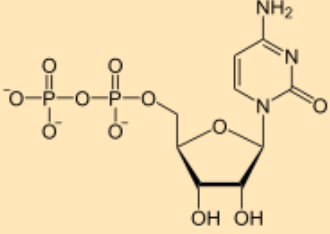

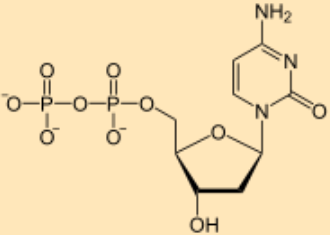
All.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
							
	P_i RNA_n			Polyribonukleotid-Nukleotidyltransferase	2.7.7.8	Tr	
							

43.6.2 Von der RNA über Nukleotid zum Nucleosid (und vice versa) und bis zur Base

All.	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	PP_i 		DNA-abh. RNA-Polymerase	2.7.7.6	Tr	
	H_2O P_i 	Ca	Apyrase	3.6.1.5	Hyd	
			oder Nucleosid-diphosphat-Kinase	2.7.4.6	Tr	
	H_2O P_i 	Ca	Apyrase	3.6.1.5	Hyd	
			oder Cytidylat-Kinase	2.7.4.14	Tr	
	H_2O P_i 		1) 5'-Nucleotidase	3.1.3.5	Hyd	
			2) Uridin-Kinase	2.7.1.48	Tr	
	H_2O NH_3 		Cytidin-Deaminase	3.5.4.5	Hyd	
	P_i 		Uridin-Phosphorylase	2.4.2.3	Tr	

Uracil kann wiederverwertet⁵ oder zu β -Alanin abgebaut⁶ werden, wie oben dargestellt.

43.7 Biosynthese von dCDP aus CDP

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>Cytidin-5'-diphosphat (CDP)</p>							
<p>Red. Thioredoxin H₂O, Thioredoxin-Disulfid</p> 			ATP, Fe	Ribonukleosid-diphosphat-Reduktase	1.17.4.1	Ox	
 <p>2'-Desoxycytidin-5'-diphosphat (dCDP)</p>							

⁵ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel#Von_der_RNA_.C3.BCber_Nukleotid_und_Nukleosid_zur_Base_und_vice_versa

⁶ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel#Endg.C3.BCltiger_Abbau_von_Uracil

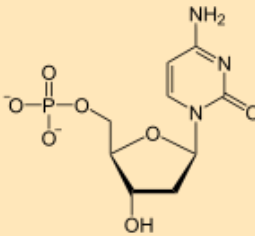

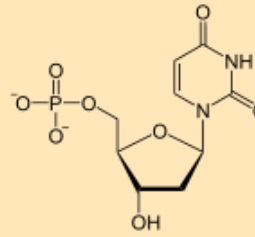
43.8 Stoffwechsel der Desoxycytidinphosphate

43.8.1 Von der DNA über Nukleotid zum Nucleosid (und vice versa) und bis zur Base

All.	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
			DNA-abh. DNA- Polymerase	2.7.7.7	Tr	
			Nucleosid- diphosphat- Kinase	2.7.4.6	Tr	
			Cytidylat- Kinase	2.7.4.14	Tr	
			1) 5'- Nucleotidase	3.1.3.5	Hyd	
			2) Desoxycytidin- Kinase	2.7.1.74	Tr	
			Cytidin- Deaminase	3.5.4.5	Hyd	
			Purinnucleosid- Phosphorylase	2.4.2.1	Tr	PNP-Def.
			Thymidin- Phosphorylase	2.4.2.4	Tr	MTDPS1 (MNGIE)

Uracil kann wiederverwertet⁷ oder zu β -Alanin abgebaut⁸ werden, wie oben dargestellt.

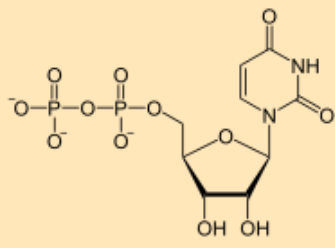

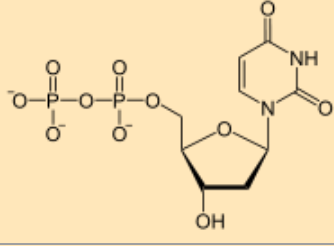
43.9 Biosynthese von dUMP aus dCMP

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 2'-Desoxycytidin-5'-monophosphat (dCMP)						
	H ₂ O NH ₃			dCMP-Deaminase	3.5.4.12	Hyd	
	 2'-Desoxyuridin-5'-monophosphat (dUMP)						

⁷ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel#Von_der_RNA_.C3.BCber_Nukleotid_und_Nukleosid_zur_Base_und_vice_versa

⁸ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel#Endg.C3.BCltiger_Abbau_von_Uracil

43.10 Biosynthese von dUDP aus UDP

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>Uridin-5'-diphosphat (UDP)</p>							
Red. Thioredoxin H ₂ O, Thioredoxin-Disulfid			ATP, Fe	Ribonukleosid-diphosphat-Reduktase	1.17.4.1	Ox	
 <p>2'-Desoxyuridin-5'-diphosphat (dUDP)</p>							

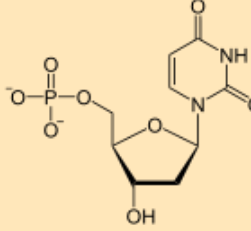

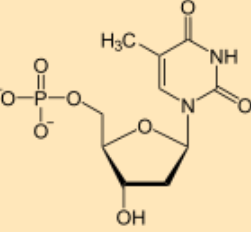
43.11 Stoffwechsel der Desoxyuridinphosphate

43.11.1 Von der DNA über Nukleotid zum Nukleosid (und vice versa) und bis zur Base

All.	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	<p>2'-Desoxyuridin-5'-triphosphat (dUTP)</p>						
	<p>ADP</p> <p>ATP</p> <p>ADP</p> <p>ATP</p>			Nukleosid-diphosphat-Kinase	2.7.4.6	Tr	
	<p>2'-Desoxyuridin-5'-diphosphat (dUDP)</p>						
	<p>ADP</p> <p>ATP</p> <p>ADP</p> <p>ATP</p>			dTMP-Kinase (Thymidylatkinase)	2.7.4.9	Tr	
	<p>2'-Desoxyuridin-5'-monophosphat (dUMP)</p>						
		<p>ADP</p> <p>ATP</p>		Thymidin-Kinase	2.7.1.21	Tr	
	<p>2'-Desoxyuridin</p>						
	P _i			Purinnukleosid-Phosphorylase	2.4.2.1	Tr	PNP-Def.
	Desoxy- α -D-Rib-1-P			Thymidin-Phosphorylase	2.4.2.4	Tr	MTDPS1 (MNGIE)
	<p>Uracil</p>						

Uracil kann wiederverwertet⁹ oder zu β -Alanin abgebaut¹⁰ werden, wie oben dargestellt.

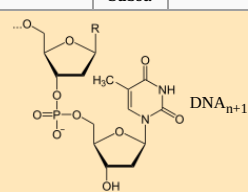

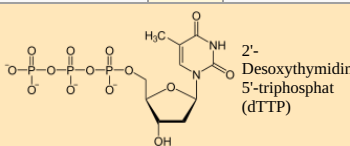


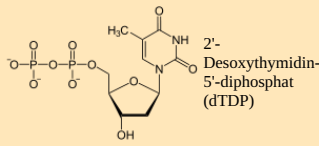


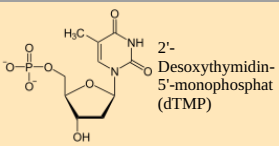


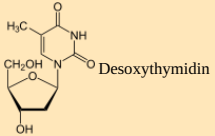

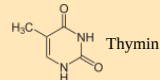
43.12 Biosynthese von dTMP aus dUMP

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 2'-Desoxyuridin-5'-monophosphat (dUMP)						
	N⁵,N¹⁰-Methylen-THF  DHF			Thymidylat-Synthase	2.1.1.45	Tr	
	 2'-Desoxythymidin-5'-monophosphat (dTMP)						

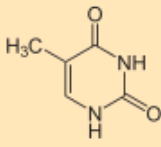

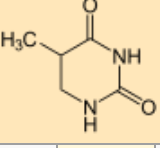

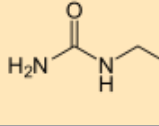

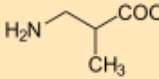
9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel#Von_der_RNA_.C3.BCber_Nukleotid_und_Nukleosid_zur_Base_und_vice_versa
 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel#Endg.C3.BCltiger_Abbau_von_Uracil

43.13 Stoffwechsel der Desoxythymidinphosphate

43.13.1 Von der DNA über Nukleotid zum Nukleosid (und vice versa) und bis zur Base

All.	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>DNA_{n+1}</p>					
	<p>PP_i</p> <p>DNA_n</p>  <p>PP_i</p> <p>RNA_n</p>		DNA-abh. DNA- Polymerase	2.7.7.7	Tr	
	 <p>2'- Desoxythymidin- 5'-triphosphat (dTTP)</p>					
	<p>H₂O</p>  <p>P_i</p>	Ca	Apyrase	3.6.1.5	Hyd	
	<p>ADP</p> <p>ATP</p>  <p>ADP</p> <p>ATP</p> <p>oder</p>		oder Nukleosid- diphosphat- Kinase	2.7.4.6	Tr	
	 <p>2'- Desoxythymidin- 5'-diphosphat (dTDP)</p>					
	<p>H₂O</p>  <p>P_i</p>	Ca	Apyrase	3.6.1.5	Hyd	
	<p>ADP</p> <p>ATP</p>  <p>ADP</p> <p>ATP</p> <p>oder</p>		oder dTMP-Kinase (Thymidylat- Kinase)	2.7.4.9	Tr	
	 <p>2'- Desoxythymidin- 5'-monophosphat (dTMP)</p>					
	<p>H₂O</p>  <p>P_i</p> <p>1.</p>  <p>2.</p> <p>ATP</p>		1) 5'- Nukleotidase 2) Thymidinkinase	3.1.3.5 2.7.1.21	Hyd Tr	
	 <p>Desoxythymidin</p>					
	<p>P_i</p>  <p>Desoxy-α-D-Rib-1-P</p>		Thymidin- Phosphorylase	2.4.2.4	Tr	MTDPS1 (MNGIE)
	 <p>Thymin</p>					

43.13.2 Endgültiger Abbau von Thymin

All.	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Thymin					
	NADPH/H^+ NADP^+	 NADPH/H^+ NADP^+	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (NADP ⁺)	1.3.1.2	Ox	DPD-Defizienz
	 5,6-Dihydrothymin					
	H ₂ O	 H ₂ O	Dihydropyrimidinase	3.5.2.2	Hyd	DPYS-Defizienz
	 3-Ureidoisobutyrat					
	H ₂ O CO ₂ , NH ₃		β-Ureidopropionase	3.5.1.6	Hyd	UPB1-Defizienz
	 3-Aminoisobutanoat					

Der Abbau von Thymin erfolgt analog zum Uracil-Abbau¹¹ (vgl. oben).

43.14 Biologische Bedeutung der Pyrimidinnukleotide

Für die **RNA-Biosynthese** werden die Pyrimidinnukleotide CTP und UTP benötigt (Uracil ersetzt in der RNA das Thymin der DNA), für die **Synthese von DNA** braucht die Zelle die Desoxynukleotide dCTP und dTTP. UTP wird zusätzlich für die **Aktivierung von Glucose** zu UDP-Glucose benötigt, z.B. für die Biosynthese von Glycogen¹² und Glucuronsäure¹³ sowie den Galactose-Stoffwechsel¹⁴. UTP aktiviert auch den Aminozucker

11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel#Endg.C3.BCltiger_Abbau_von_Uracil

12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogensynthese

13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Urons%C3%A4uren-Stoffwechsel

14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Galactose-Stoffwechsel

N-Acetyl-D-Glucosamin-1-P zu UDP-N-Acetyl-D-Glucosamin¹⁵. Analog wird **Cholin** mit CTP zu CDP-Cholin aktiviert¹⁶, z.B. für die Biosynthese von Lecithin¹⁷ und der Aminozucker **N-Acetylneuraminat (NANA)** zu CMP-N-Acetylneuraminat¹⁸.

-
- 15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aminozucker-Stoffwechsel#Vom_D-Fructose-6-phosphat_zum_UDP-N-Acetyl-D-Galactosamin_und_-Mannosamin
16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Phosphocholin_und_CDP-Cholin
17 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phosphoglycerid-Stoffwechsel#Stoffwechsel_von_Phosphatidylcholin_\(Lecithin\)](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phosphoglycerid-Stoffwechsel#Stoffwechsel_von_Phosphatidylcholin_(Lecithin))
18 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aminozucker-Stoffwechsel#Biosynthese_.2F_Abbau_von_CMP-N-Acetylneuraminat

43.15 Pharmakologie

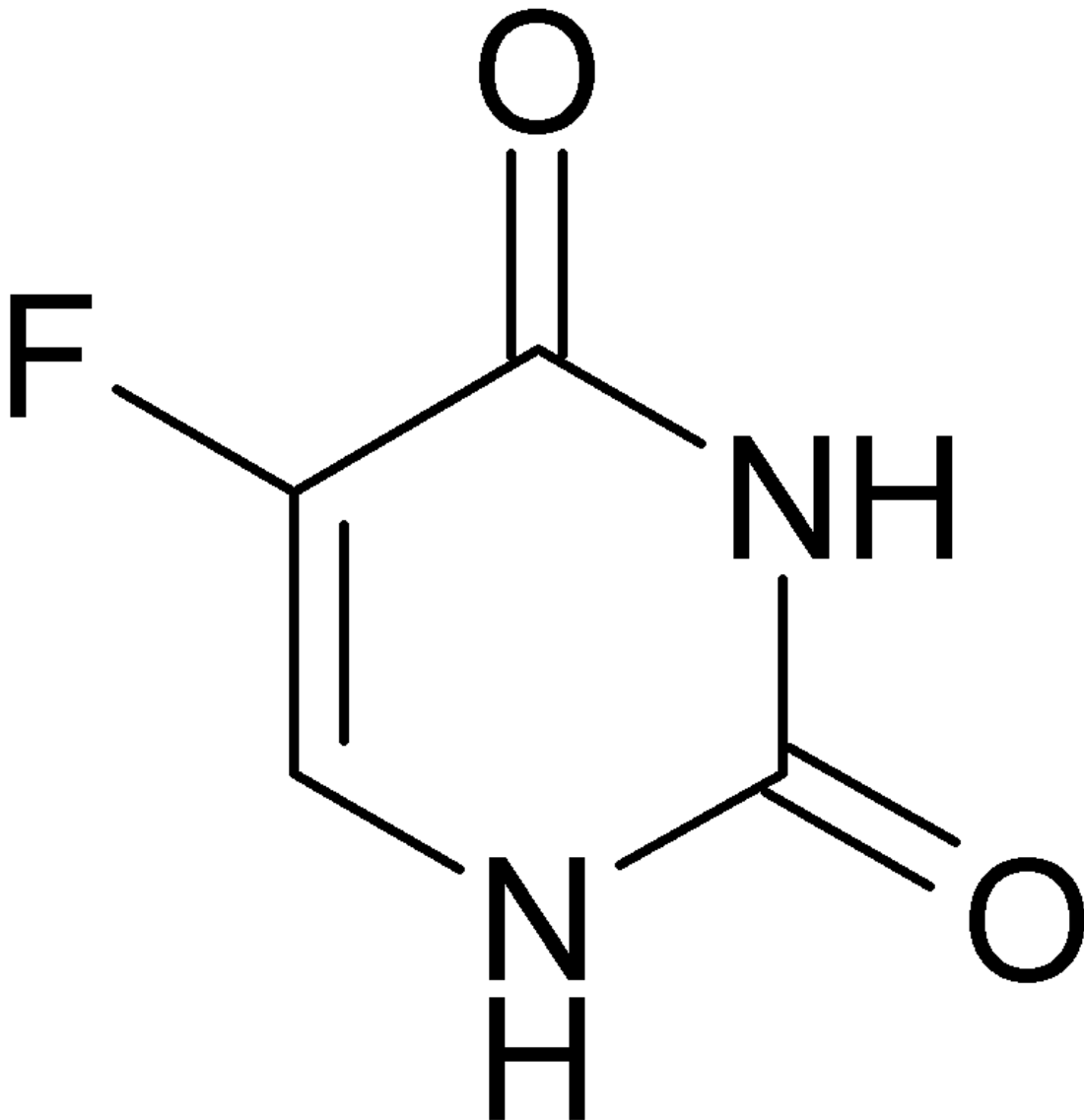


Abb. 1125 5-Fluoruracil (5-FU), ein Thymidylat-Synthase-Hemmer.

Dihydrofolat-Reduktase-Hemmer wie **Methotrexat (MTX)**¹⁹ hemmen den Folat-Stoffwechsel²⁰ global, indem sie die Bildung der biologisch aktiven Tetrahydrofolsäure (THF) aus Folsäure und Dihydrofolsäure (DHF) unterbinden (siehe dort). Dadurch kommt es zur Hemmung sowohl der Purin-Synthese²¹ als auch der Pyrimidin-Synthese (Thymidylat-

¹⁹ https://de.wikibooks.org/wiki/Pharmakologie_und_Toxikologie:_Zytostatika#Methotrexat_.28MTX.29

²⁰ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Folat-Stoffwechsel

²¹ [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Synthese_von_Inosin-5%3B;-monophosphat_\(IMP\)](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Synthese_von_Inosin-5%3B;-monophosphat_(IMP))

Synthase²²). Die Depletion an Nukleotiden führt in der Folge zur Reduktion der Zellvermehrung, so dass über diesen Mechanismus z.B. die Proliferation von Immun- oder Krebszellen gebremst werden kann.

Eine selektive Blockade der Pyrimidin-Synthese ist mit **Leflunomid**²³ möglich. Das Immunsuppressivum hemmt die Dihydroorotat-Dehydrogenase, die an der UMP-Biosynthese²⁴ beteiligt ist. Als Basistherapeutikum wird es in der Behandlung von rheumatischen Erkrankungen angewandt.

Die Pyrimidin-Synthese kann weiterhin mit verschiedenen Pyrimidin-Analoga blockiert werden. Ein Beispiel ist **5-Fluoruracil (5-FU)**²⁵. Aufgrund seiner Ähnlichkeit mit den Nukleobasen Uracil, Cytosin und Thymin inhibiert 5-FU die Thymidylat-Synthase²⁶. Eingesetzt wird es als Chemotherapeutikum v.a. bei Darmkrebs und Brustkrebs, sowie äußerlich bei Warzen.

43.16 Literatur

PMID 8650301²⁷ PMID 15096496²⁸

43.17 Weblinks

- KEGG: Pyrimidine metabolism - Homo sapiens (human)²⁹

22 #Biosynthese_von_dTMP_aus_dUMP

23 https://de.wikibooks.org/wiki/Pharmakologie_und_Toxikologie:_Zytostatika#Leflunomid

24 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_UMP

25 https://de.wikibooks.org/wiki/Pharmakologie_und_Toxikologie:_Zytostatika#5-Fluorouracil_.285-FU.29

26 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_dTMP_aus_dUMP

27 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8650301?dopt=Abstract>

28 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15096496?dopt=Abstract>

29 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00240

44 Aminosäuren-Stoffwechsel

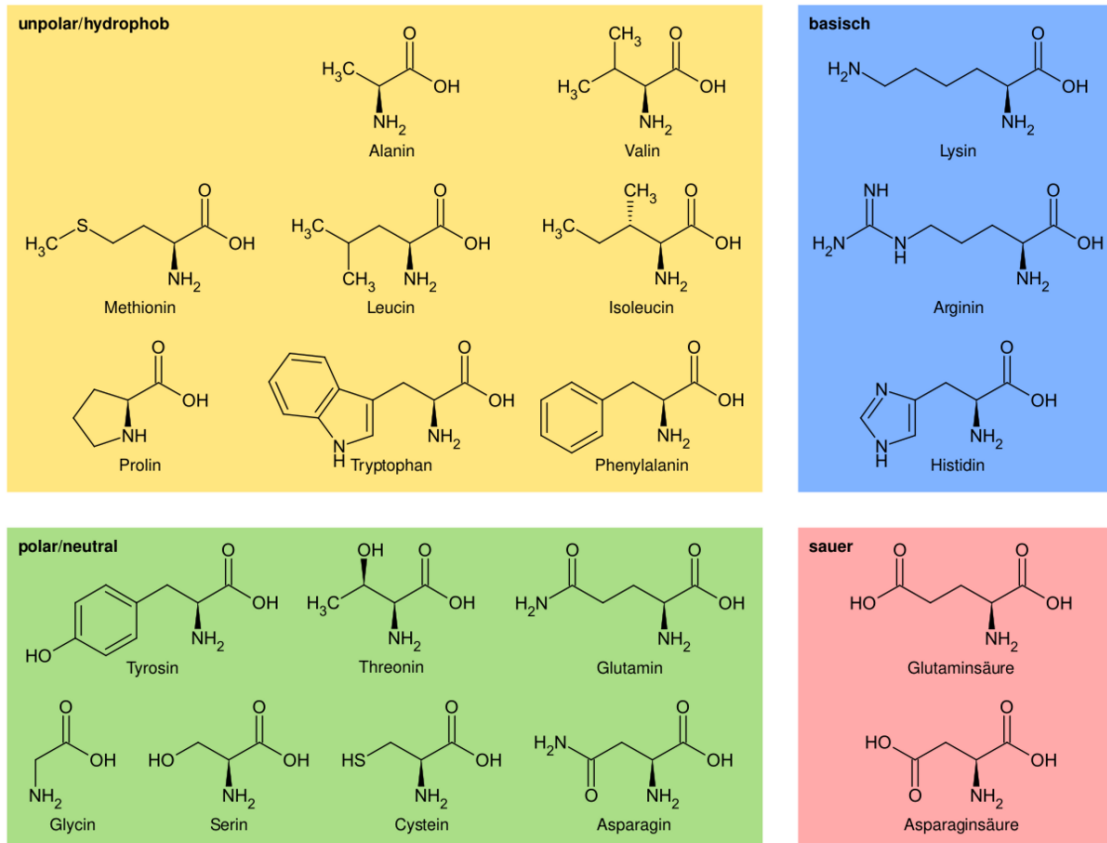


Abb. 1126 Die proteinogenen L-Aminosäuren, geordnet nach den chemischen Eigenschaften der Seitenkette.

44.1 Allgemeines

Sämtliche Proteine sind aus 20 (21+) α -Aminosäuren aufgebaut. Dabei werden nur die L-Formen der α -Aminosäuren verwendet. Etwa die Hälfte dieser Aminosäuren ist für die meisten Tiere, und somit auch den Menschen, essentiell und muss mit der Nahrung aufgenommen werden. Neben der Proteinbiosynthese werden die Aminosäuren für die Bildung zahlreicher Funktionsmoleküle und Signalstoffe verwendet.

44.2 Die Biosynthese der essentiellen proteinogenen L-Aminosäuren

Aminosäure	Ursprung	Enzyme	Quelle
Threonin	Aspartat	5	KEGG , WP
Lysin	Aspartat	6 - 9	KEGG
Methionin	Aspartat und Cystein	7 (+ 2 für Cystein)	KEGG , KEGG , WP
Phenylalanin	Erythrose-4-phosphat (HMP-Weg) und PEP (Glycolyse)	10	KEGG
Tryptophan	Erythrose-4-phosphat (HMP-Weg) und PEP (Glycolyse)	12	KEGG
Histidin	PRPP (HMP-Weg)	10	KEGG
Valin	Pyruvat	6	KEGG
Leucin	Pyruvat	5	KEGG
Isoleucin	Pyruvat (und Threonin)	10 (- 12)	KEGG

Zu den essentiellen Aminosäuren gehören Threonin, Lysin und Methionin, die aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tryptophan und Histidin sowie die verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin. Der Körper hat aufgrund des ausreichenden Angebots in der Nahrung die Enzyme für die Biosynthese dieser Aminosäuren verloren. Die Frage, warum sich gerade bei diesen Aminosäuren das „Outsourcing“ gelohnt haben könnte, lässt sich beantworten, wenn man sich die Synthesewege anschaut. Diese sind gerade bei den essentiellen Aminosäuren besonders aufwendig (viele Reaktionsschritte) und energieintensiv.

Pflanzen produzieren sich wegen den limitierten Möglichkeiten der Nahrungsaufnahme und der einfachen Energieversorgung (Photosynthese) auch weiterhin aus Glucose alle Aminosäuren und alle anderen zum Leben notwendigen komplexeren Moleküle selbst.

44.3 Die Biosynthese der nicht-essentiellen proteinogenen Aminosäuren

Glucose	
Glycolyse	
3-Phosphoglycerat	L-Serin Glycin
Glycolyse	
Pyruvat (α -Ketopropionsäure)	L-Alanin
1. Schritt der Gluconeogenese	
Oxalacetat (α -Ketobernsteinsäure)	L-Aspartat L-Asparagin
Citratzyklus	
α-Ketoglutarat (α -Ketoglutarsäure)	L-Glutamat L-Glutamin L-Glutamat-5-semialdehyd L-Prolin
	Ornitin Harnstoffzyklus L-Arginin
Farbcode: Stickstoffaufnahme/-abgabe	

Die Synthesewege der nicht-essentiellen Aminosäuren sind sehr übersichtlich. Sie beinhalten nur wenige Reaktionsschritte und zweigen von der Glycolyse, dem Citratzyklus und dem Harnstoffzyklus ab.

Zuerst werden die α -Aminosäuren Serin, Alanin, Aspartat und Glutamat durch Aminierung oder Transaminierung (Stickstoffaufnahme bzw. -übertragung) am C_{α} -Atom der entsprechenden α -Ketosäuren gebildet, die aus Glycolyse und Citratzyklus stammen. Davon leiten sich weitere Aminosäuren ab: Glycin aus Serin, Asparagin aus Aspartat sowie Glutamin, Prolin und Arginin aus Glutamat. Damit wäre bereits die Biosynthese von 9 proteinogenen Aminosäuren abgedeckt. 3 weitere - Tyrosin, Cystein und Selenocystein - gehen aus den essentiellen Aminosäuren Phenylalanin und Methionin hervor.

Im Einzelnen erfolgt die Synthese wie folgt:

- Glycin und Serin werden aus 3-Phosphoglycerat (Glycolyse) synthetisiert. 3-Phosphoglycerat wird zuerst zur α -Ketosäure 3-Phosphohydroxypyruvat oxidiert und

dann Pyridoxalphosphat¹-abhängig zu Serin transaminiert. Aus Serin wird Glycin gebildet.

- Alanin wird durch Pyridoxalphosphat-abhängige Transaminierung aus Pyruvat gebildet.
- Aspartat entsteht durch Pyridoxalphosphat-abhängige Transaminierung aus Oxalacetat (Citratzyklus). Aus Aspartat kann Asparagin hergestellt werden.
- Glutamat wird durch Aminierung oder Pyridoxalphosphat-abhängige Transaminierung aus α -Ketoglutarat (Citratzyklus) gebildet. Aus Glutamat können dann Glutamin, Prolin und über den Harnstoffzyklus Arginin synthetisiert werden.
- Das schwefelhaltige Cystein entsteht aus Serin beim Abbau der schwefelhaltigen essentiellen Aminosäure Methionin (siehe hier²). Aus Serin kann Selenocystein gebildet werden, eine seltene Aminosäure, die im genetischen Code kein eigenes Codon besitzt und deswegen gegenüber den 20 herkömmlichen proteinogenen Aminosäuren einen gewissen Sonderstatus hat.
- Tyrosin wird aus der essentiellen Aminosäure Phenylalanin generiert (siehe hier³).

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyridoxalphosphat-Stoffwechsel

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#Abbau_von_Methionin

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Tyrosin_aus_Phenylalanin

44.4 Abbau der proteinogenen L-Aminosäuren

Aminosäure	Ketogene Produkte	Glucogene Produkte
Alanin		Pyruvat
Glycin - Serin		Pyruvat
Threonin	Acetaldehyd	Pyruvat, Succinyl-CoA
Cystein		Pyruvat
Asparagin - Aspartat		Oxalacetat / Fumarat
Glutamin - Glutamat		α -Ketoglutarat
Prolin - Glutamat		α -Ketoglutarat
Arginin - Glutamat		α -Ketoglutarat
Histidin - Glutamat		α -Ketoglutarat
Methionin		Succinyl-CoA
Lysin	Acetyl-CoA	
Phenylalanin - Tyrosin	Acetoacetat	Fumarat
Tryptophan	Acetyl-CoA	Pyruvat
Valin		Succinyl-CoA
Leucin	Acetoacetat, Acetyl-CoA	
Isoleucin	Acetyl-CoA	Succinyl-CoA
Farbcode: Essentielle Aminosäuren		

Glucogene Aminosäuren werden zu Pyruvat⁴ oder zu den Intermediaten des Citratzyklus⁵ (Oxalacetat, α -Ketoglutarat, Succinyl-CoA, Fumarat) abgebaut und können zur Gluco-

⁴ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyruvat

⁵ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus

neogenese⁶ herangezogen werden. Ketogene Aminosäuren werden zu Acetaldehyd⁷, zum Ketonkörper Acetoacetat⁸ oder direkt zu Acetyl-CoA⁹ degradiert.

In den meisten Fällen steht am Anfang des Aminosäurenabbaus die Abspaltung der Aminogruppe durch Transaminierung. Der Stickstoff wird über Glutamat und Aspartat in den Harnstoffzyklus¹⁰ eingeschleust und als Harnstoff oder direkt als Ammoniak über die Niere ausgeschieden.

44.5 Posttranslationale Modifikation der proteinogenen Aminosäuren

Nachdem die L-Aminosäuren in Proteine eingebaut wurden können sie durch kovalente Modifikation weiter verändert werden. Damit lassen sich die Eigenschaften und Funktionen eines Proteins auch noch nach seiner Fertigstellung verändern. Beispiele:

- Die Hydroxyl-Gruppen der Serin-, Threonin- und Tyrosin-Reste können phosphoryliert oder mit Glycanen (O-Glycosylierung) versehen werden. Die Phosphorylierung und die dadurch bewirkte Konformationsänderung des Proteins wird z.B. für das An- und Abschalten von Enzymen (sog. Interkonversion) verwendet.
- Die γ -Amid-Gruppe von Asparagin kann ebenfalls glycosyliert werden (N-Glycosylierung).
- Histidin kann zum 3-Methylhistidin metyliert werden.
- Prolin und Lysin können hydroxyliert werden, so dass γ -Hydroxyprolin und δ -Hydroxylysin entsteht. Das findet man z.B. bei der Kollagen-Synthese.
- Glutamat kann in der γ -Position carboxyliert werden. Die γ -Carboxylierung ist z.B. bei der posttranslationalen Modifikation der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren anzutreffen.

44.6 Nicht-proteinogene Aminosäuren

Im Intermediärstoffwechsel fallen auch zahlreiche nicht-proteinogene Aminosäuren an. Beispiele sind die α -Aminosäuren Ornithin (Harnstoffzyklus¹¹), Homocystein (Methionin-Abbau¹²), 5-Hydroxy-Tryptophan (Serotonin-Biosynthese¹³), die β -Aminosäure

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese
7 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alkohol-Stoffwechsel#
Abbau_von_Ethanol](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alkohol-Stoffwechsel#Abbau_von_Ethanol)
https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ketonk%C3%BCrperbiosynthese#Reaktivierung_von_Acetoacetat_zu_Acetoacetyl-CoA_und_R.C3.BCckgewinnung_von_2_Acetyl-CoA
8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Acetyl-CoA
9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus
10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus
11 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#
Abbau_von_Methionin](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#Abbau_von_Methionin)
12 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#
Biosynthese_von_Serotonin_aus_L-Tryptophan_und_Abbau](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Serotonin_aus_L-Tryptophan_und_Abbau)
13

β -Alanin (Uracil-Abbau¹⁴) und die γ -Aminosäure γ -Aminobuttersäure (GABA, Glutamat-Stoffwechsel¹⁵).

44.7 Rolle der Aminosäuren für die Zelle bzw. den Organismus

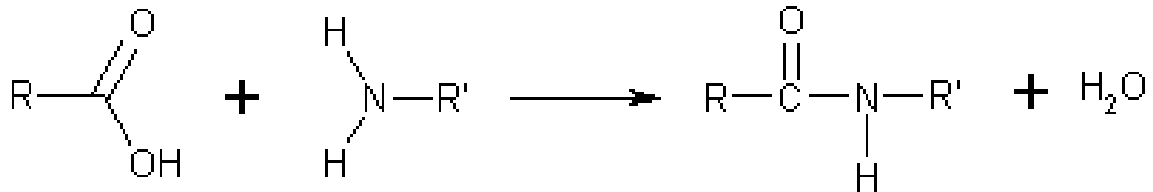


Abb. 1127 Erzeugung einer Peptidbindung.

- Die proteinogenen L-Aminosäuren sind die Bausteine sämtlicher Proteine (Enzyme, Strukturproteine usw.). Dafür werden die Aminosäuren am Ribosom zu einer langen Peptid-Kette verknüpft. Die Peptidbindung zwischen zwei Aminosäuren entsteht, indem die Amino-Gruppe der einen Aminosäure mit der Carboxyl-Gruppe der nächsten Aminosäure unter Wasserabspaltung reagiert.
- Die Abbauprodukte der Aminosäuren - aus der Nahrung oder aus dem körpereigenen Proteinbestand - können zur Energiegewinnung und zur Synthese von Fettsäuren und Cholesterin genutzt werden und die glucogenen Aminosäuren zusätzlich auch zum Wiederauffüllen des Citratzyklus zur Gluconeogenese.
- Im Vielzeller fungieren viele Aminosäuren (Glutamat, Glycin, Aspartat) und ihre Derivate (GABA, L-Thyroxin, Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin, Serotonin und Histamin) als Transmittersubstanzen bzw. Hormone.
- Aus oder unter Beteiligung von Aminosäuren werden weitere wichtige Moleküle gebildet wie z.B. Carnitin¹⁶ (aus Lysin¹⁷), Taurin¹⁸ (aus Cystein¹⁹), Kreatin²⁰ (aus Arginin²¹ und

14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel#Stoffwechsel_der_Uridinphosphate

15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutamat-_und_Glutamin-Stoffwechsel#.CE.B3-Aminobutters.C3.A4ure

16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Carnitin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Carnitin_aus_Lysin

17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Lysin-Stoffwechsel

18 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Taurin-_und_Hypotaurin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Hypotaurin_aus_Cystein

19 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cystein-Stoffwechsel

20 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arginin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Kreatinphosphat_aus_Arginin_und_Glycin

21 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus#Der_Harnstoffzyklus

Glycin²²), Häm²³ (mit Glycin²⁴), Coenzym A²⁵ (mit Cystein²⁶) oder Sphingolipide²⁷ (mit Serin²⁸).

44.8 Glutamat - Die Drehscheibe des Stickstoff-Stoffwechsels

Stickstoff in Form von Ammoniak (NH₃) oder Aminogruppen (-NH₂) kann im Stoffwechsel reversibel auf Pyruvat, Oxalacetat und α -Ketoglutarat übertragen werden, die aus der Glycolyse und dem Citratzyklus stammen. Dadurch werden Alanin, Glutamat (und Glutamin) und Aspartat gebildet. Dies hat mehrerlei Bedeutung:

1. Beseitigung von freiem (giftigen) Ammoniak, das insbesondere aus dem Aminosäurenabbau stammt.
2. Verwendung des fixierten Stickstoffs für die Biosynthese von Aminosäuren, Harnstoff (zur Stickstoffausscheidung) und anderen stickstoffhaltigen Verbindungen wie Purine und Pyrimidine.
3. Durch die Umkehrung der Aminogruppenübertragung können die genannten Aminosäuren (durch die Nahrung aufgenommen oder durch Muskelabbau in Hungerzeiten freigesetzt) entsprechend Substrat liefern zur Energieerzeugung oder zur Gluconeogenese, sowie zur Wiederauffüllung des Citratzyklus mit C4-Körpern.

Der Stickstoff aus freiem Ammoniak wird zuerst im Glutamat fixiert und dann auf weitere Moleküle übertragen. Glutamat nimmt daher eine zentrale Stellung ein. Als Coenzym der Transaminasen dient häufig **Pyridoxalphosphat** (PLP, Vitamin B₆)²⁹. Das Vitamin ist auch an vielen anderen Reaktionen im Aminosäurenstoffwechsel beteiligt.

Reaktionen		Enzym	Abk.
α -Ketoglutarat + NH ₃	Glutamat	Glutamatdehydrogenase	GLDH
Glutamat + NH ₃	Glutamin	Glutaminsynthetase	
Glutamat + Pyruvat	α -Ketoglutarat + Alanin	Glutamat-Pyruvat-Transaminase bzw. Alanin-Aminotransferase	GPT bzw. ALAT
Glutamat + Oxalacetat	α -Ketoglutarat + Aspartat	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase bzw. Aspartat-Aminotransferase	GOT bzw. ASAT

- 22 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycin
 23 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Porphyrinbiosynthese#Biosynthese_eines_H.C3.A4m_aus_8_Succinyl-CoA_und_8_Glycin
 24 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycin
 25 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pantothenat-Stoffwechsel
 26 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cystein-Stoffwechsel
 27 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Sphingolipid-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Ceramid
 28 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_L-Serin
 29 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyridoxalphosphat-Stoffwechsel

Über die Verstoffwechslung von Aminosäuren gelangt Stickstoff auch in andere Stoffwechselwege. Dabei dienen insbesondere Glutamat, Glutamin und Aspartat als Stickstoff-Donatoren. Der Amino-Stickstoff wird benötigt u.a. für:

- Aminozucker-Stoffwechsel³⁰ (Glutamin)
- Porphyrin-Biosynthese³¹ (Glycin)
- Purin-Biosynthese³² (Glycin, Glutamin, Aspartat)
- Pyrimidin-Stoffwechsel³³ (Glutamin, Aspartat)
- Glycin- und Serinbiosynthese³⁴ (Glutamat)
- Harnstoffbiosynthese³⁵ (Glutamat, Aspartat)
- Kreatin-Biosynthese³⁶ (Glycin, Arginin)
- Sphingolipid-Biosynthese³⁷ (Serin)

Ausgeschieden wird der Stickstoff in Form von Harnstoff, der v.a. in der Leber gebildet wird und den Körper über die Niere verlässt.

44.9 Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Da die Enzyme **GOT**, **GPT** und **GLDH** überwiegend in der Leber vorkommen kann ihre Bestimmung im Blutserum zur **Diagnostik von Leberschädigungen** verwendet werden. Die GPT kommt fast ausschließlich im Zytoplasma vor, die GOT zu 30 % im Zytoplasma und zu 70 % in den Mitochondrien, die GLDH ausschließlich in den Mitochondrien. Daher kann aus dem Muster der Werte auf das Ausmaß der Zellschädigung rückgeschlossen werden. Dabei bestimmt man gerne den Ritis-Quotient = GOT/GPT. Bei leichten Zellschäden ist v.a. die GPT erhöht (Ritis-Q. < 1), bei schweren Schäden mit Beeinträchtigung der Zellorganellen dominieren die GOT und GLDH (Ritis-Q. > 1). Diese Parameter bieten aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit (GOT 17 h, GPT 47 h) und der guten Korrelation zwischen Schadensausmaß und Spiegelhöhe eine gute Momentaufnahme und sind gut zur Verlaufsbeobachtung geeignet. Die GOT kann auch bei Herzinfarkt oder muskulären Schäden erhöht sein.

Weblinks: Laborlexikon: GPT³⁸, GOT³⁹, GLDH⁴⁰

30 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aminozucker-Stoffwechsel

31 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Porphyrinbiosynthese

32 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel

33 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel

34 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel

35 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus

36 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arginin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Kreatinphosphat_aus_Arginin_und_Glycin

37 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Sphingolipid-Stoffwechsel

38 <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/g/GPT.htm>

39 <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/g/GOT.htm>

40 <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/g/GLDH.htm>

44.10 Weblinks

- KEGG: Nitrogen metabolism - Homo sapiens (human)⁴¹
- Amino acid properties⁴²

41 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00910

42 <http://www.russell.embl.de/aas>

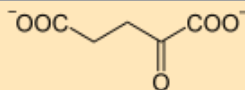

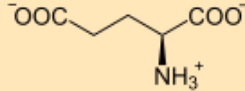

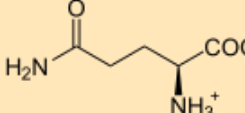
45 Glutamat- und Glutamin-Stoffwechsel

45.1 Allgemeines

L-Glutamat (L-Glutaminsäure) ist eine nicht-essentielle, proteinogene Aminosäure mit einer sauren, hydrophilen Carboxylgruppe-tragenden Seitenkette. Die α -Aminosäure Glutamat bzw. die zugehörige α -Ketosäure α -Ketoglutarat hat im Stoffwechsel eine herausragende Rolle als Stickstoff-Sammel- und Verteilungsstelle. Glutamat und das davon abgeleitete biogene Amin γ -Aminobuttersäure (GABA) wirken weiterhin im ZNS als Neurotransmitter.

L-Glutamin ist eine nicht-essentielle, proteinogene Aminosäure mit einer hydrophilen Säureamidgruppe-tragenden Seitenkette. Sie dient ebenfalls als Vehikel für Aminogruppen.

45.2 Glutamat und Glutamin

	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 α -Ketoglutarat					
	 NH_3 , NAD(P)H/H^+ H_2O , NAD(P)^+	NAD(P)H/H^+ , NH_3 NAD(P)^+ , H_2O	Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)	1.4.1.3	Ox	GLUD1-Def. (Hyperinsulinismus-Hyperammonämie-S. (HHS))
	 L-Glutamat (α -Aminoglutarat)					
	 NH_3 , ATP ADP, P_i	NH_3 H_2O	1) Glutamin-Synthetase 2) Glutaminase	6.3.1.2 3.5.1.2	Lig Hyd	GLNS-Def.
	 L-Glutamin					

α -Ketoglutarat reagiert mit Ammoniak oder einer Aminogruppe zu Glutamat. Dies ist die wichtigste reversible Reaktion, über die der Stickstoff fixiert wird, der in verschiedenen Stoffwechselreaktionen, v.a. aber beim Abbau von Aminosäuren und deren Derivaten, frei wird. Durch Aufnahme einer weiteren Stickstoffgruppe entsteht aus Glutamat - unter ATP-Verbrauch - Glutamin. Glutamat verteilt den Stickstoff nun weiter, z.B. auf Pyruvat (Alanin-Biosynthese¹) und Oxalacetat (Aspartat-Biosynthese²). Die entsprechenden Enzymaktivitäten (GOT, GPT, GLDH) sind besonders in der Leber ausgeprägt, da hier auch größtenteils die Harnstoffsynthese stattfindet.

Glutamat, Glutamin und Aspartat schleusen den Stickstoff nun in weitere Stoffwechselwege ein, entweder durch Übertragung der Aminogruppe oder komplexere chemische Reaktionen. Dazu gehören z.B.:

- Alanin-Bildung³ (Glu)
- Biosynthese von Aspartat⁴ (Glu) und Asparagin⁵ aus Aspartat (Gln).
- Harnstoffzyklus⁶ in der Leber (Glu, Gln, Asp) mit Bildung von Harnstoff oder Arginin. Letzteres ist Ausgangspunkt der Biosynthese von Creatin und basischer Polyamine⁷.
- Aus Glutamat werden Ornithin⁸ (L-AS) und Prolin⁹ gebildet.
- Biosynthese von Serin und Glycin¹⁰ (Glu).
- Glutathion-Biosynthese¹¹ (Glu).
- Proteinbiosynthese (Translation) (Glu, Gln, Asp, Ala u.a.m.).
- Aminosucker-Stoffwechsel¹² (Gln)
- Purin-Biosynthese¹³ (Gln, Asp).
- Pyrimidin-Stoffwechsel¹⁴ (Gln, Asp).

Glutamin ist unter den Aminosäuren diejenige mit der höchste Plasmakonzentration. Neben Alanin ist Glutamin für den Stickstoff-Transport über den Blutweg verantwortlich. Glutamin kann so z.B. Ammoniak vom Gehirn über den Blutweg Richtung Niere transportieren. In der Niere kann Glutamin durch die mitochondriale Glutaminase-Reaktion Ammoniak freisetzen, das zusammen mit einem Proton (d.h. Säure) ausgeschieden wird. Dadurch wird im Harnstoffzyklus Bicarbonat eingespart (pH-Regulation).

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alanin-Stoffwechsel
2 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Asparagin-Stoffwechsel_\(Aspartatzyklus\)](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Asparagin-Stoffwechsel_(Aspartatzyklus))
3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alanin-Stoffwechsel
4 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Asparagin-Stoffwechsel_\(Aspartatzyklus\)#Die_Biosynthese_von_Aspartat_und_der_Aspartatzyklus](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Asparagin-Stoffwechsel_(Aspartatzyklus)#Die_Biosynthese_von_Aspartat_und_der_Aspartatzyklus)
5 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Asparagin-Stoffwechsel_\(Aspartatzyklus\)](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Asparagin-Stoffwechsel_(Aspartatzyklus))
6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus
7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arginin-Stoffwechsel
8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus#Ornithin_wird_aus_Glutamat_gebildet
9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Prolin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_L-Prolin_aus_L-Glutamat
10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_L-Serin_aus_Phosphoglycerat_oder_Pyruvat
11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutathion-Stoffwechsel
12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aminosucker-Stoffwechsel#Einzelreaktionen
13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel
14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel

Der Abbau von Glutamin und Glutamat liefert wieder α-Ketoglutarat, das nach Umwandlung in Oxalacetat (Citratzyklus¹⁵) für die Gluconeogenese¹⁶ genutzt werden kann. Glutamin ist das bevorzugte Substrat für die Gluconeogenese in der Niere.

Weitere Informationen zu den einzelnen Aminosäuren findet man auf deren Unterseiten.

Glutamat spielt eine wichtige Rolle als exzitatorischer Neurotransmitter im ZNS (und in der Nahrungsmittelindustrie als Geschmacksverstärker, Geschmacksrichtung Umami). Die Decarboxylierung von Glutamat führt zum biogenen Amin γ-Aminobuttersäure (GABA), ein ebenfalls wichtiger aber inhibitorischer Neurotransmitter im Gehirn:

45.3 γ-Aminobuttersäure

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		L-Glutamat (α-Aminoglutarat)					
	CO ₂		Pyridoxal-phosphat	Glutamat-Decarboxylase	4.1.1.15	Ly	GAD1-Def. (spastic cerebral palsy).
		γ-Aminobuttersäure (GABA)					
α-Ketoglutarat		α-Ketoglutarat		GABA-Transaminase (ABAT)	2.6.1.19	Tr	ABAT-Def.
		Succinat-Semialdehyd					
H ₂ O, NAD⁺				Succinat-Semialdehyd-Dehydrogenase	1.2.1.24	Ox	SSADH-Def.
		Succinat					

GABA wird zu Succinat abgebaut, das mit CoA-SH aktiviert und wieder in den Citratzyklus¹⁷ eingeschleust werden kann.

15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus

16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese

17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus

45.4 Weblinks

- KEGG: Glutamate metabolism - Homo sapiens (human)¹⁸
- KEGG: Butanoate metabolism - Homo sapiens (human)¹⁹


¹⁸ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00251
¹⁹ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00650

46 Alanin-Stoffwechsel

46.1 Allgemeines

L-Alanin ist eine nicht-essentielle, kleine, proteinogene Aminosäure mit einer aliphatischen, unpolaren, hydrophoben Seitenkette.

46.2 Biosynthese und Abbau von Alanin durch Transaminierung

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{COO}^- \end{array}$ Pyruvat						
Glutamat α - Ketoglutarat		Glutamat α - Ketoglutarat	Pyridoxal-phosphat	Alanin-Transaminase (ALT, ALAT, GPT)	2.6.1.2	Tr	
	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$ L-Alanin						

46.3 Biologische Bedeutung

- Biosynthese von Alanin z.B. für die Proteinbiosynthese.
- Abbau von Alanin zu Pyruvat z.B. für die Gluconeogenese¹ oder den Citratzyklus².
- Glucose-Alanin-Zyklus (siehe unter Glycolyse³).
- Alanin entsteht (neben Acetyl-CoA) auch beim Abbau der essentiellen Aminosäure Tryptophan⁴.

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse#Bedeutung_der_anaeroben_Glycolyse

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Abbau_von_Tryptophan

46.4 Weblinks

- KEGG: Alanine and aspartate metabolism - Homo sapiens (human)⁵

⁵ <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00252.html>

47 Aspartat- und Asparagin-Stoffwechsel (Aspartatzyklus)

47.1 Allgemeines

L-Aspartat (L-Asparaginsäure) ist eine nicht-essentielle, proteinogene Aminosäure mit einer hydrophilen, sauren Carboxylgruppe in der Seitenkette. Die Aminosäure entsteht aus Oxalacetat durch Übernahme einer Stickstoff-Gruppe von Glutamat. Aspartat wird u.a. benötigt für die Purin-, Pyrimidin- und die Harnstoffsynthese.

L-Asparagin ist eine nicht-essentielle, proteinogene Aminosäure mit einer hydrophilen Säureamid-tragenden Seitenkette. Sie leitet sich vom Aspartat ab.

47.2 Biosynthese und Abbau von Aspartat und der Aspartatzyklus

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Oxalacetat					
L-Glutamat α-Ketoglutarat		L-Glutamat α-Ketoglutarat	Pyridoxal-phosphat	Aspartat-Transaminase (AST, ASAT, GOT)	2.6.1.1	Tr	
		L-Aspartat					
NTP, R=O NDP + P _i od. NMP + PP _i				Y-Synthetase		Lig	
		Kondensations- produkt Y					
R-NH₃				Y-Lyase		Ly	
		Fumarat					
H ₂ O		H ₂ O		Fumarase 1	4.2.1.2	Ly	Fumarase-Def. , HLRCC , MCUL1
		Malat					
NAD⁺ NADH/H⁺		NAD⁺ NADH/H⁺		Malat-Dehydrogenase	1.1.1.37	Ox	
		Oxalacetat					

Die Aspartat-Transaminase kann sowohl zur Erzeugung von Aspartat genutzt werden als auch zu dessen Abbau, z.B. um Oxalacetat für die Gluconeogenese freizusetzen. Das Enzym

wirkt außerdem am Malat-Aspartat-Shuttle¹ mit, ein System zum Transport von Reduktionsäquivalenten in das Mitochondrium.

Der Aspartatzyklus läuft im Zytosol ab einschließlich der Teilschritte des Citratzyklus². Er liefert den aus dem Glutamat stammenden Stickstoff in folgende Wege:

- Harnstoffzyklus³
- Synthese von IMP⁴ und Synthese von AMP aus IMP⁵

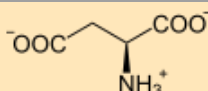

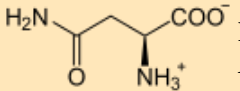
Als ganzes geht Aspartat ein in die:

- Pyrimidin-Biosynthese⁶
- Proteinbiosynthese

Eine physiologische Rolle hat Aspartat im ZNS als Neurotransmitter.

47.3 Biosynthese von Asparagin

Aspartat (Asparaginsäure) kann von Glutamin unter ATP-Hydrolyse eine weitere Stickstoffgruppe übernehmen und wird zu Asparagin:

All.		Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		<chem>[O-]C(=O)CC(N)C(=O)[O-]</chem>  L-Aspartat						
- Glutamin	H ₂ O, ATP, L-Glutamin AMP, PP _i , L-Glutamat		L-Glutamin, ATP, H ₂ O L-Glutamat, AMP, PP _i		Asparagin-Synthase	6.3.5.4	Lig	
		<chem>NC(=O)CC(N)C(=O)[O-]</chem>  L-Asparagin						

In Glykoproteinen bildet Asparagin eine Zuckeranbindungsstelle (N-Glykosylierung⁷; Anm.: N steht hier nicht für Stickstoff, sondern für Asparagin).

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse#Das_Malat-Aspartat-Shuttle
 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus
 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus
 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Synthese_von_Inosinmonophosphat
 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Synthese_von_AMP_aus_IMP
 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_UMP
 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_N-Glycan-Stoffwechsel

47.4 Weblinks

- KEGG: Alanine and aspartate metabolism - Homo sapiens (human)⁸

⁸ <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00252.html>


48 Harnstoffzyklus

48.1 Allgemeines

Der Harnstoffzyklus findet überwiegend in der Leber statt und zwar verteilt auf Zytosol und Mitochondrium. Er dient der Entgiftung von Ammoniak, das insbesondere beim Proteinabbau frei wird. 1932 wurde er von Hans Adolf Krebs und Kurt Henseleit entdeckt. Es war damit der erste metabolische Zyklus, der beschrieben wurde.

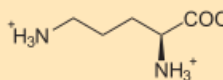
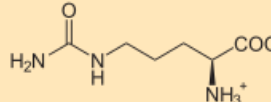
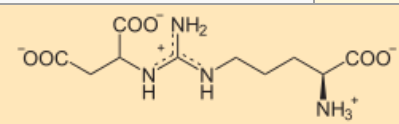
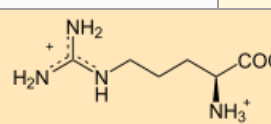
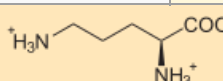
Neben Harnstoff wird im Harnstoffzyklus auch die Aminosäure Arginin gebildet.

48.2 Bildung von Carbamoylphosphat im Mitochondrium

All.		Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{O}=\text{C} \\ \\ \text{O}^- \end{array} \quad \text{HCO}_3^-$						
+ N-Acetylglutamat	2 ATP, NH ₃ 2 ADP, P _i				Carbamoylphosphat-Synthetase I Mitochondrium	6.3.4.16	Lig I	Hyperammonämie
		$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{O}=\text{C} \\ \\ \text{O}^{2-} \end{array} \quad \text{Carbamoylphosphat}$						

Die Carbamoyl-phosphat-Synthetase I wird **allosterisch** aktiviert von **N-Acetylglutamat**. Dieses dient dem Enzym als Parameter bzw. Sensor für das Glutamat- und damit für das Ammoniak-Vorkommen.

48.3 Der Harnstoffzyklus

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Ornithin					
	Carbamoylphosphat P _i	↓		Ornithin-Carbamoyltransferase Mitochondrium	2.1.3.3	Tr	Hyperammonämie II
		Citrullin					
				Citrullin-Transporter Innere Mitochondrienmembran			Citrullin-Transporter-Defizienz
	ATP, Aspartat AMP + PP _i	↓		Argininosuccinat-Synthase Zytosol	6.3.4.5	Lig	Citrullinämie I
		L-Arginino-succinat					
	Fumarat	↓		Argininosuccinat-Lyase Zytosol	4.3.2.1	Ly	Argininbernsteinsäurekrankheit
		L-Arginin					
	H ₂ O Harnstoff	↓	Mn	Arginase Zytosol	3.5.3.1	Hyd	Argininämie
		Ornithin					
				Mitochondrialer Ornithintransporter 1 Innere Mitochondrienmembran			Hyperornithinämie-Hyperammonämie-Homocitrullinurie-Syndrom

48.4 Die Reaktionen im Detail

Der **Harnstoffzyklus** ist in der Zelle auf **zwei Kompartimente** verteilt. Die Biosynthese von Carbamoylphosphat und die Übertragung des Carbamoyl-Restes auf Ornithin zur Bildung von Citrullin findet im Mitochondrium statt, die restlichen Reaktionen laufen im

Zytosol ab. Die für die Transportprozesse zuständigen Ornithin- und Citrullintransporter sitzen in der inneren Mitochondrienmembran. Der Stickstoff, der in das Harnstoff-Molekül eingebaut wird, wird von Carbamoylphosphat und Aspartat in den Zyklus eingebracht.

- **Carbamoylphosphat** wird von der Carbamoylphosphat-Synthetase I im Mitochondrium aus bzw. mit Hilfe von Hydrogencarbonat, Ammoniak und ATP gebildet. Die Biosynthese wird von N-Acetylglutamat allosterisch aktiviert.
- Ebenfalls im Mitochondrium erfolgt die Übertragung des Carbamoyl-Restes unter Phosphat-Abspaltung auf **Ornithin**. Dabei entsteht **Citrullin**, das von einem spezifischen Transporter ins Zytosol verbracht wird.
- Im Zytosol wird über den Aspartatzyklus¹ ein weiteres Stickstoff-Atom auf Citrullin übertragen, so dass aus dem endständigen Harnstoff-Rest eine Guanidino-Gruppe wird. Im Einzelnen wird Citrullin unter ATP-Verbrauch mit Aspartat zu L-Argininosuccinat kondensiert und letzteres dann in Arginin und Fumarat gespalten.
- Im letzten Schritt wird Arginin zu Ornithin und Harnstoff hydrolysiert. Nach Rücktransport ins Mitochondrium steht Ornithin für den nächsten Zyklus bereit.

Die Synthese eines Harnstoffmoleküls kostet mindestens 4 energiereiche Phosphatbindungen, was der Hydrolyse von 4 ATP zu 4 ADP + 4 P_i entspricht. Allerdings liefert der anhängende Aspartatzyklus auch ein NADH/H⁺, entsprechend 2,5 ATP.

48.5 Bedeutung für den Organismus

Bezogen auf den Organismus spielt sich die Harnstoff-Biosynthese hauptsächlich in der Leber ab. Seine Hauptfunktion ist die Entgiftung von Ammoniak unter Bicarbonatverbrauch zu ungiftigem Harnstoff, der dann über die Niere ausgeschieden werden kann, d.h. **Stickstoffausscheidung**. Der Stickstoff wird in Form von Ammoniak aus der „Stickstoffsammelstelle“ Glutamat freigesetzt (Glutamat-Dehydrogenase-Reaktion²), das diesen seinerseits von Alanin, Aspartat oder beim Abbau anderer Aminosäuren übernommen hat.

Stickstoff kann auch direkt in den Urin ausgeschieden werden. Dabei wird in der Niere Ammoniak aus Glutamin freigesetzt (Glutaminase-Reaktion³). Das basische Ammoniakmolekül (pK 9) bindet bei den üblichen pH-Werten in der Niere generell ein Proton und wandert als Ammoniumion NH₄⁺ in den Urin.

Da die Glutaminase-Reaktion nun einerseits Protonen zur Ausscheidung bringt und andererseits Bicarbonat (Carbamoylphosphatsynthese) einspart, kann der Organismus über das Gleichgewicht dieser beiden Stickstoffausscheidungssysteme effektiv die Protonenausscheidung und damit den **Säuren-Basen-Haushalt** regulieren.

Wie kommt das Ammoniak, das v.a. beim Abbau von Aminosäuren (dabei u.a. im Purin-nukleotidzyklus⁴) freigesetzt wird, zur Entgiftung in die Leber? Die wichtigste Rolle über-

1 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Aspargin-Stoffwechsel_\(Aspartatzyklus\)#Biosynthese_und_Abbau_von_Aspartat_und_der_Aspartatzyklus](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Aspargin-Stoffwechsel_(Aspartatzyklus)#Biosynthese_und_Abbau_von_Aspartat_und_der_Aspartatzyklus)

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutamat-_und_Glutamin-Stoffwechsel#Glutamat_und_Glutamin

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutamat-_und_Glutamin-Stoffwechsel#Glutamat_und_Glutamin

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Synthese_von_AMP_aus_IMP_und_Desaminierung_zu_IMP

nimmt hier Alanin⁵, das über den **Glucose-Alanin-Zyklus**⁶ den Stickstoff in die Leber transportiert und dort wieder auf Glutamat überträgt. (Das bei der Transaminierung⁷ frei werdende Pyruvat⁸ kann dann direkt zur Gluconeogenese⁹ verwendet werden, die meist mit der gesteigerten Proteolyse bei kataboler Stoffwechsellage einhergeht.) Von untergeordneter Bedeutung dürfte der N-Transport via Glutamin sein.

Neben der Ammoniak-Ausscheidung dienen die Reaktionsschritte des Harnstoffzyklus auch der **Biosynthese der proteinogenen Aminosäure Arginin**¹⁰.

48.6 Pathobiochemie

Störungen des Harnstoffzyklus¹¹ äußern sich in der Trias Hyperammonämie, Enzephalopathie und Säure-Basen-Störungen. Als Ursachen kommen die seltenen genetischen Transporter- und Enzymdefekte in Betracht und erworbene Lebererkrankungen wie Leberzirrhose oder akutes Leberversagen z.B. durch Knollenblätterpilz- oder Paracetamolvergiftung.

5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_L-Alanin
6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse#Bedeutung_der_anaeroben_Glycolyse
7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alanin-Stoffwechsel#Biosynthese_und_Abbau_von_Alantin_durch_Transaminierung
8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyruvat
9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese
10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arginin-Stoffwechsel
11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoff-Zyklus-Erkrankungen

48.7 Labormedizin/Mikrobiologie

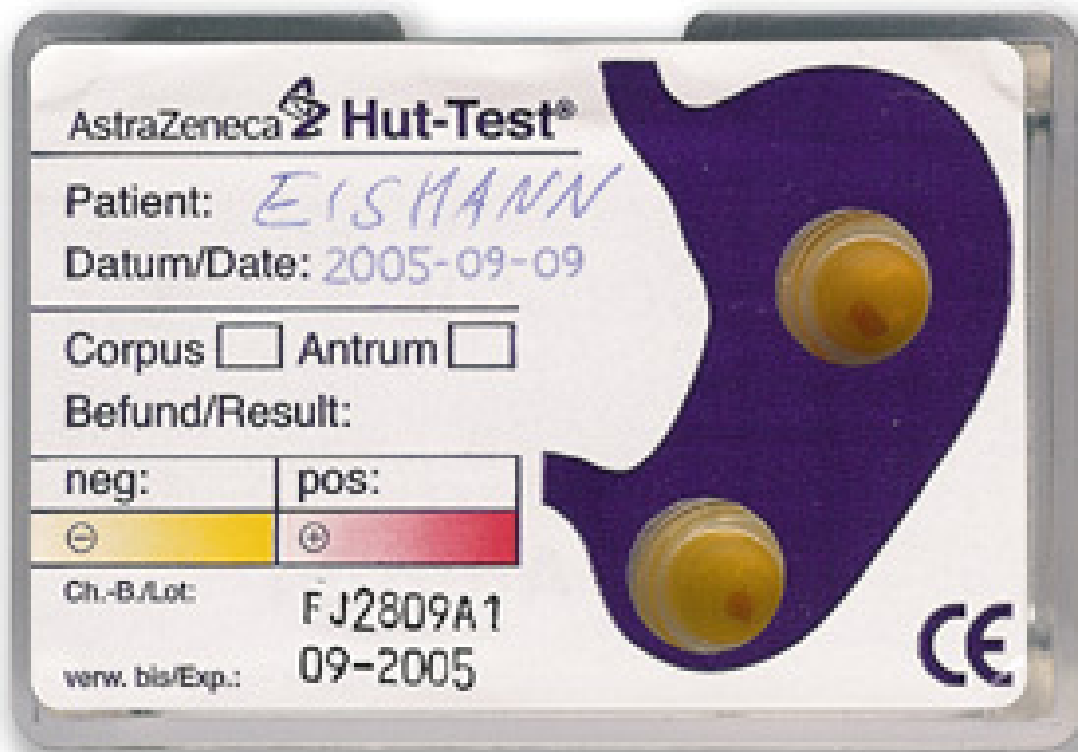


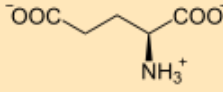

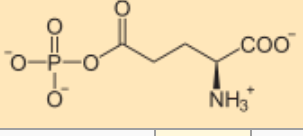

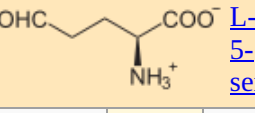

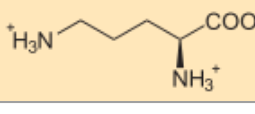
Abb. 1171 Der HUT.

Viele Bakterien können Harnstoff mit Wasser und mittels Urease (EC 3.5.1.5¹²) in Ammoniak und Kohlendioxid spalten. Mit einer derart gebildeten basischen Ammoniakwolke schützt sich z.B. der Magenkeim *Helicobacter pylori* vor der Magensäure. Mit dem Helicobacter-Urease-Test (HUT) lässt sich eine Infektion nachweisen. Dabei werden Magenbiopsien in ein Harnstoff-haltiges Nährmedium gegeben (siehe Abbildung). Sind Bakterien vorhanden, so produzieren diese Ammoniak und der Indikator färbt sich rot.

Ähnlich funktioniert der ¹³C-Atemtest. Hier nimmt der Patient Harnstoff zu sich, der mit dem stabilen Kohlenstoff-Isotop ¹³C markiert ist. Ist *H. pylori* im Magen vorhanden, so erscheint das ¹³C im CO₂ der Atemluft und kann infrarotspektrometrisch gemessen werden.

12 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=3.5.1.5

48.8 Ornithin wird aus Glutamat gebildet

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		L- Glutamat					
	ATP ADP			Glutamat-5- Kinase	2.7.2.11	Tr	
		L- Glutamat- 5- phosphat					
NADPH/H⁺ P _i , NADP⁺		NADPH/H⁺ NADP⁺ , P _i		Glutamat-5- semialdehyd- Dehydrogenase	1.2.1.41	Ox	
		L-Glutamat- 5- semialdehyd					
L- Aminosäure α-Ketosäure		L- Aminosäure α-Ketosäure	Pyridoxal- phosphat	Ornithin- Aminotransferase	2.6.1.13	Tr	Ornithinemia with gyrate atrophy of the choroid and retina (HOGA)
		Ornithin					

Die Bildung von L-Glutamat-5-Semialdehyd liegt auch auf dem Weg der Prolinbiosynthese¹³.

¹³ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Prolin-Stoffwechsel

48.9 Ornithin wird zu Glutamat abgebaut

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Ornithin					
α -Ketosäure L-Aminosäure		α -Ketosäure L-Aminosäure	Pyridoxal-phosphat	Ornithin-Aminotransferase	2.6.1.13	Tr	Ornithinemia with gyrate atrophy of the choroid and retina (HOGA)
H_2O , NAD⁺ NADH/H⁺		H_2O , NAD⁺ NADH/H⁺		1-Pyrrolin-5-carboxylat-Dehydrogenase	1.5.1.12	Ox	Hyperprolinämie II
		L-Glutamat					

Der 2. Schritt ist der gleiche wie beim Abbau von Prolin¹⁴. Auch Arginin, das durch Harnstoffabspaltung aus Ornithin entsteht, wird über diesen Weg zu Glutamat abgebaut.

48.10 Verbindungen des Harnstoffzyklus mit anderen Stoffwechselwegen

- Glutamat- und Glutamin-Stoffwechsel¹⁵
- Aspartatzyklus¹⁶
- Ornithinsynthese aus Glutamat (s.o.)
- Prolin-Stoffwechsel¹⁷ (Ornithinsyntheseweg)
- Arginin-Stoffwechsel¹⁸ (Biosynthese von L-Arginin für die Proteinbiosynthese, die Bildung von NO, Polyaminen und Kreatinphosphat)

14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Prolin-Stoffwechsel

15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutamat-_und_Glutamin-Stoffwechsel

16 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Aspargin-Stoffwechsel_\(Aspartatzyklus\)](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Aspargin-Stoffwechsel_(Aspartatzyklus))

17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Prolin-Stoffwechsel

18 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arginin-Stoffwechsel

48.11 Weblinks

- KEGG: Arginine and proline metabolism - Homo sapiens (human)¹⁹
- The chemical logic behind... Aminoacid degradation and urea cycle²⁰ by Prof. Doutor Pedro Silva.
- Google Video - Harnstoffzyklus, OE Kabarett Charité ²¹

¹⁹ <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00330.html>

²⁰ <http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/urea.htm>

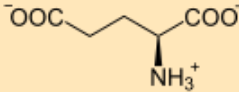

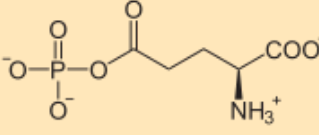

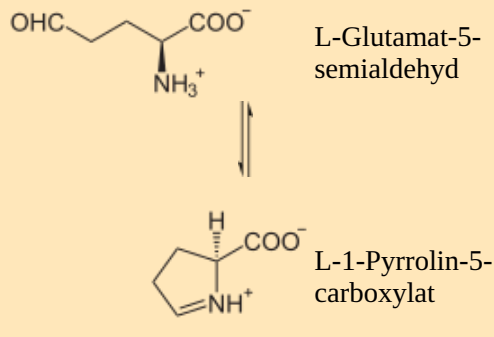

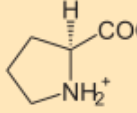
²¹ <http://video.google.de/videoplay?docid=7809881692800595901>

49 Prolin-Stoffwechsel

49.1 Allgemeines

L-Prolin ist eine nicht-essentielle, proteinogene Aminosäure mit einer heterozyklischen Seitenkette. Sie wird aus Glutamat auf- und zu Glutamat abgebaut. Im Kollagen kommt sie als Hydroxyprolin vor.

49.2 Biosynthese von L-Prolin aus L-Glutamat

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		<u>L-Glutamat</u>					
	ATP ADP			Glutamat-5-Kinase	2.7.2.11	Tr	
		L-Glutamat-5-phosphat					
	<u>NADPH/H⁺</u> P _i , <u>NADP⁺</u>		<u>NADPH/H⁺</u> <u>NADP⁺</u> , P _i	Glutamat-5-semialdehyd-Dehydrogenase	1.2.1.41	Ox	
		L-Glutamat-5-semialdehyd L-1-Pyrrolin-5-carboxylat					
	<u>NAD(P)H/H⁺</u> <u>NAD(P)⁺</u>		<u>NADPH/H⁺</u> <u>NADP⁺</u>	Pyrrolin-5-carboxylat-Reduktase	1.5.1.2	Ox	
		L-Prolin					

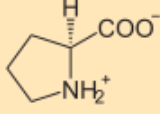

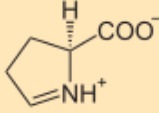

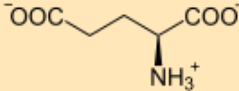
L-Glutamat-5-semialdehyd ist auch eine Vorstufe des Ornithins¹.

Prolin und Hydroxyprolin (posttranslational Vitamin C²-abhängig hydroxyliert) bilden neben Glycin die Kollagen-Helix auf.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus#Ornithin_wird_aus_Glutamat_gebildet

² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ascorbat-Stoffwechsel

49.3 Prolin wird zu Glutamat abgebaut

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		L-Prolin					
	NAD(P)^+ NAD(P)H/H^+		NAD(P)^+ NAD(P)H/H^+	Pyrrolin-5-carboxylat-Reduktase	1.5.1.2	Ox	
		L-1-Pyrrolin-5-carboxylat					
	H_2O , NAD^+ NADH/H^+		H_2O , NAD^+ NADH/H^+	1-Pyrrolin-5-carboxylat-Dehydrogenase	1.5.1.12	Ox	Hyperprolinämie II
		L-Glutamat					

Der 2. Schritt entspricht dem 2. Schritt des Ornithin-Abbaus³.

49.4 Weblinks

- KEGG: Urea cycle and metabolism of amino groups - Homo sapiens (human)⁴
- KEGG: Arginine and proline metabolism - Homo sapiens (human)⁵

³ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus#Ornithin_wird_zu_Glutamat_abgebaut
⁴ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00220
⁵ <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00330.html>

50 Arginin-Stoffwechsel

50.1 Allgemeines

Die nicht-essentielle, basische, proteinogene Aminosäure L-Arginin stammt aus dem Harnstoffzyklus¹ (Bildung über Ornithin aus Glutamat). Sie ist der Ausgangspunkt für die Synthese von Stickstoffmonoxid, Kreatinphosphat und basischen Polyaminen.

50.2 Biosynthese von Stickstoffmonoxid (NO) aus Arginin

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <chem>[NH2+]C(N)CCCNC(=O)[O-]</chem> L-Arginin						
$m \text{ O}_2, n \text{ NADPH/H}^+$ $n \text{ NADP}^+$				Stickoxid-Synthase	1.14.13.39	Ox	Infantile hypertrophische Pylorusstenose 1 (IHPS1)
	 <chem>NC(=O)NCCCNC(=O)[O-]</chem> Citrullin ⁺						NO

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus

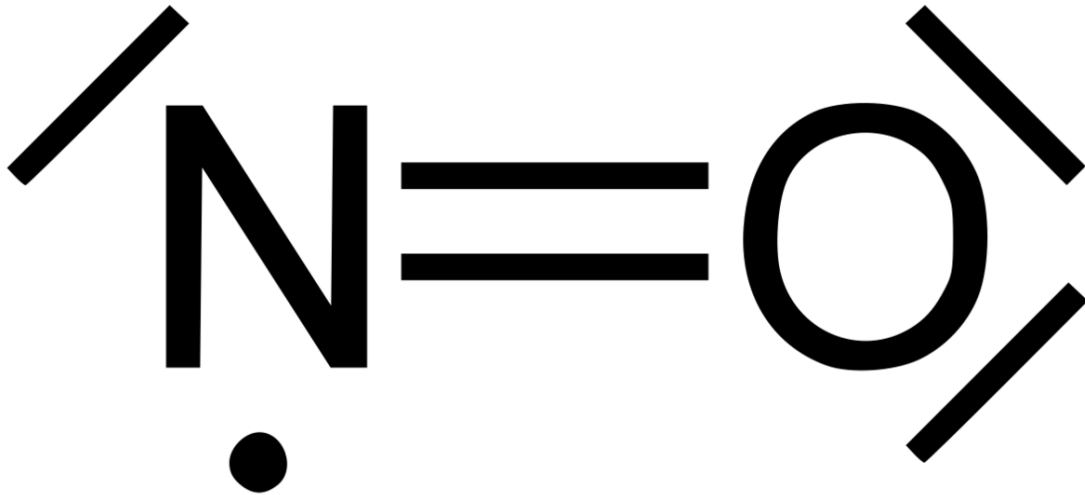


Abb. 1203 NO trägt als Radikal ein ungepaartes Elektron.

Stickoxid (NO) - früher EDRF (endothelial derived relaxing factor) genannt - ist ein gasförmiger Mediator, der von verschiedenen Stickoxid-Synthasen (NOS) produziert wird und über die Aktivierung einer zytosolischen Guanylatcyclase (EC 4.6.1.2²) besonders im venösen und koronararteriellen Gefäßbett die glatte Gefäßmuskulatur relaxiert mit dem Ergebnis einer **Vasodilatation**. NO bewirkt weiterhin eine **Hemmung der Plättchenaggregation**.

Pharmakologisch kann dieser Effekt z.B. mit **Nitropräparaten**³ imitiert und für die Behandlung von Angina pectoris, kardialem Lungenödem, arterieller und pulmonaler Hypertonie genutzt werden.

NO ist ähnlich wie reaktive Sauerstoffspezies (ROS) auch an der **Immunabwehr** beteiligt. Die NO-Bildung verhält sich gegenläufig zur Glutathion-Expression/Aktivität⁴.

50.2.1 Regulation der NO-Bildung

Die NO-Bildung wird erhöht durch:

- Lipide: Fettreiches Essen, gesättigte langkettige Fettsäuren, LDL (low-density lipoproteins), Linolensäure.
- Eisen.

Die NO-Bildung wird vermindert durch:

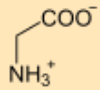
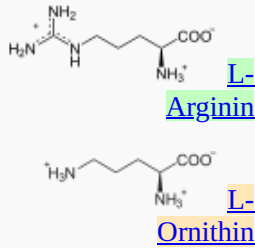
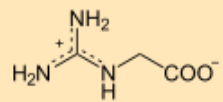

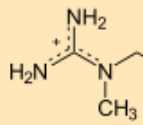

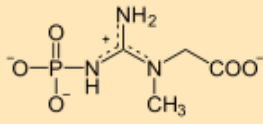
- Glucosamin, Taurin, n-3 PUFAs, Phytöstrogene, Polyphenole, Carotenoide, Zink.

² http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=4.6.1.2

³ https://de.wikibooks.org/wiki/Pharmakologie_und_Toxicologie:_Herz-Kreislauf#Organische_Nitrate

⁴ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutathion-Stoffwechsel

50.3 Biosynthese von Kreatinphosphat aus Arginin und Glycin

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Glycin					
		L-Arginin L-Ornithin		Glycin- Amidino-transferase	2.1.4.1	Tr	AGAT-Def.
		Guanidinoacetat					
	S-Adenosylmethionin S-Adenosylhomocystein			Guanidinoacetat-N- Methyltransferase	2.1.1.2	Tr	GAMT-Def.
		Kreatin					
	ATP ADP		ATP ADP	Kreatin-Kinase	2.7.3.2	Tr	
		Kreatinphosphat					

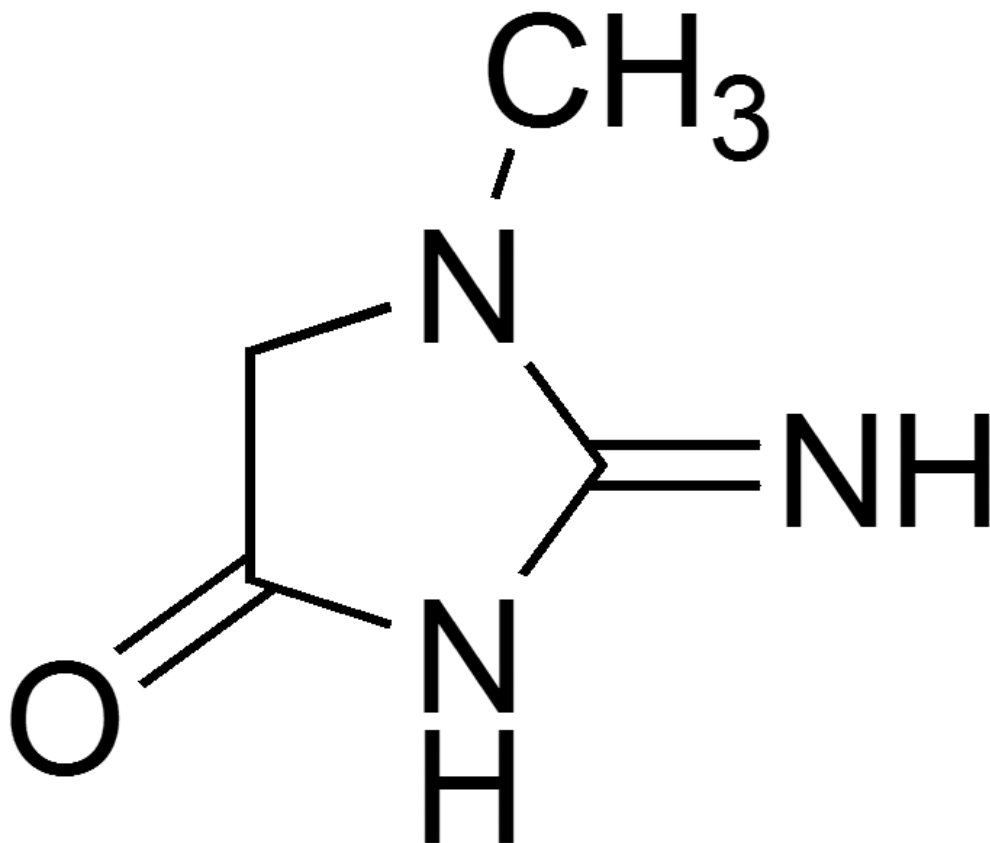


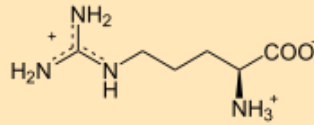

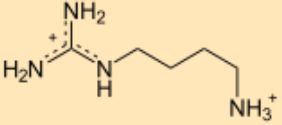
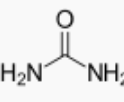
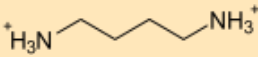

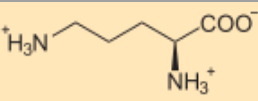
Abb. 1213 Kreatinin.

Kreatinphosphat bildet u.a. im Muskel ein kleines Energiedepot, das ein kurzes ATP-Defizit überbrücken kann, indem es bei Bedarf sein Phosphat auf ADP überträgt und damit ATP regeneriert.



Klinische Chemie: Das Enzym Kreatinkinase liegt in verschiedenen Isoformen vor (CK-MM, CK-MB, CK-BB). Die herzmuskelspezifische CK-MB und ihr Verhältnis zur Gesamt-CK im Blut kann zur Herzinfarkt Diagnostik verwendet werden.

Das spontan entstehende Abbauprodukt des Kreatins, das Kreatinin wird in der Niere frei filtriert, nicht sezerniert und nicht rückresorbiert, daher kann der Kreatininspiegel bzw. die daraus errechnete Kreatinin-Clearance als diagnostischer Parameter für die glomeruläre Filtrationsrate (Nierenfunktion) verwendet werden. Der Kreatinin-Serumspiegel hängt neben der Nierenfunktion auch von der Muskelmasse ab.

50.4 Biosynthese von Putrescin aus Arginin oder Ornithin

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	L-Arginin						
	CO_2		Pyridoxal-phosphat	Arginin-Decarboxylase	4.1.1.19	Ly	
	Agmatin						
	Harnstoff	H_2O		Agmatinase	3.5.3.11	Hyd	
	Putrescin						
			CO_2	Pyridoxal-phosphat	Ornithin-Decarboxylase	4.1.1.17	Ly
	Ornithin						

50.5 Aus Putrescin werden Spermidin und Spermin gebildet

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	<chem>[NH3+]CCCC[NH3+]</chem> Putrescin						
	S-Adenosylmethioninamin 5'-Methylthioadenosin			Spermidin-Synthase	2.5.1.16	Tr	
	<chem>[NH3+]CCCC[NH2+](CCCC[NH3+])</chem> Spermidin						
	S-Adenosylmethioninamin 5'-Methylthioadenosin			Spermin-Synthase	2.5.1.22	Tr	Snyder-Robinson-S.
	<chem>[NH3+]CCCC[NH2+](CCCC[NH2+](CCCC[NH3+]))</chem> Spermin						

Die basischen Polyamine Spermidin und Spermin interagieren mit den sauren Phosphatgruppen der DNA und regulieren das Zellwachstum. Sie kommen in allen Geweben vor, u.a. reichlich im Sperma.

50.6 Literatur

PMID 14988435⁵

50.7 Weblinks

- KEGG: Arginine and proline metabolism - Homo sapiens (human)⁶
- KEGG: Urea cycle and metabolism of amino groups - Homo sapiens (human)⁷
- RCSB PDB: Nitric Oxide Synthase⁸

5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14988435?dopt=Abstract>

6 <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00330.html>

7 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00220

8 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=133>

51 Threonin-, Glycin- und Serin-Stoffwechsel

51.1 Allgemeines

L-Serin ist eine nicht-essentielle, hydrophile, proteinogene Aminosäure. Sie wird aus einem Zwischenprodukt des Glycolyse gebildet. Benötigt wird sie für die Synthese von Glycin, Cystein, Sphingolipiden und Cholin. Außerdem liefert sie 1-Kohlenstoff-Reste in den Folsäurestoffwechsel.

Glycin ist die kleinste und einfachste Aminosäure. Sie besitzt keine Seitenkette und kann aus Serin synthetisiert werden. Verwendung findet sie in zahlreichen Biosynthesen (s.u.) und als hemmender Neurotransmitter im Rückenmark.

Threonin ist eine essentielle, polare, proteinogene Aminosäure.

51.2 Biosynthese von L-Serin aus 3-Phosphoglycerat und Deaminierung zu Pyruvat

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.	
		3-Phosphoglycerat						
	NAD^+ NADH/H^+		NAD^+ NADH/H^+		Phosphoglycerat-Dehydrogenase	1.1.1.95	Ox	PHGDH-Def. (Kongenitale Mikrozephalie, psychomotorische Retardierung, Krämpfe)
		3-Phosphohydroxypyruvat						
	Glutamat α-Ketoglutarat		Glutamat α-Ketoglutarat	Pyridoxal-phosphat	Phosphoserin-Transaminase	2.6.1.52	Tr	PSAT-Def.
		Phosphoserin						
	H_2O P_i			Mg^{2+}	Phosphoserin-Phosphatase	3.1.3.3	Hyd	PSP-Def.
		L-Serin						
	NH_3		NH_3	Pyridoxal-phosphat	L-Serin-Deaminase	4.3.1.17		
		Pyruvat						

Startpunkt der Serin-Biosynthese ist 3-Phosphoglycerat¹, ein Metabolit der Glycolyse² bzw. Gluconeogenese³. Serin kann zu Pyruvat deaminiert oder wie in der nächsten Tabelle dargestellt über Glycin vollständig abgebaut werden. Letzteres ist ein wichtiger Weg, um N⁵,N¹⁰-Methylen-Tetrahydrofolsäure⁴ zu regenerieren.

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_3-Phosphoglycerat

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Folat-Stoffwechsel

51.3 Biosynthese von Glycin aus L-Serin und Abbau

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 L-Serin						
	THF H ₂ O, N ⁵ ,N ¹⁰ -Methylen-THF	 THF N ⁵ ,N ¹⁰ -Methylen-THF, H ₂ O	Pyridoxal-phosphat	Serin-Aldolase	2.1.2.1	Tr	
	 Glycin						
	Protein-Lipoyllysin CO ₂		Pyridoxal-phosphat	Glycin-Dehydrogenase (decarboxylierend)	1.4.4.2	Ox	Glycin-Enzephalopathie (GCE)
	 Protein-S-Aminomethyl-Dihydrolipoyllysin						
	THF NH ₃ , N ⁵ ,N ¹⁰ -Methylen-THF			Aminomethyltransferase	2.1.2.10	Tr	Glycin-Enzephalopathie (GCE)
	 Protein-Dihydrolipoyllysin						
	NAD ⁺ NADH/H ⁺		FAD	Dihydrolipoyl-Dehydrogenase	1.8.1.4	Ox	Ahornsirup-Krankheit Typ III
	 Protein-Lipoyllysin						

Aus Serin kann der Körper Glycin bilden und vice versa. Glycin entsteht weiterhin bei der Biosynthese von Carnitin aus Protein-Lysin⁵. Der Abbau von Glycin erfolgt entweder über Serin zu Pyruvat, bei diesem Weg muss eine Methyl(en)-Gruppe investiert werden (N⁵,N¹⁰-Methylen-THF) oder Glycin wird mit Hilfe eines Lipoylproteins decarboxyliert und der C1-Rest unter Ammoniakabspaltung auf THF übertragen werden, so dass im Ggs. zu vorher eine Methyl(en)-Gruppe gewonnen wird.

⁵ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Carnitin-Stoffwechsel

51.4 Abbau von L-Threonin zu Acetaldehyd und Glycin

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 L-Threonin						
	↓		Pyridoxal-phosphat	Threonin-Aldolase	4.1.2.5	Ly	
	 Acetaldehyd + Glycin						

Die essentielle Aminosäure Threonin kann auf 2 Wegen abgebaut werden. Zum einen über die Aldolspaltung zu Acetaldehyd (ketogen) und Glycin. Letzteres kann z.B. über Serin in Pyruvat (glucogen) umgewandelt werden. Die 2. Möglichkeit ist eine α -, β -Eliminierung zur Propionyl-CoA (glucogen).

51.5 Alternativer Abbau von Threonin via α -, β -Eliminierung

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 L-Threonin						
	↓		Pyridoxal-phosphat	Threonin-Ammoniak-Lyase	4.3.1.19	Ly	
	 α -Ketobutyrat						
	↓			?	?	?	
	 Propionyl-CoA						

51.6 Die Rolle der drei Aminosäuren im Stoffwechsel

51.6.1 L-Serin

- Biosynthese von Glycin
- Abbau von Methionin und Biosynthese von L-Cystein⁶
- Einschleusung von C1-Resten in den Tetrahydrofolsäure-Stoffwechsel⁷ (Bildung von N⁵,N¹⁰-Methylen-THF)
- Biosynthese von Phosphatidylserin⁸
- Sphingolipid-Biosynthese⁹
- Proteinbiosynthese
 - Die Phosphorylierung zur Interkonversion von Proteinen (Konformationsänderung durch die polare Phosphatgruppe) durch spezifische Proteinkinasen (Phosphotransferasen) erfolgt meist an Aminosäuren mit einer Hydroxylgruppe (Serin > Threonin > Tyrosin).
 - Serin ist neben Threonin, Hydroxyprolin und Hydroxylysin eine Verknüpfungstelle für Zucker in Glycoproteinen in Form einer O-glykosidischen Bindung¹⁰.
- Die PALP¹¹-abhängige Decarboxylierung von Serin liefert das biogene Amin Ethanolamin, aus dem durch 3fache Methylierung (mittels S-Adenosylmethionin (SAM)¹²) Cholin gebildet wird. (Anm.: Dieser Weg ist in KEGG nicht beschrieben).

51.6.2 Glycin

- Abbau von Cholin zu Glycin¹³
- Porphyrin-Biosynthese¹⁴
- Purin-Biosynthese¹⁵
- Kreatin-Biosynthese¹⁶
- Glyoxylat-Stoffwechsel¹⁷
- Biosynthese der Gallensäuren¹⁸ (Glycocholsäure)
- Einschleusung von C1-Resten in den Tetrahydrofolsäure-Stoffwechsel¹⁹ (Bildung von N⁵,N¹⁰-Methylen-THF)

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel
 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Folat-Stoffwechsel
 8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phosphoglycerid-Stoffwechsel#Stoffwechsel_von_Phosphatidylserin_und_Phosphatidylethanolamin
 9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Sphingolipid-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Ceramid
 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_O-Glycan-Stoffwechsel
 11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyridoxalphosphat-Stoffwechsel
 12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#Funktion_von_S-Adenosylmethionin_als_Methylgruppen-Donor
 13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Betain_und_Abbau_zu_Glycin
 14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Porphyrinbiosynthese
 15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel
 16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arginin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Kreatinphosphat_aus_Arginin_und_Glycin
 17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glyoxylat-Stoffwechsel
 18 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gallens%C3%A4uren-Stoffwechsel
 19 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Folat-Stoffwechsel

- Phase II der Biotransformation in der Leber (Konjugation)
- Glutathionbiosynthese²⁰
- Proteinbiosynthese, z.B. von Kollagen (Glycin ist notwendig für die räumliche Ausbildung der Kollagen-Triplehelix)
- Im Rückenmark wirkt Glycin (ähnlich wie GABA im Gehirn) als inhibitorischer Neurotransmitter und öffnet ligandengesteuerte Chlorid-Kanäle.

51.6.3 L-Threonin

- Proteinbiosynthese
 - Phosphorylierbar (s.o.)
 - O-glykosidischen Bindung²¹ in Glycoproteinen (s.o.)

51.7 Weblinks

- KEGG: Glycine, serine and threonine metabolism - Homo sapiens (human)²²


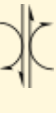


²⁰ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutathion-Stoffwechsel

²¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_O-Glycan-Stoffwechsel

²² http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00260

52 Glyoxylat-Stoffwechsel

52.1 Abbau und Synthese von Glycolat und Glyoxylat

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	$^{2-}\text{O}_3\text{PO}-\text{CH}_2-\text{COO}^-$	Phosphoglycolat					
	H_2O P_i			Phosphoglycolat-Phosphatase	3.1.3.18	Hyd	
	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{COO}^-$	Glycolat					
	NAD(P)^+ NAD(P)H/H^+			Glyoxylat-Reduktase (NAD^+)	1.1.1.26	Ox	
				Glyoxylat-Reduktase/ Hydroxypyruvat-Reduktase (NADP^+)	1.1.1.79	Ox	Primäre Hyperoxalurie (Oxalose) II
	O_2 H_2O_2	oder 	FMN	Glycolat-Oxidase	1.1.3.15	Ox	
	$\text{OHC}-\text{COO}^-$	Glyoxylat					
	L-Alanin Pyruvat		Pyridoxal-phosphat	Alanin--Glyoxylat-Transaminase	2.6.1.44	Tr	Primäre Hyperoxalurie (Oxalose) I
	NH_3^+ COO^-	Glycin					

52.2 Pathobiochemie

Bei der **primären Hyperoxalurie Typ I** (Oxalose Typ I) lagert sich Oxalat in verschiedenen Geweben ab. In den Harnwegen bilden sich Oxalatsteine.

52.3 Weblinks

- KEGG: Glyoxylate and dicarboxylate metabolism - Homo sapiens (human)¹

¹ <http://www.genome.ad.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00630.html>

53 Lysin-Stoffwechsel

53.1 Allgemeines

L-Lysin ist eine essentielle, proteinogene Aminosäure mit einer basischen, positiv geladenen Seitenkette. Im Kollagen kommt es als Hydroxylysin vor (posttranslationale Modifikation). Lysin ist weiterhin der Ausgangspunkt für die Biosynthese von Carnitin¹.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Carnitin-Stoffwechsel

53.2 Abbau der essentiellen Aminosäure L-Lysin zu 2 Acetyl-CoA

Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	L-Lysin					
α -Ketoglutarat, NAD(P) ⁺ /H ⁺			Saccharopin-Dehydrogenase	1.5.1.7	Ox	Saccharopinurie, Hyperlysinämie
NAD(P) ⁺ , H ₂ O		Saccharopin-Dehydrogenase	1.5.1.8			
	Saccharopin					
NAD(P) ⁺ , H ₂ O		H ₂ O, NAD(P) ⁺	Saccharopin-Dehydrogenase	1.5.1.9	Ox	Hyperlysinämie
NAD(P) ⁺ /H ⁺ , Glutamat		NAD(P) ⁺ /H ⁺ , Glutamat	Saccharopin-Dehydrogenase	1.5.1.10		
	L- α -Amino adipat- δ -semialdehyd					
H ₂ O, NAD ⁺			Amino adipat-semialdehyd-Dehydrogenase	1.2.1.31	Ox	
NADH/H ⁺						
	α -Amino adipat					
α -Ketoglutarat, L-Glutamat		α -Ketoglutarat, L-Glutamat	Pyridoxal-phosphat, α -Amino adipat-Transaminase	2.6.1.39	Tr	
	α -Keto adipat					
CoA-SH, NAD ⁺			Thiamin-P ₂ , α -Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplex	1.2.4.2	Ox	α -Ketoglutarat-Dehydrogenase-Defizienz
CO ₂ , NADH/H ⁺				2.3.1.61	Tr	
			FAD		1.8.1.4	Ox
	Glutaryl-CoA					
FAD, CO ₂ , FADH ₂			FAD, Glutaryl-CoA-Dehydrogenase	1.3.99.7	Ox	Glutaracidurie Typ I
	Crotonyl-CoA					
H ₂ O			Enoyl-CoA-Hydratase Mitochondrium	4.2.1.17	Ly	TFP-Defizienz
	β -Hydroxybutanoyl-CoA					
NAD ⁺ , NADH/H ⁺		NAD ⁺ , NADH/H ⁺	β -Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase	1.1.1.35	Ox	HADH-Defizienz
	Acetoacetyl-CoA					
CoA-SH		CoA-SH	Acetyl-CoA-C-Acyltransferase (β -Ketothiolase)	2.3.1.16	Tr	TFP-Defizienz
			Acetyl-CoA-C-Acetyltransferase (Acetoacetyl-CoA-Thiolase)	2.3.1.9		
	2 Acetyl-CoA					

Da für die Abspaltung der ϵ -Aminogruppe des Lysins kein eigenes Enzym zur Verfügung steht, bedient sich die Zelle eines anderen Mechanismus, den wir vom Aspartatzyklus² her schon kennen. Lysin wird dabei mit einem Akzeptor-Molekül (hier α -Ketoglutarat) kondensiert und dann wieder unter Übertragung der Aminogruppe (α -Ketoglutarat wird zu L-Glutamat) abgespalten.

Anschließend erfolgt die Dehydrierung zur Monoaminodicarbonsäure, die zweite Transaminierung, eine dehydrierende Decarboxylierung (Aktivierung mit CoA) und der weitere Abbau über Teilschritte der β -Oxidation (hier mit einer Decarboxylierung) bis zu den zwei Acetyl-CoA, die in den Citratzyklus eingeschleust werden können.

α -Ketoacid fällt auch beim Tryptophan-Abbau³ an, so dass ab hier eine gemeinsame Endstrecke besteht.

53.3 Biologische Funktion

Wie alle proteinogenen Aminosäuren ist Lysin Bestandteil der Proteine. Im Protein kann es für positive Ladungen sorgen (Protonenanlagerung an die basische ϵ -Aminogruppe bei zellulärem pH). Im Kollagen kommt es in hydroxylierter Form vor. Im Kollagen und Fibrin hilft es bei der Quervernetzung der Proteinmonomere. Weiterhin ist es Ausgangspunkt der Carnitin-Biosynthese⁴.

53.4 Weblinks

- KEGG: Lysine degradation - Homo sapiens (human)⁵

2 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Asparagin-Stoffwechsel_\(Aspartatzyklus\)#Die_Biosynthese_von_Aspartat_und_der_Aspartatzyklus](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Asparagin-Stoffwechsel_(Aspartatzyklus)#Die_Biosynthese_von_Aspartat_und_der_Aspartatzyklus)
3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Abbau_von_Tryptophan
4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Carnitin-Stoffwechsel
5 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00310

54 Carnitin-Stoffwechsel

54.1 Allgemeines

Carnitin wird aus der Aminosäure Lysin gebildet. Es dient als Transportmittel für Fettsäuren über die innere Mitochondrienmembran.

54.2 Biosynthese von Carnitin aus Lysin

	Subst. ()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Protein-L-Lysin					
			Protein-Lysin-N-Methyltransferase	2.1.1.43	Tr	
	Protein-N6-Methyl-L-Lysin					
			Protein-Lysin-N-Methyltransferase	2.1.1.43	Tr	
	Protein-N6,N6-Dimethyl-L-Lysin					
			Protein-Lysin-N-Methyltransferase	2.1.1.43	Tr	
	Protein-N6,N6,N6-Trimethyl-L-Lysin					
			Peptid-Hydrolase	3.4.-.-	Hyd	
	N6,N6,N6-Trimethyl-L-Lysin					
		Fe, Ascorbat	Trimethyllysin-Dioxygenase	1.14.11.8	Ox	
	3-Hydroxy-N6,N6,N6-Trimethyl-L-Lysin					
		Pyridoxal-phosphat	Glycin-Hydroxymethyltransferase	2.1.2.1	Tr	
	4-Trimethylammonio-butanal					
			Aldehyd-Dehydrogenase (NAD ⁺)	1.2.1.3	Ox	ALDH2-Def. Sjogren-Larsson-S.
			4-Trimethylammonio-butyraldehyd-Dehydrogenase	1.2.1.47		
	4-Trimethylammonio-butanoat					
		Fe, Ascorbat	γ-Butyrobetain-Dioxygenase	1.14.11.1	Ox	
	Carnitin					

Proteingebundenes Lysin¹ wird drei mal methyliert, wobei die Methylgruppe von S-Adenosylmethionin (SAM)² stammt. Das Trimethyllysin wird dann durch eine Hydrolase abgespalten und Vitamin C³-abhängig zum Hydroxy-Trimethyllysin hydroxyliert. Durch Abspaltung eines Glycins⁴ entsteht 4-Trimethylammoniobutanal. Dieses wird dann oxidiert und ein zweites Mal Vitamin C-abhängig hydroxyliert, so dass Carnitin entsteht.

54.3 Biologische Funktion

Carnitin dient als Carriermolekül für langkettige Fettsäuren, die erst an das Trägermolekül gekoppelt die innere Mitochondrienmembran überwinden können. Siehe unter β -Oxidation⁵.

54.4 Pathobiochemie

Mögliche Defekte:

- Carnitin-O-Palmitoyltransferase-Defizienz: CPT1A-Defizienz⁶, CPT1A-Defizienz⁷
- Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Defizienz (CACT-Defizienz)⁸
- Systemische primäre Carnitin-Defizienz - Defekt im Gen SLC22A5 (5q31.1), das für den sodium ion-dependent carnitine transporter OCTN2 kodiert. OMIM⁹

Eine Defizienz des Carnitin-Systems führt zu einer Beeinträchtigung der beta-Oxidation¹⁰.

54.5 Literatur

- Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. "Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle"¹¹. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, **142C**:77–85, May 2006. DOI:10.1002/ajmg.c.30087¹². PMID 16602102¹³.
- Stanley CA. "Carnitine deficiency disorders in children"¹⁴. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1033**: 42–51, November 2004. DOI:10.1196/annals.1320.004¹⁵. PMID 15591002¹⁶.

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Lysin-Stoffwechsel
 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel
 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ascorbat-Stoffwechsel
 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycin
 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren#Transport_ins_Mitochondrium
 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_CPT1A-Defizienz
 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_CPT1A-Defizienz
 8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_CACT-Defizienz
 9 <http://omim.org/entry/212140>
 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren
 11 <https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30087>
 12 <https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30087>
 13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16602102?dopt=Abstract>
 14 <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/openurl?genre=article&sid=nlm:pubmed&issn=0077-8923&date=2004&volume=1033&spage=42>
 15 <https://dx.doi.org/10.1196/annals.1320.004>
 16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591002?dopt=Abstract>

54.6 Weblinks

- KEGG: Lysine degradation - Homo sapiens (human)¹⁷

¹⁷ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00310

55 Methionin-Stoffwechsel

55.1 Allgemeines

L-Methionin ist eine essentielle, schwefelhaltige proteinogene Aminosäure. Das Methionin-Derivat S-Adenosylmethionin dient an vielen Stellen des Stoffwechsels als Methylgruppen-Lieferant. Weiterhin ist die Bildung der Aminosäure Cystein aus Serin mit dem Methionin-Abbau verknüpft. Die Rückgewinnung von Methionin aus Homocystein benötigt Cobalamin und Folsäure (5-Methyl-THF), dabei wird 5-Methyl-THF, die Transportform der Folsäure im Blut, in die biologisch vielseitiger einsetzbare Tetrahydrofolsäure (THF) überführt.

== Abbau von Homocystein

==

Methionin-Stoffwechsel

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		L-Methionin					
	ATP 3 Pi			Methionin-Adenosyltransferase	2.5.1.6	Tr	Hypermethioninämie
		S-Adosylmethionin (SAM)					
	Akzeptor Akzeptor-CH ₃		Akzeptor Akzeptor-CH ₃	Bsp.: DNA(Cytosin-5-)-Methyltransferase	2.1.1.37	Tr	ICF-S.
		S-Adosylhomocystein (SAH)					
	H ₂ O Adenosin		H ₂ O Adenosin	Adenosylhomocysteinase	3.3.1.1	Hyd	Hypermethioninämie
		L-Homocystein					
	 L-Serin H ₂ O		Pyridoxal-phosphat	Cystathionin-β-Synthase	4.2.1.22	Ly	Homocystinurie I
		Cystathionin					
	H ₂ O NH ₃ , L-Cystein		Pyridoxal-phosphat	Cystathionin-γ-Lyase	4.4.1.1	Ly	Cystathioninurie
		α-Ketobutyrat					
	CoA-SH,? CO ₂ ,?		NAD	α-Ketosäure-Decarboxylase	?	?	
		Propionyl-CoA					

55.2 Biologische Rolle

Das schwefelhaltige L-Methionin ist eine für den Menschen und viele Tiere essentielle Aminosäure. Der Abbauweg von Methionin hat mehrere Bedeutungen:

- Produktion des Methylgruppen-Donors S-Adenosylmethionin (SAM).
- Bildung der proteinogenen schwefelhaltigen Aminosäure L-Cystein aus L-Serin (L-Cystein ist für Säuglinge eine essentielle Aminosäure, da bei ihnen die entsprechende Enzymausstattung noch nicht ausgereift ist.)
- Abbau des Restes zu Propionyl-CoA¹.

55.3 Funktion von S-Adenosylmethionin als Methylgruppen-Donor

- Im Stoffwechsel der aromatischen Aminosäuren bzw. der biogenen Amine:
 - Methylierung von Noradrenalin zu Adrenalin² und Abbau der Katecholamine³
 - Melatonin-Biosynthese⁴ und Serotonin-Abbau⁵
 - Histamin-Abbau⁶
- Methylierung von DNA-Basen, z.B. von Cytosin zu 5-Methylcytosin
- Methylierung von Guanidinoacetat zu Kreatin⁷
- Biosynthese von Carnitin aus Lysin⁸
- Methylierung von Ethanolamin zu Cholin
- Methylierung von Glycin zu Sarcosin⁹ (wahrscheinlich zur Senkung des S-Adenosylmethionin-Angebots)
- Biosynthese von Ubichinon¹⁰
- Methylierung von Cobalamin zu Methylcobalamin¹¹ zur Verwendung an der Methionin-Synthase¹² (reduktive Methylierung)

-
- 1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Propionyl-CoA
 - 2 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#
Biosynthese_der_Katecholamine](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Biosynthese_der_Katecholamine)
 - 3 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#
Abbau_der_Katecholamine](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Abbau_der_Katecholamine)
 - 4 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#
Biosynthese_von_Melatonin_aus_Serotonin](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Melatonin_aus_Serotonin)
 - 5 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#
Biosynthese_von_Serotonin_aus_L-Tryptophan_und_Abbau](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Serotonin_aus_L-Tryptophan_und_Abbau)
 - 6 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Histidin-Stoffwechsel#
Alternativer_Abbau_des_Histamins_zu_Methylimidazolacetat](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Histidin-Stoffwechsel#Alternativer_Abbau_des_Histamins_zu_Methylimidazolacetat)
 - 7 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arginin-Stoffwechsel#
Biosynthese_von_Kreatinphosphat_aus_Arginin_und_Glycin](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arginin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Kreatinphosphat_aus_Arginin_und_Glycin)
 - 8 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Carnitin-Stoffwechsel#
Biosynthese_von_Carnitin_aus_Lysin](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Carnitin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Carnitin_aus_Lysin)
 - 9 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholin-Stoffwechsel#
Biosynthese_von_Betain_und_Abbau_zu_Glycin](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Betain_und_Abbau_zu_Glycin)
 - 10 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ubichinon-Stoffwechsel#
Teil_2.:_Verkn.C3.BCpfung_mit_4-Hydroxybenzoat_und_Modifikation_des_Ring-Systems](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ubichinon-Stoffwechsel#Teil_2.:_Verkn.C3.BCpfung_mit_4-Hydroxybenzoat_und_Modifikation_des_Ring-Systems)
 - 11 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cobalamin-Stoffwechsel#
Bildung_von_Methylcobalamin_.28MeCbl.29_aus_Cbl_II](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cobalamin-Stoffwechsel#Bildung_von_Methylcobalamin_.28MeCbl.29_aus_Cbl_II)
 - 12 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#R.
C3.BCckgewinnung_von_Methionin_aus_Homocystein](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#R.C3.BCckgewinnung_von_Methionin_aus_Homocystein)

55.4 Rückgewinnung von Methionin aus Homocystein

(0)	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		L- Methionin					
		THF N⁵-Methyl-THF	Methylcobalamin , Zn	Methionin- Synthase	2.1.1.13	Tr	Methylcobalamin- Def., Typ cblG
	ferner: 	Dimethylglycin Betain	Zn	ferner: Betain-- Homocystein- S- Methyltransferase	2.1.1.5	Tr	
		L- Homocystein					

Da u.U. mehr Methyl-Gruppen bzw. S-Adenosylmethionin benötigt wird, als Methionin abgebaut wird, kann Methionin durch Methylierung von Homocystein regeneriert werden. Die Methylgruppe stammt dabei entweder aus dem Folsäure-Stoffwechsel¹³ (also meist aus dem Serin- und Glycin-Abbau) oder aus dem Cholin-Abbau¹⁴ (Betain). Die mit Folat arbeitende Methionin-Synthase benötigt Cobalamin¹⁵ (Vitamin B12) als Cofaktor. Die 2. Funktion dieses Stoffwechselschritts besteht darin, die Transportform der Folsäure 5-Methyl-THF in die biologisch aktivere Tetrahydrofolsäure (THF) umzuwandeln.

Die Methionin-Synthase ist auf reduziertes (Methyl-)Cob(I)alamin als Kofaktor angewiesen. Dieses wird im Laufe der Zeit jedoch zu Cob(II)alamin oxidiert und damit die Enzymaktivität herabgesetzt. Reaktiviert wird das Enzym bzw. der Kofaktor durch eine reduktive Methylierung an der Methionin-Synthase-Reduktase¹⁶ mit S-Adenosylmethionin (SAM) als Methylgruppen-Donor¹⁷.

55.5 Bildung von 5'-Methylthioadenosin

Im Rahmen der Polyaminbiosynthese wird S-Adenosylmethioninamin benötigt, um die basischen Polyamine Spermidin und Spermin mit Aminopropyl-Resten zu verlängern. Es entsteht 5'-Methylthioadenosin, das im Folgenden wieder zu Methionin recyclet werden kann.

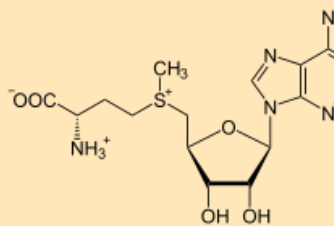

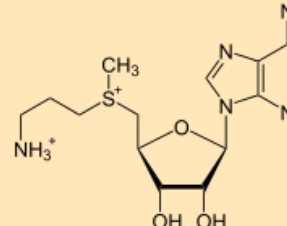


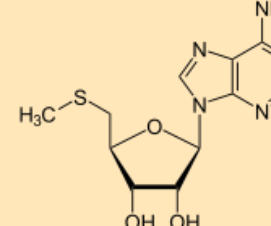
13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Folat-Stoffwechsel

14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Betain_und_Abbau_zu_Glycin

15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cobalamin-Stoffwechsel

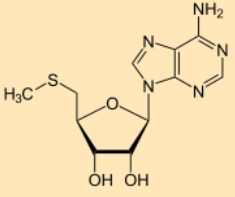

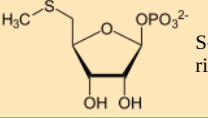

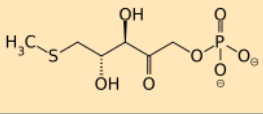

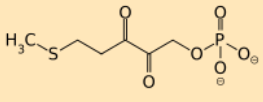

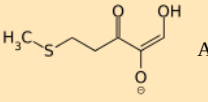

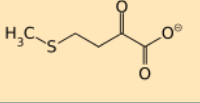

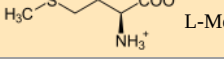
16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cobalamin-Stoffwechsel#Bildung_von_Methylcobalamin_.28MeCbl.29_aus_Cbl_II

17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#Abbau_von_Methionin

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 S-Adenosylmethionin						
	CO_2		Pyruvat	Adenosylmethionin-Decarboxylase	4.1.1.50	Ly	
	 S-Adenosylmethioninamin						
	Putrescin/Spermidin			Spermidin-Synthase	2.5.1.16	Tr	
	Spermidin/Spermin			Spermin-Synthase	2.5.1.22	Tr	Snyder-Robinson-S.
	 5'-Methylthioadenosin (S-Methyl- 5'-thioadenosin)						

55.6 Methionin-Salvage

Der Salvage-(Rückgewinnungs-)Weg für Methionin verhindert, dass Schwefel energieaufwändig neu assimiliert werden muss. Die auf die Polyamine übertragene Aminopropylgruppe wird in sechs Reaktionsschritten wieder aus dem Ribosering hergestellt.

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>5'-Methylthioadenosin (S-Methyl- 5'-thioadenosin)</p>						
	P_i Adenin			S-Methyl-5-thioadenosin-Phosphorylase	2.4.2.28	Tr	
	 <p>S-Methyl-5-thio-D-ribose-1-phosphat</p>						
				5'-Methylthioribose-1-phosphat-Isomerase	5.3.1.23	Iso	
	 <p>S-Methyl-5-thio-D-ribulose-1-phosphat</p>						
	H_2O			5'-Methylthioribulose-1-phosphat-Dehydratase	4.2.1.109	Ly	
	 <p>2,3-Diketo-5'-methylthiopentan-1-phosphat</p>						
	H_2O $P_i, 2H^+$			Enolase-Phosphatase E1	3.1.3.77	Hy	
	 <p>Acireducton</p>						
	O_2 Formiat			Acireducton-Dioxygenase	1.13.11.54	Ox	
	 <p>4-Methylthio-2-ketobutanoat</p>						
	$R-CH(NH_3^+)-COO^-$ $R-CO-COO^-$			(Transaminase)	2.6.1-	Tr	
	 <p>L-Methionin</p>						

55.7 Weblinks

- KEGG: Cysteine and methionine metabolism - Homo sapiens (human)¹⁸
- KEGG: Propanoate metabolism - Homo sapiens (human)¹⁹

18 http://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?org_name=hsa&mapno=00270

19 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00640

56 Cystein-Stoffwechsel

56.1 Allgemeines

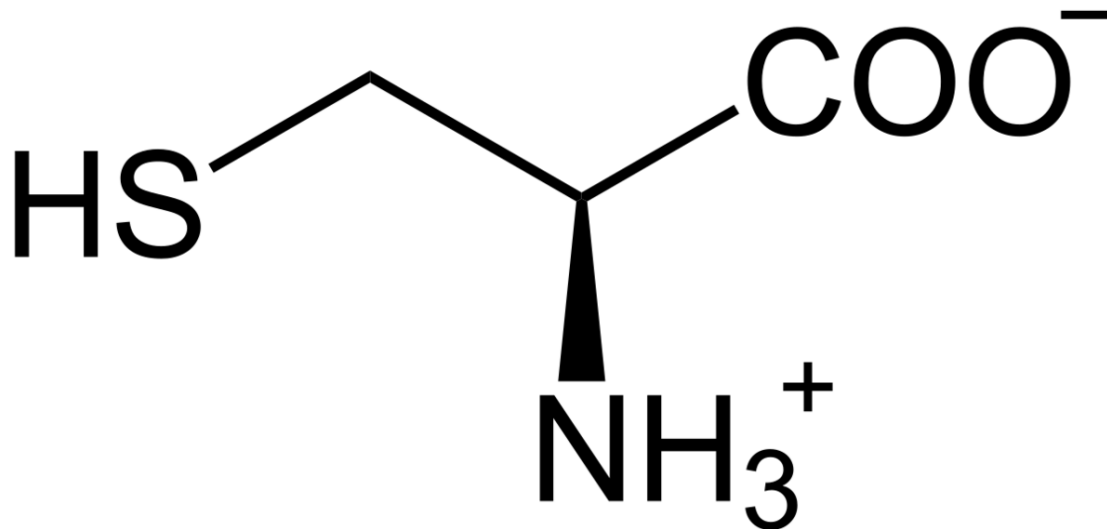


Abb. 1335 L-Cystein.

L-Cystein ist eine nicht-essentielle, Schwefel¹-haltige, hydrophile, proteinogene Aminosäure.

56.2 Biosynthese und Abbau

L-Cystein ist außer für Feten und Neugeborene keine essentielle Aminosäure, da sie im Abbauweg des Methionins² aus L-Serin³ gebildet werden kann. Cystein kann zu Pyruvat abgebaut werden.

56.3 Biologische Bedeutung

- Eine wichtige Rolle spielt die SH-Gruppe von Cystein in Proteinen, wo zwei Cystein-Reste durch Oxidation eine **Disulfidbrücke** (S-S) ausbilden können. Zwei über eine Disulfidbrücke verbundene Cysteine nennt man **Cystin**.

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Schwefel

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#Abbau_von_Methionin

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_L-Serin

- Als Bestandteil des **Glutathions**⁴ ist die SH-Gruppe von Cystein für das Einfangen radikaler Sauerstoffspezies (ROS) z.B. in Erythrozyten zuständig.
- Weiterhin ist Cystein Ausgangsstoff des **Taurins**⁵, ein Bestandteil der Gallensäure⁶ Tau-rocholat.
- Cystein bzw. dessen biogenes Amin Cysteamin ist ein Bestandteil von **Coenzym A**⁷.
- Cystein liefert den Schwefel für die Bildung des **Molybdän-Cofaktors**⁸, dabei wird L-Alanin⁹ frei.

56.4 Weblinks

- KEGG: Cysteine and methionine metabolism - Homo sapiens (human)¹⁰

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutathion-Stoffwechsel
5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Taurin-_und_Hypotaurin-Stoffwechsel
6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gallens%C3%A4uren-Stoffwechsel
7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pantothenat-Stoffwechsel
8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biotpterin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Molybdopterin
9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_L-Alanin
10 http://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?org_name=hsa&mapno=00270

57 Taurin- und Hypotaurin-Stoffwechsel

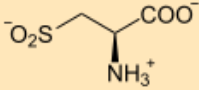

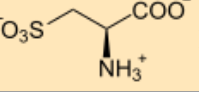

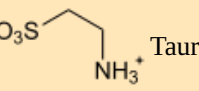

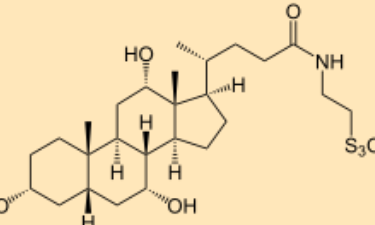
57.1 Allgemeines

Taurin wird für die Bildung der Gallensäure Taurocholat benötigt.

57.2 Biosynthese von Hypotaurin aus Cystein

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	$\begin{array}{c} \text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_3^+)-\text{COO}^- \\ \text{L-Cystein} \end{array}$						
	$\begin{array}{c} \text{O}_2 \\ \downarrow \end{array}$		Fe , NAD(P)H	Cystein-Dioxygenase	1.13.11.20	Ox	
	$\begin{array}{c} ^-\text{O}_2\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_3^+)-\text{COO}^- \\ \text{3-Sulfino-L-Alanin} \end{array}$						
	$\begin{array}{c} \downarrow \\ \text{CO}_2 \end{array}$		Pyridoxal-phosphat	Glutamat-Decarboxylase 1 Sulfinoalanin-Decarboxylase	4.1.1.15 4.1.1.29	Ly	GAD1-Def.
	$\begin{array}{c} ^-\text{O}_2\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+ \\ \text{Hypotaurin} \end{array}$						

57.3 Biosynthese von Taurin aus 3-Sulfino-L-Alanin und Bildung von Taurocholsäure

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 3-Sulfino-L-Alanin						
	H_2O , NAD^+ NADH/H^+			Cysteinsulfinsäure-Dehydrogenase	2		
	 L-Cysteat						
		 CO_2		Pyridoxal- phosphat Glutamat- Decarboxylase 1 Sulfinoalanin- Decarboxylase	4.1.1.15 4.1.1.29	Ly	GAD1-Def.
	 Taurin						
	Gallensäure-CoA CoA-SH			Gallensäure-CoA:Aminosäure-N-Acyltransferase	2.3.1.65	Tr	
	 Taurocholat						

57.4 Biologische Aufgaben

Das Amin Taurin ist ein Bestandteil der Gallensäure¹ Taurocholsäure.

57.5 Weblinks

- KEGG: Taurine and hypotaurine metabolism - Homo sapiens (human)²

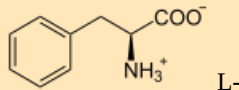

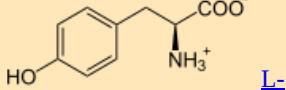
1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gallens%C3%A4uren-Stoffwechsel
 2 <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00430.html>

58 Phenylalanin-Stoffwechsel

58.1 Allgemeines

Phenylalanin ist eine essentielle proteinogene, aromatische, hydrophobe Aminosäure. Sie kann zur Proteinbiosynthese und zur Biosynthese von Tyrosin¹ verwendet werden.

58.2 Biosynthese von Tyrosin aus Phenylalanin

Kov.	All.	Koop.	Subst. ()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
			 Phenylalanin L-					
+ Phosph.	- Trp, Tyr + Lysolecithin, Phospholipide	+ Phe	Tetrahydrobiopterin , O ₂ 4a-Hydroxytetrahydrobiopterin		Fe	Phenylalanin-Hydroxylase	1.14.16.1	Ox Phenylketonurie (PKU)
			 Tyrosin L-					

Die Phenylalanin-Hydroxylase katalysiert die Hydroxylierung der essentiellen proteinogenen Aminosäure L-Phenylalanin zu L-Tyrosin unter Beteiligung von Tetrahydrobiopterin (BH₄).

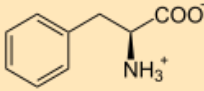

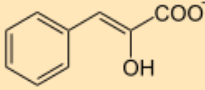
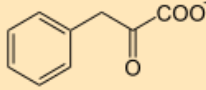

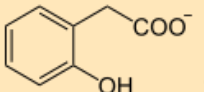
Pathobiochemie: Aus einem angeborenen Defekt der Phenylalaninhydroxylase resultiert das Krankheitsbild der klassischen **Phenylketonurie**². Die vermehrt gebildeten z.T. toxischen Alternativ-Metaboliten führen nach der Geburt unbehandelt zu einer schweren Beeinträchtigung der Gehirnentwicklung. Die verminderte Tyrosin-Bildung kann bei fehlender Zufuhr über die Nahrung zu einem Mangel an Schilddrüsenhormon, Melanin und Katecholaminen führen. Tyrosin wird hier zur essentiellen Aminosäure. Die Behandlung der PKU ist diätetisch. Das Diätregime wird im Erwachsenenalter bzw. nach Abschluß der Hirnentwicklung oft etwas weniger eng gehandhabt, allerdings folgt aus einer ungeplanten Schwangerschaft der PKU-betroffenen Frau bei nicht eingehaltener Diät die Schädigung des ungeborenen

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel
 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylketonurie

Kindes. Weitaus seltenere Störungen der Reaktion an der Phenylalanin-Hydroxylase (und an anderen Hydroxylasen, die aromatische Aminosäureseitenketten hydroxylieren) können durch einen Mangel des Cofaktors Tetrahydrobiopterin bedingt sein, durch Defekte im Biopterin-Stoffwechsel³ (siehe BH4-defiziente Phenylketonurie⁴).

58.3 Alternative Abbauwege des Phenylalanins

58.3.1 Abbau zu Phenolenolpyruvat bzw. 2-Hydroxyphenylacetat

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		L-Phenylalanin					
	α -Ketoglutarat L-Glutamat		α -Ketoglutarat L-Glutamat	Pyridoxal-phosphat	Aspartat-Transaminase (ASAT, GOT) Tyrosin-Transaminase	2.6.1.1 2.6.1.5	Tr Tyrosinämie II (Richner-Hanhart-S.)
		\rightleftharpoons			Phenylpyruvat-Tautomerase	5.3.2.1	Iso
	O_2 CO ₂			Fe	4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase	1.13.11.27	Ox Tyrosinämie III, Hawkinsinurie
		2-Hydroxyphenylacetat					

Phenylalanin verliert seine Aminogruppe durch pyridoxalabhängige Transaminierung und wird anschließend zu 2-Hydroxyphenylacetat decarboxyliert.

Dieser Abbauweg entspricht den ersten zwei Schritten des Tyrosinabbaus⁵.

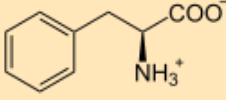

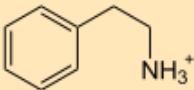

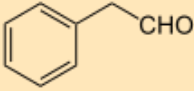

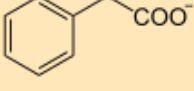
3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biopterin-Stoffwechsel

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_BH4-defiziente_Phenylketonurie

5 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Abbau_von_Tyrosin_zu_Acetoacetat_und_Fumarat)

Abbau_von_Tyrosin_zu_Acetoacetat_und_Fumarat

58.3.2 Abbau zu 2-Phenylacetat

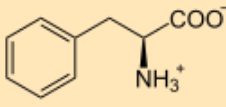

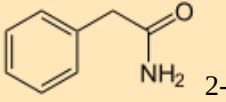
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		L-					
	CO_2		Pyridoxal-phosphat	DOPA-Decarboxylase	4.1.1.28	Ly	AADC-Defizienz
							
	$\text{H}_2\text{O}, \text{O}_2$ $\text{NH}_3, \text{H}_2\text{O}_2$		FAD Cu, TPQ	Monoamino-Oxidase (MAO) Diamino-Oxidase (DAO)	1.4.3.4 1.4.3.6	Ox	MAO A: Brunner-Syndrom, Antisozialität
							
	$\text{H}_2\text{O},$ NAD(P)⁺ NAD(P)H/H⁺			Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH) (NAD(P)⁺)	1.2.1.5	Ox	
		2-Phenylacetat					

Phenylalanin wird bei dieser Variante zuerst decarboxyliert und dann oxidativ desaminiert. Danach erfolgt die Oxidation zu 2-Phenylacetat.

Dieser Abbauweg entspricht dem alternativen Abbau von Tyrosin zu 4-Hydroxyphenylacetat⁶.

⁶ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Alternativer_Abbauweg_von_Tyrosin_zu_Tyramin_und_4-Hydroxyphenylacetat

58.3.3 Abbau zu 2-Phenylacetamid

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 L-Phenylalanin						
	H_2O_2 $\text{CO}_2, 2 \text{H}_2\text{O}$		Häm	Lactoperoxidase	1.11.1.7	Ox	
	 2-Phenylacetamid						

58.4 Weblinks

- KEGG: Phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis - Homo sapiens (human)⁷
- KEGG: Phenylalanine metabolism - Homo sapiens (human)⁸

⁷ <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00400.html>

⁸ <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00360.html>

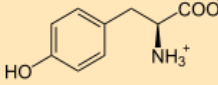

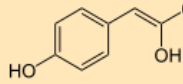
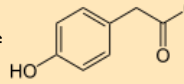

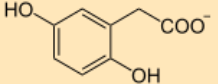

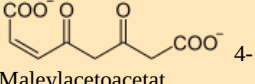

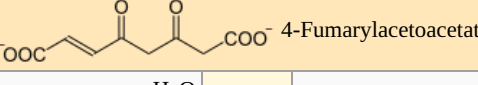

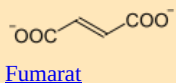
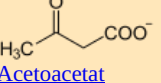
59 Tyrosin-Stoffwechsel

59.1 Allgemeines

Tyrosin (*tyros* (griech): Käse) ist eine proteinogene aromatische Aminosäure. Sie ist nicht essentiell, da sie aus Phenylalanin¹ synthetisiert werden kann. Aus Tyrosin gehen die Schilddrüsenhormone, die Katecholamine und das Melanin der Haut hervor. In Proteinen kann die OH-Gruppe von Tyrosin (wie bei Serin und Threonin) phosphoryliert werden.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-Stoffwechsel

59.2 Abbau von Tyrosin zu Acetoacetat und Fumarat

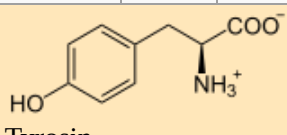

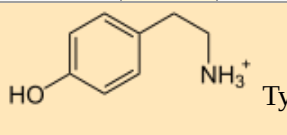

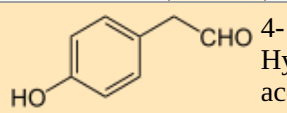

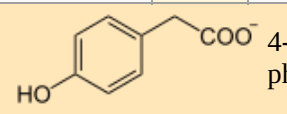
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		L-Tyrosin					
	α -Ketoglutarat L-Glutamat		α -Ketoglutarat L-Glutamat	Pyridoxal- phosphat	Aspartat-Transaminase (Aspartat- Aminotransferase) (AST, ASAT, GOT) Tyrosin-Transaminase Leber	2.6.1.1 2.6.1.5	Tr Tyrosinämie II (Richner- Hanhart-S.)
		\rightleftharpoons			Phenylpyruvat- Tautomerase	5.3.2.1	Iso
	O_2 CO_2		Fe	4- Hydroxyphenylpyruvat- Dioxygenase	1.13.11.27	Ox	Tyrosinämie III, Hawkinsinurie
		Homogentisat					
	O_2		Fe	Homogentisat-1,2- Dioxygenase	1.13.11.5	Ox	Alkaptonurie
		Maleylacetoacetat					
				Maleylacetoacetat- Isomerase	5.2.1.2	Iso	
		4-Fumarylacetoacetat					
	H_2O			Fumarylacetoacetase	3.7.1.2	Hyd	Tyrosinämie I
		Fumarat					
		Acetoacetat					

Die ersten beiden Schritte entsprechen dem alternativen Abbau von Phenylalanin zu 2-Hydroxyphenylacetat².

² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-Stoffwechsel#Abbau_zu_Phenylenolpyruvat_bzw._2-Hydroxyphenylacetat

Acetoacetat ist ein Ketonkörper³, Fumarat ist ein Intermediat des Citratzyklus⁴.

59.3 Alternativer Abbauweg von Tyrosin zu Tyramin und 4-Hydroxyphenylacetat

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		L-					
	CO_2		Pyridoxal-phosphat	DOPA-Decarboxylase	4.1.1.28	Ly	AADC-Defizienz
		Tyramin					
	$\text{H}_2\text{O}, \text{O}_2$ $\text{NH}_3, \text{H}_2\text{O}_2$		FAD	Monoamino-Oxidase (MAO)	1.4.3.4	Ox	MAO A: Brunner-Syndrom, Antisozialität
		Cu, TPQ	Diamino-Oxidase (DAO)	1.4.3.6			
		4-Hydroxyphenylacetaldehyd					
	$\text{H}_2\text{O}, \text{NAD(P)}^+$ NAD(P)H/H^+		NAD(P)^+ , H_2O NAD(P)H/H^+	Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH) (NAD(P)^+)	1.2.1.5	Ox	
		4-Hydroxyphenylacetat					

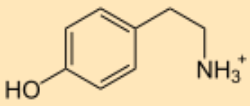

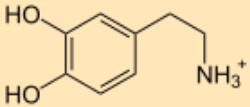
Diese Abbauschritte inklusive dem Enzym MAO-A finden Sie auch im alternativen Abbau von Phenylalanin zu Phenylacetat⁵ und eingestreut im Abbauweg der Katecholamine (s.u.).

³ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ketonk%C3%B6rperbiosynthese

⁴ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus

⁵ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-Stoffwechsel#Abbau_zu_2-Phenylacetat

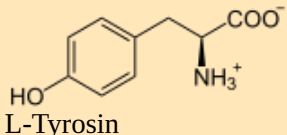

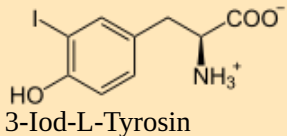
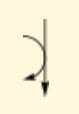
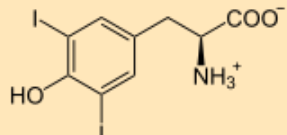
Tyramin kann auch in Dopamin umgewandelt werden:

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Tyramin						
O_2 , NADH/H⁺ H_2O , NAD⁺			Cu	Tyrosinase (Monophenol- Monooxygenase)	1.14.18.1	Ox	Okulokutaner Albinismus IA , Okulokutaner Albinismus IB
	 Dopamin						

Pharmakologie: Reversible **MAO-A-Hemmer** wie Moclobemid wirken durch Steigerung der Monoaminkonzentrationen (Abbauhemmung v.a. von Noradrenalin und Serotonin⁶) im ZNS antidepressiv und antriebssteigernd. Unspezifische irreversible **MAO-Hemmer** wie Tranylcypromin hemmen auch verstärkt den Abbau von Tyramin, so dass Tyramin-reiche Lebensmittel wie Käse, Bananen und Schokolade zur Tyraminakkumulation führen können. Dieses wird dann vermehrt in Dopamin umgewandelt und führt zu sympathikotonen Blutdruckkrisen („Cheese-reaction“).

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Serotonin_aus_L-Tryptophan_und_Abbau

59.4 Biosynthese von Triiodthyronin (T3) und L-Thyroxin (T4)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>L-Tyrosin</p>						
Iodid , H ₂ O ₂			Häm	Thyreperoxidase (TPO) Schilddrüse	1.11.1.8	Ox	Thyroiddys hormonogenesis 2A
	 <p>3-Iod-L-Tyrosin</p>						
Iodid , H ₂ O ₂			Häm	Thyreperoxidase (TPO) Schilddrüse	1.11.1.8	Ox	Thyroiddys hormonogenesis 2A
	 <p>3,5-Diiod-L-Tyrosin</p>						

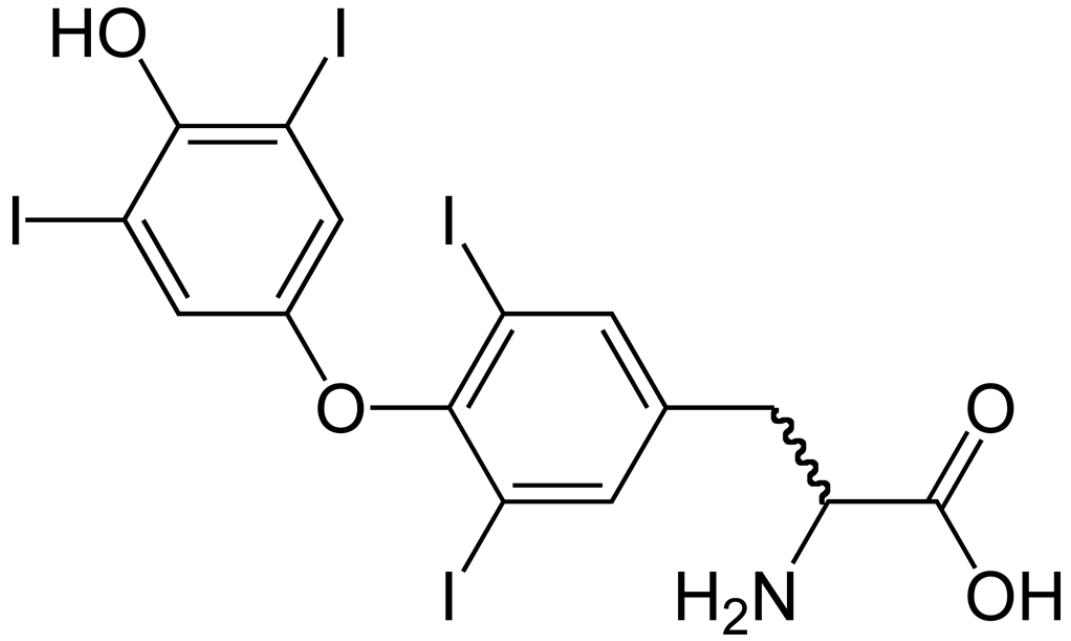


Abb. 1395 L-Thyroxin (T4).

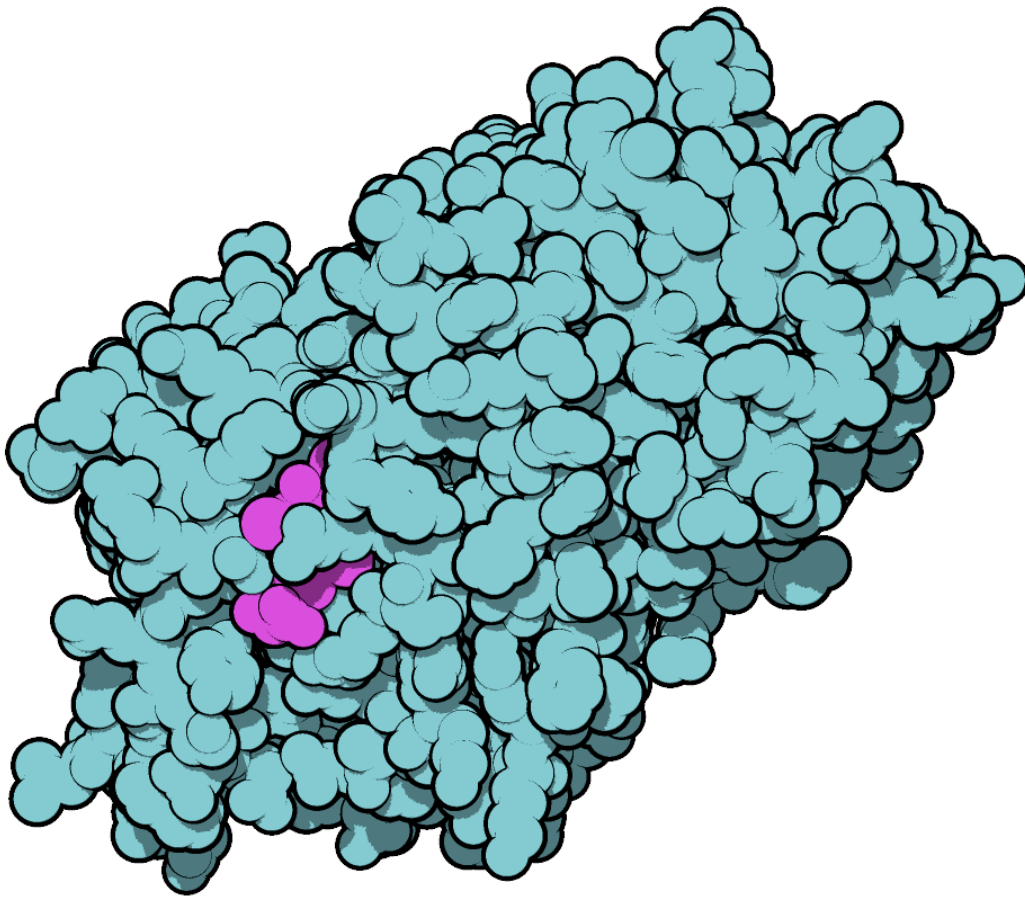


Abb. 1396 Das Thyroxin-bindende Globulin (türkis) dient Schilddrüsenhormonen wie Thyroxin (magenta) im Blut als Transportmittel und Zwischenspeicher.

Die zum Thyreoglobulin gehörenden Tyrosylreste werden zuerst von der Thyreoperoxidase zum Mono- oder Diiodtyrosin jodiert. Diese Reaktion findet an den Mikrovilli am apikalen Teil der Plasmamembran der Schilddrüsenepithelzellen statt. Eines dieser Moleküle wird dann auf ein anderes übertragen, so dass Triiodthyronin (T3) oder Tetraiodthyronin (L-Thyroxin, T4) entsteht. Das Thyreoglobulin mit den T3- und T4-Resten wird extrazellulär in den Schilddrüsenfollikeln (Kolloid) gespeichert. Die Schilddrüse sezerniert zum größeren Teil das biologisch weniger aktive T4 (HWZ: 7 Tage, höhere Bindung an das Thyroxin-bindende Globulin (TBG)) und zum kleineren Teil das wirksamere T3 (HWZ: 1 Tag). Peripher wird ein Teil des T4 von der Thyroxin-5'-Deiodinase (EC 1.97.1.10⁷) in T3 umge-

7 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.97.1.10

wandelt. Biologisch aktiv ist wie bei allen Hormonen nur der freie, nicht-proteingebundene Anteil, d.h. hier fT3 und fT4.

Die Schilddrüsenhormone können von der Thyroxin-5'-Deiodinase (EC 1.97.1.11⁸) inaktiviert werden oder sie werden in der Leber mit Glucuronat oder Sulfat konjugiert und mit der Galle ausgeschieden. Eine dritte Möglichkeit besteht in der oxidativen Deaminierung und Decarboxylierung der Alanylseitenkette, so dass Tri- und Tetrajodthyreoacetat entsteht, das nach Deiodierung ausgeschieden wird.

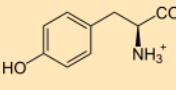

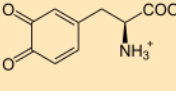

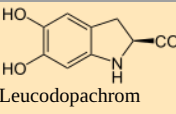

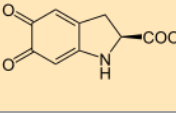

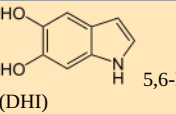

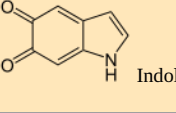

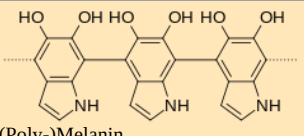
Stimuliert wird die Hormonsekretion durch TSH, das von der Adenohypophyse ins Blut sezerniert wird, gesteuert vom TRH des Hypothalamus.

Pathophysiologie: Eine **Hyperthyreose** supprimiert den Regelkreis und die TSH-Bildung, eine Hypothyreose stimuliert ihn. Daher ist der TSH-Spiegel (neben fT3 und fT4) ein wichtiger Parameter in der Schilddrüsendiagnostik.

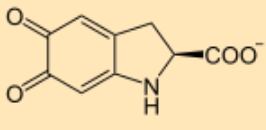
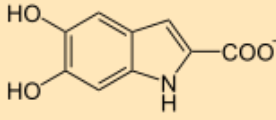
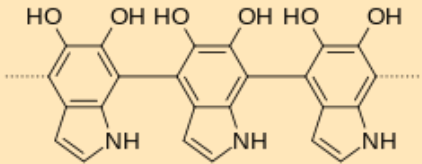
Pharmakologie: Bei der Behandlung der **Hypothyreose** substituiert man üblicherweise mit T4, da dieses die günstigere Pharmakokinetik aufweist (lange Halbwertszeit) und vom Körper nach Bedarf zu T3 umgesetzt wird.

8 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.97.1.11

59.5 Biosynthese von Melanin

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 L-Tyrosin						
	L-Dopa, O_2 L-Dopa, H_2O		Cu	Tyrosinase (Monophenol- Monoxygenase)	1.14.18.1	Ox	Okulokutaner Albinismus IA, Okulokutaner Albinismus IB
	 Dopachinon						
	Ox. Akzeptor Red. Akzeptor						
	 Leucodopachrom						
	Dopachinon L-Dopa						
	 Dopachrom						
	CO_2		Cu	Tyrosinase (Monophenol- Monoxygenase)	1.14.18.1	Ox	Okulokutaner Albinismus IA, Okulokutaner Albinismus IB
	 5,6-Dihydroxyindol (DHI)						
	O_2 , DHI $2 H_2O$, Indol-5,6-chinon		Cu	Tyrosinase (Monophenol- Monoxygenase)	1.14.18.1	Ox	Okulokutaner Albinismus IA, Okulokutaner Albinismus IB
	 Indol-5,6-chinon						
	O_2 H_2O						
	 (Poly-)Melanin						

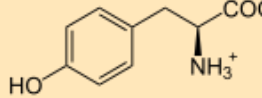

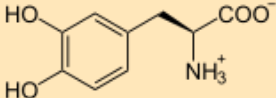

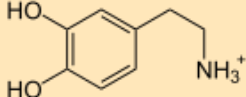

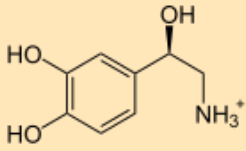

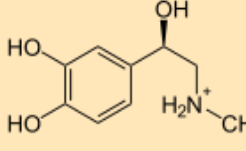
2. Möglichkeit von Dopachrom ausgehend:

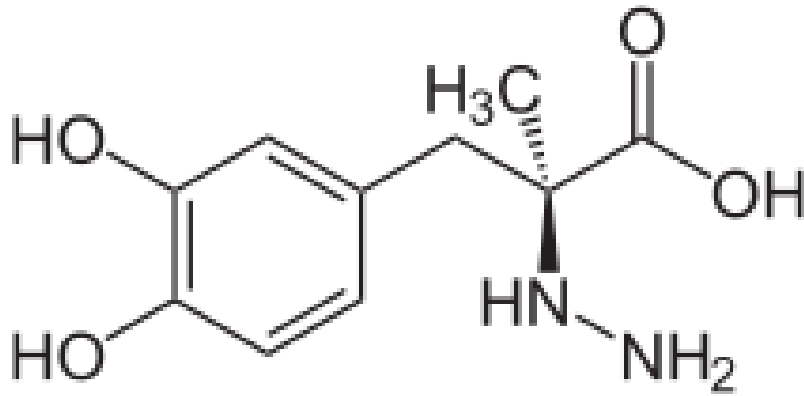
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Dopachrom					
	↓		Zn	L-Dopachrom-Isomerase	5.3.3.12	Iso	
		5,6-Dihydroxyindol-2-carboxylat (DHICA)					
2 Ox. Akz. 2 Red. Akz., CO ₂	↘			tyrosinase-related protein 1	1.14.18.-	Ox	
		(Poly-)Melanin					

Melanin wird u.a. von den Melanozyten der Haut synthetisiert und über Zellfortsätze an die Keratinozyten abgegeben. Es schützt die Haut vor UV-Licht. Auch die Iris enthält Melanin.

Pathobiochemie: Melanin-Biosynthesestörungen z.B. bei einem Tyrosinase-Mangel führen zum **Albinismus**.

59.6 Biosynthese der Katecholamine

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	L-Tyrosin (3-Hydroxyphenylalanin)						
Tetrahydrobiopterin , O ₂			Fe	Tyrosin-Hydroxylase (Tyrosin-3-Monooxygenase)	1.14.16.2	Ox	Segawa-Syndrom
4a-Hydroxytetrahydrobiopterin							
	L-DOPA (3,4-Dihydroxyphenylalanin)						
			Pyridoxal-phosphat	DOPA-Decarboxylase	4.1.1.28	Ly	AADC-Defizienz
CO ₂							
	Dopamin						
Ascorbat , O ₂			Cu	Dopamin-β-Monooxygenase (Dopamin-β-Hydroxylase)	1.14.17.1	Ox	DBH-Defizienz
Dehydroascorbat , H ₂ O							
	Noradrenalin						
S-Adenosylmethionin				Noradrenalin-N-Methyltransferase	2.1.1.28	Tr	
S-Adenosylhomocystein							
	Adrenalin						



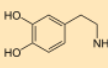
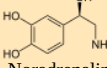
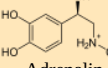
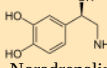
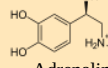



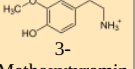
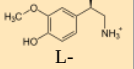
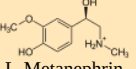





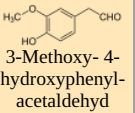
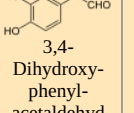
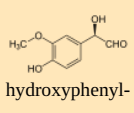
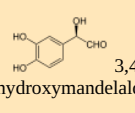




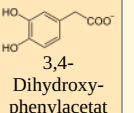
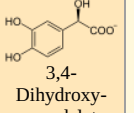

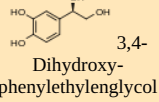



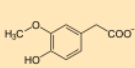
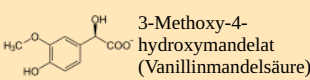
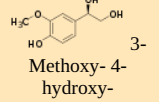
Carbidopa, ein DOPA-Decarboxylase-Hemmer.

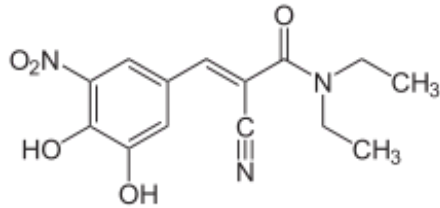
Dopamin ist ein wichtiger Neurotransmitter im ZNS. Noradrenalin (Norepinephrin) spielt als Neurotransmitter im ZNS und an den sympathischen Nervenenden eine große Rolle. Adrenalin (Epinephrin) wird v.a. im Nebennierenmark gebildet und bei Stress ins Blut sezerniert.

Pathophysiologie und Pharmakologie: **Dopaminmangel** im Corpus striatum durch Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra führt zum **Morbus Parkinson**. Der progrediente Dopaminmangel kann u.a. durch Gabe von L-DOPA („das im Ggs. zum Dopamin die Blut-Hirn-Schranke passieren kann“) günstig beeinflusst werden. L-DOPA-Präparate enthalten fast immer einen **DOPA-Decarboxylase-Hemmer** (z.B. Carbidopa oder Benserazid) in fixer Kombination. Dieser kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und verhindert in der Peripherie, dass L-DOPA zum Dopamin decarboxyliert wird und damit im ZNS nicht mehr ankommt. Dadurch können die L-DOPA-Dosis reduziert und periphere dopaminerge Nebenwirkungen vermindert werden.

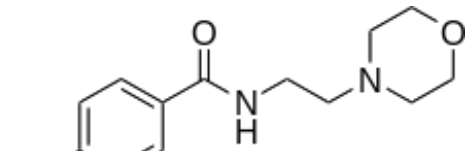
Adrenalin wirkt v.a. auf das Herz und wird in der **Reanimation** und beim **anaphylaktischen Schock** eingesetzt, **Noradrenalin** wirkt v.a. vasokonstriktorisch und bietet sich z.B. zur Therapie des (**nicht-kardiogenen**) **Schocks** an. Der **kardiogene Schock** wird mit dem synthetischen Katecholamin **Dobutamin** behandelt.

59.7 Abbau der Katecholamine

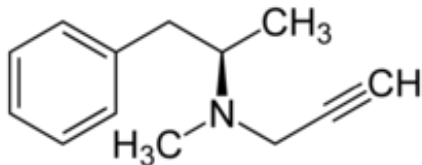
	Subst.					Enz./EG	Erkr.
	 Dopamin	 Noradrenalin	 Adrenalin	 Noradrenalin	 Adrenalin		
SAM SAH						COMT 2.1.1.6 Tr	
	 3-Methoxytyramin	 L-Normetanephrin	 L-Metanephrin				
H ₂ O, O ₂ H ₂ O ₂ , NH ₃ / Methylamin						MAO (Co: FAD) 1.4.3.4 Ox	Brunner-Syndrom , Antisozialität
	 3-Methoxy-4-hydroxyphenylacetaldehyd	 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyd	 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycolaldehyd	 3,4-Dihydroxymandelaldehyd			
H ₂ O, NAD(P)⁺ NAD(P)H/H⁺						ALDH (NAD(P)⁺) 1.2.1.5 Ox	
		 3,4-Dihydroxyphenylacetat		 3,4-Dihydroxymandelat			
NAD(P)H/H⁺ NAD(P)⁺						ADH (Co: Zn/Fe) 1.1.1.1 Ox	
				 3,4-Dihydroxyphenylethylenglycol			
SAM SAH						COMT 2.1.1.6 Tr	
	 Homovanillat	 3-Methoxy-4-hydroxymandelat (Vanillinmandelsäure)		 3-Methoxy-4-hydroxyphenylethylenglycol			



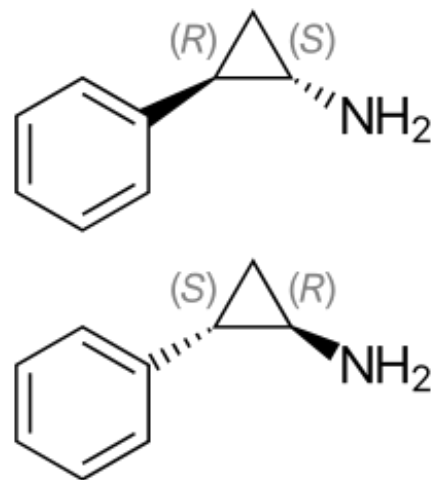
Der COMT-Hemmer Entacapone wird beim Morbus Parkinson eingesetzt.



Der reversible MAO-A-Hemmer Moclobemid hemmt v.a. den Noradrenalin- und [Serotonin-Abbau](#) und findet als Antidepressivum eine Anwendung.



Selegilin wirkt in Gliazellen als irreversibler MAO-B-Hemmer und hemmt v.a. den Dopamin-Abbau, Einsatz als Parkinson-Medikament.



Tranylcypromin hemmt MAO A und B irreversibel, Einsatz als Reservemittel bei Depressionen.

Für den Abbau der Katecholamine sind besonders zwei Enzyme von Bedeutung: Die in der äußeren Mitochondrienmembran lokalisierte Monoamino-Oxidase (MAO) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Daneben sind die Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH) und die Alkohol-Dehydrogenase (ADH) am Abbau beteiligt.

Aus der Tabelle werden 3 Abbauege ersichtlich:

- Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin: 1. Methylierung, 2. Oxidative Deaminierung zum Aldehyd, 3. Oxidation zur Säure.
- Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin: 1. Oxidative Deaminierung zum Aldehyd, 2. Oxidation zur Säure, 3. Methylierung.
- Noradrenalin und Adrenalin: 1. Oxidative Deaminierung zum Aldehyd, 2. Reduktion zum Alkohol, 3. Methylierung.

a) und b) unterscheiden sich nur in der Reihenfolge. In beiden Fällen resultiert aus der Oxidation des Aldehyds (CHO) eine Säure (COOH), in c) ergibt sich aus der Reduktion ein Alkohol (OH).

Der Dopaminabbau führt über a) oder b) zum Homovanillat, der Abbau von Noradrenalin und Adrenalin führt über a) oder b) zur Vanilinmandelsäure oder über c) zum 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylethylenglycol.

Klinik: Der Verdacht auf ein **Phäochromozytom**, ein Katecholaminproduzierender Tumor des Nebennierenmarks, lässt sich durch Bestimmung der Metanephrine im Serum (erhöht), ggf. auch durch Nachweis einer gesteigerten Vanilinmandelsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin erhärten.

Pharmakologie: Der Katecholaminabbau kann mit **MAO- und COMT-Hemmern** gebremst werden. Therapeutisch eingesetzt werden COMT-Hemmer (z.B. Entacapon) und MAO-B-Hemmer (z.B. Selegilin) beim Morbus Parkinson. MAO-A-Hemmer (z.B. Moclobemid) und unspezifische MAO-Hemmer (z.B. Tranylcypromin) wirken antidepressiv und antriebssteigernd, indem sie das Transmitterangebot an den Synapsen erhöhen.

59.8 Weblinks

- KEGG: Tyrosine metabolism - Homo sapiens (human)⁹

⁹ <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00350.html>

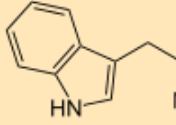

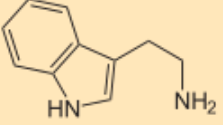
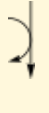
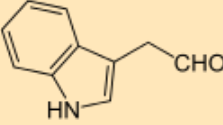
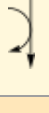
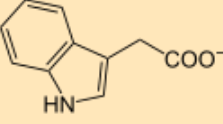
60 Tryptophan-Stoffwechsel

60.1 Allgemeines

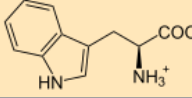

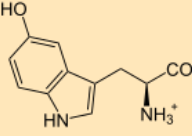

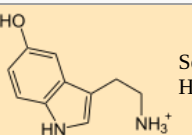

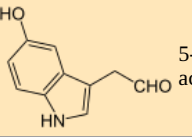


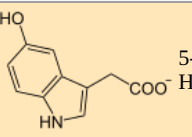

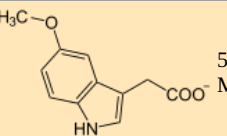
Tryptophan ist eine essentielle, proteinogene Aminosäure. Die Seitenkette enthält ein lipophiles aromatisches Indolringsystem. Tryptophan ist der Rohstoff der biogenen Amine Tryptamin, 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) und Melatonin. Des weiteren zweigt die Biosynthese von Nikotinsäure (Vitamin B3)¹ vom Tryptophan-Stoffwechsel ab.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Nicotinat-_und_Nicotinamid-Stoffwechsel

60.2 Decarboxylierung von Tryptophan zu Tryptamin und Abbau

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 L-Tryptophan						
	CO_2		Pyridoxal-phosphat	DOPA-Decarboxylase	4.1.1.28	Ly	AADC-Def.
	 Tryptamin						
	$\text{H}_2\text{O}, \text{O}_2$ $\text{H}_2\text{O}_2, \text{NH}_3$		FAD	Monoamino-Oxidase (MAO)	1.4.3.4	Ox	MAO A: Brunner-S., Antisozialität
			Cu , TPQ	Diamino-Oxidase (DAO)	1.4.3.6	Ox	
	 Indol-3-acetaldehyd						
	$\text{H}_2\text{O}, \text{NAD}^+$ NADH/H^+			Aldehyd-Dehydrogenase (NAD ⁺)	1.2.1.3	Ox	
	 Indolacetat						

60.3 Biosynthese von Serotonin aus L-Tryptophan und Abbau

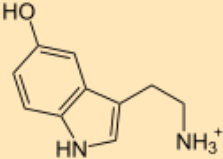
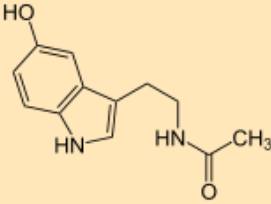
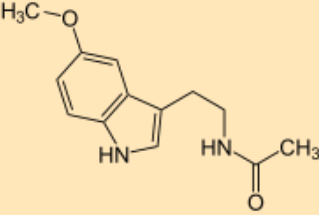
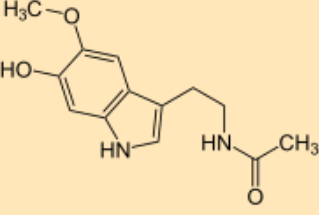
	Subst. ()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	L-Tryptophan					
Tetrahydrobiopterin , O ₂		Fe	Tryptophan-Hydroxylase (Tryptophan-5-Monooxygenase)	1.14.16.4	Ox	
4a-Hydroxytetrahydrobiopterin						
	5-Hydroxy- L-Tryptophan					
	 CO ₂	Pyridoxal-phosphat	DOPA-Decarboxylase	4.1.1.28	Ly	AADC-Def.
	Serotonin (5-Hydroxytryptamin)					
H ₂ O, O ₂		FAD	Monoamino-Oxidase (MAO)	1.4.3.4	Ox	MAO A: Brunner-S. , Antisozialität
H ₂ O ₂ , NH ₃						
	5-Hydroxyindol-acetaldehyd					
H ₂ O, NAD⁺			Aldehyd-Dehydrogenase (NAD ⁺)	1.2.1.3	Ox	
NADH/H⁺						
H ₂ O, O ₂		FAD , Mo. , Häm	oder Aldehyd-Oxidase	1.2.3.1	Ox	
H ₂ O ₂						
	5-Hydroxyindolacetat					
S-Adenosylmethionin		FAD	Acetylserotonin-O-Methyltransferase	2.1.1.4	Tr	
S-Adenosylhomocystein						
	5-Methoxyindolacetat					

Das biogene Monoamin **Serotonin** (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) spielt im Körper eine wichtige Rolle als Hormon und Neurotransmitter. Die Wirkung entfaltet sich über eine ganze Reihe verschiedener 5-HT-Rezeptor-Subtypen, so dass Serotonin an verschiedenen Orten unterschiedliche Effekte hervorrufen kann. 5-HT-Rezeptoren beeinflussen z.B. die zentrale Informationsverarbeitung, die Thrombozytenaggregation, den Gefäßtonus und die Darmperistaltik. (Näheres dazu siehe in den Büchern der Physiologie.)

Pathologie: Vor allem im Dünndarm und in der Lunge können sog. **Karzinoid**e (neuroendokrine Tumoren) auftreten, die gerne Serotonin bilden. Besonders bei metastasierten Karzinoiden treten dann typische Symptome auf wie Flush, Diarrhö und Herzklappenfibrose. Im Urin können dann häufig erhöhte Konzentrationen an 5-Hydroxyindolessigsäure nachgewiesen werden.

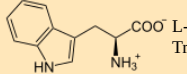

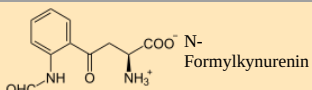

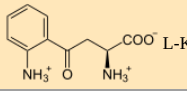

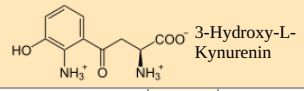

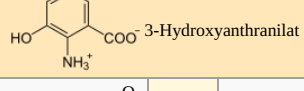

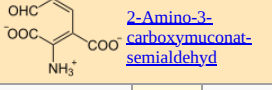

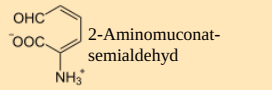

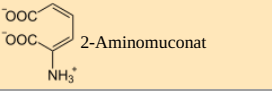

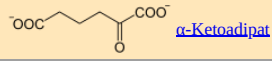
Pharmakologie: Zahllose Medikamente und Toxine wirken am 5-HT-System. Dazu gehören z.B. Buspiron (Anxiolytikum), Triptane (Migränetherapeutika), Sarpogrelat (Thrombozytenaggregationshemmer), Setrone (Antiemetika), Mutterkorn-Alkaloide (Ergotismus) und LSD (Halluzinationen) sowie verschiedene Antidepressiva.

60.4 Biosynthese von Melatonin aus Serotonin

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Serotonin (5-Hydroxytryptamin)						
Acetyl-CoA CoA-SH	↓			Serotonin-N-Acetyltransferase	2.3.1.87	Tr	Delayed sleep phase syndrome (DSPS)
	N-Acetylserotonin						
S-Adenosylmethionin S-Adenosylhomocystein	↓			Acetylserotonin-O-Methyltransferase	2.1.1.4	Tr	
	Melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamin)						
O ₂ , Red. Flavoprotein H ₂ O, Ox. Flavoprotein	↓		Häm-Thiolat	Unspezifische Monooxygenase (Cytochrom P450) Leber	1.14.14.1	Ox	
	6-Hydroxymelatonin						

Das Hormon **Melatonin** findet man in allen Lebewesen. Im Menschen wird es vorwiegend in der Epiphyse (Hirnanhangsdrüse) aus Serotonin gebildet. Durch Einwirkung auf verschiedene Regelkreise reguliert es den Tag-Nacht-Rhythmus. Die pulsatile Sekretion von Melatonin erfolgt hauptsächlich nachts, Tageslicht bremst die Ausschüttung.

60.5 Abbau von Tryptophan

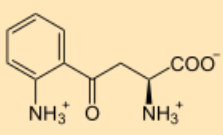
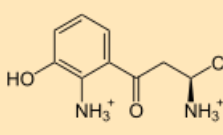

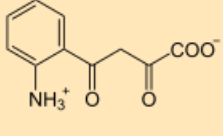
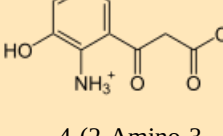

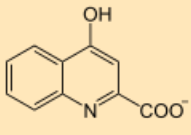
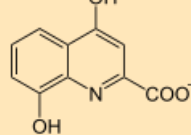
Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
						
O ₂		Häm	Tryptophan-2,3-Dioxygenase Indolamin-2,3-Dioxygenase	1.13.11.11 1.13.11.52	Ox	
						
H ₂ O Formiat			Arylformamidase	3.5.1.9	Hyd	
						
O ₂ , NADPH/H ⁺ H ₂ O, NADP ⁺		FAD	Kynurenin-3-Monooxygenase	1.14.13.9	Ox	
						
H ₂ O L-Alanin		Pyridoxal-phosphat	Kynureninase	3.7.1.3	Hyd	Xanthuren-acidurie
						
O ₂		Fe	3-Hydroxyanthranilat-3,4-Dioxygenase	1.13.11.6	Ox	
						
CO ₂			Aminocarboxymuconat-semialdehyd-Decarboxylase	4.1.1.45	Ly	
						
H ₂ O, NAD ⁺ NADH/H ⁺			Aminomuconat-semialdehyd-Dehydrogenase	1.2.1.32	Ox	
						
H ₂ O, NADH/H ⁺ NH ₃ , NAD ⁺			Aminocarboxymuconat-semialdehyd-Decarboxylase	1.5.1.1	Ly	
						

Tryptophan wird zu Alanin und α -Ketoacidat degradiert. Letzteres kann wie beim Lysin-Stoffwechsel² beschrieben über dehydrierende Decarboxylierung und β -Oxidation zu Acetyl-CoA abgebaut werden.

Vom 2-Amino-3-carboxymuconat-semialdehyd zweigt die **Nicotinsäure-Biosynthese**³ ab. Niacin ist daher als Vitamin semi-essentiell, da es auch aus Tryptophan gebildet werden kann.

60.6 Alternative Abbauewege für L-Kynurenin und 3-Hydroxy-L-Kynurenin

Für L-Kynurenin und 3-Hydroxy-L-Kynurenin gibt es noch zwei alternative Abbauewege, die unter pathologischen Bedingungen eine Rolle spielen:

Subst.		Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>L-Kynurenin</p>	$\xrightarrow[\text{O}_2 / \text{H}_2\text{O}]{\text{NADPH/H}^+, \text{NADP}^+}$ <p>Kynurenin-3-Monooxygenase (FAD) 1.14.13.9</p>	 <p>3-Hydroxy-L-Kynurenin</p>					
<p>α-Ketoglutarat</p> <p>Glutamat</p>		<p>α-Ketoglutarat</p> <p>Glutamat</p>	<p>Pyridoxal-phosphat</p>	<p>Kynurenin-Aminotransferase</p>	<p>2.6.1.7</p>	<p>Tr</p>	
 <p>4-(2-Aminophenyl)-2,4-dioxobutanoat</p>		 <p>4-(2-Amino-3-hydroxyphenyl)-2,4-dioxobutanoat</p>					
							
 <p>Kynurenat</p>		 <p>Xanthurenat</p>					

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Lysin-Stoffwechsel
 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Nicotinat-_und_Nicotinamid-Stoffwechsel#Biosynthese_/_Herkunft

Pathobiochemie: Bei einem Mangel an Pyridoxalphosphat (Vitamin B6) wie auch beim erblichen Kynureninase-Mangel (Xanthurenacidurie)⁴ stauen sich L-Kynurenin und 3-Hydroxy-L-Kynurenin an, die dann vermehrt in Kynurenat und Xanthurenat umgewandelt werden und im Urin nachweisbar sind. (Die Kynureninaminotransferase ist zwar auch B6-abhängig, kommt aber im Ggs. zur Kynureninase nicht nur im Zytosol, sondern auch im Mitochondrium vor und soll daher weniger von einem B6-Mangel tangiert werden (?)).

Da Niacin aus Tryptophan gebildet werden kann, treten Niacin-Mangelerkrankungen wie die Pellagra i.d.R. nur bei kombiniertem Protein(Tryptophan)- und Vitaminmangel (Niacin, B6) auf, z.B. bei überwiegender Maisernährung in Entwicklungsländern oder bei Alkoholismus.

60.7 Weblinks

- KEGG: Tryptophan metabolism - Homo sapiens (human)⁵

⁴ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Xanthurenacidurie

⁵ <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00380.html>

61 Histidin-Stoffwechsel

61.1 Allgemeines

L-Histidin ist eine nicht-essentielle proteinogene Aminosäure. Die basische Seitenkette enthält einen Imidazol-Ring, ein fünfgliedriger aromatischer Heterozyklus mit zwei Heteroatomen (Stickstoff). Wie alle proteinogenen Aminosäuren dient Histidin als Rohstoff zur Proteinbiosynthese. In Proteinen kann Histidin posttranslational zu 3-Methyl-Histidin methyliert werden. Viele Enzyme enthalten einen Histidyl-Rest im aktiven Zentrum. Im Hämoglobin¹ ist ein Histidyl-Rest an der Komplexierung des Eisenatoms beteiligt.

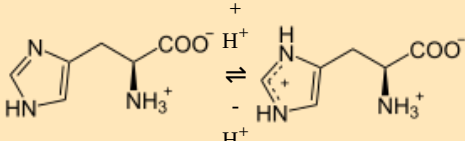
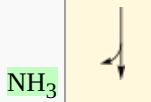
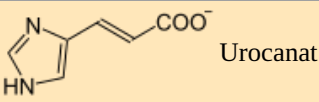
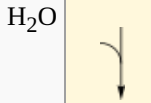
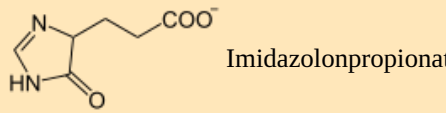
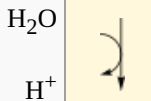
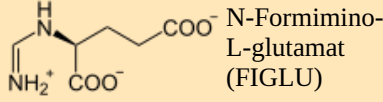
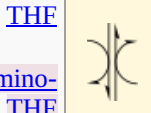
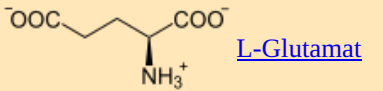
Daneben kann die aromatische Aminosäure zum biogenen Amin Histamin decarboxyliert werden, das insbesondere von Gewebsmastzellen und basophilen Granulozyten synthetisiert und z.B. im Rahmen von IgE-vermittelten Immunreaktionen (Allergien, Parasitenabwehr) freigesetzt wird. Histamin wirkt bronchospasmogen und fördert die Stickstoffmonoxid-Freisetzung aus Endothelzellen. Im Magen stimuliert es die Säureproduktion. Im ZNS fungiert es als Neurotransmitter (Schlaf-Wach-Rhythmus, Brechreiz).

Wegen des pKs-Wertes der Seitenkette von ca. 6 liegt diese beim physiologischen pH von 7,4 protoniert und deprotoniert vor. So kann Histidin (bzw. das Protein) als Säure-Basen-Puffer wirken und bei enzymatischen Reaktionen Protonen abgeben und aufnehmen.

Im Hämoglobin besetzt ein Histidin-Rest die 5. Koordinationsstelle des Häm-Eisens.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4moglobin

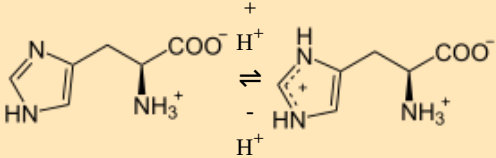

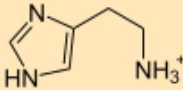

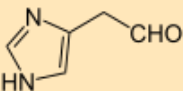

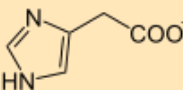
61.2 Abbau von Histidin

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 L-Histidin (pK _{Seitenkette} : 6,0)						
	 NH ₃			Histidase (Histidin-Ammoniak-Lyase)	4.3.1.3	Ly	Histidinämie
	 Urocanat						
	 H ₂ O		NAD	Urocanase (Urocanat-Hydratase)	4.2.1.49	Ly	Urocanase-Def.
	 Imidazolonpropionat						
	 H ₂ O H ⁺			Imidazolonpropionase (Imidazolonpropionat-Hydrolase)	3.5.2.7	Hyd	
	 N-Formimino-L-glutamat (FIGLU)						
	 THE N ⁵ -Formimino-THE	THE N ⁵ -Formimino-THE	Pyridoxal-phosphat	Glutamat-Formimidoyltransferase	2.1.2.5	Tr	FIGLU-urie
	 L-Glutamat						

Pathobiochemie: Bei Folsäuremangel oder Leberschaden ist die Abbaukapazität für Histidin vermindert. Bei hoher oraler Zufuhr der Aminosäure (FIGLU-Test, Histidinbelastungstest) wird dann vermehrt FIGLU im Urin ausgeschieden. Quelle: Roche Lexikon Medizin: FIGLU-Test²

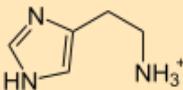

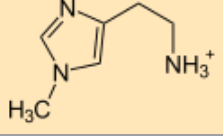

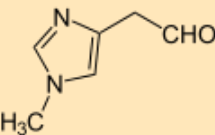

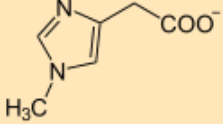
² <http://www.tk-online.de/rochelexikon/ro10000/r11639.000.html>

61.3 Biosynthese von Histamin und Abbau zu Imidazol-4-acetat

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 L-Histidin (pK _{Seitenkette} : 6,0)						
	 CO ₂		Pyridoxalphosphat od. Pyruvat	Histidin- Decarboxylase	4.1.1.22	Ly	AADC-Def.
			Pyridoxalphosphat	DOPA-Decarboxylase	4.1.1.28		
	 Histamin						
	H ₂ O, O ₂ NH₃ , H ₂ O ₂		Cu , TPQ	Diamino- Oxidase (DAO)	1.4.3.6	Ox	
	 Imidazolacetaldehyd						
	H ₂ O, NAD⁺ NADH/H⁺			Aldehyd- Dehydrogenase (NAD ⁺)	1.2.1.3	Ox	
	 Imidazol-4-acetat						

Auch hier taucht wieder eine Reaktionsfolge auf (Modifikation der Seitenkette durch Decarboxylierung, oxidative Deaminierung und Oxidation), die Sie schon vom Stoffwechsel der anderen aromatischen Aminosäuren her kennen.

61.4 Alternativer Abbau des Histamins zu Methylimidazolacetat

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Histamin						
S-Adenosylmethionin S-Adenosylhomocystein				Histamin-N-Methyltransferase	2.1.1.8	Tr	
	N-Methylhistamin						
H ₂ O, O ₂ NH ₃ , H ₂ O ₂			FAD	Monoamino-Oxidase (MAO)	1.4.3.4	Ox	MAO A: Brunner-S. , Antisozialität , Autismus
	Methylimidazolacetaldehyd						
H ₂ O, NAD(P)⁺ NAD(P)H/H⁺				Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH) (NAD(P) ⁺)	1.2.1.5	Ox	
	Methylimidazolacetat						

61.5 Weblinks

- KEGG: Histidine metabolism - Homo sapiens (human)³

³ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00340

62 Valin-, Leucin- und Isoleucin-Stoffwechsel

62.1 Allgemeines

Die essentiellen, proteinogenen Aminosäuren Leucin, Valin und Isoleucin besitzen eine aliphatische, verzweigte, lipophile Seitenkette.

62.2 Abbau der verzweigt-kettigen Aminosäuren

Subst.	0	Subst.	0	Subst.	0	Co.	Enzym	EC/EG	Erkr.
<chem>CC(C)C(C)C(=O)O</chem> L-Leucin	α -KG ↓ Glu	<chem>CC(C)C(=O)O</chem> L-Valin	α -KG ↓ Glu	<chem>CC(C)C(C)C(=O)O</chem> L-Isoleucin	α -KG ↓ Glu		Verzweigtkettige-Aminosäuren-Transaminase	2.6.1.43 Tr	
<chem>CC(C)C(C)C(=O)S-CoA</chem> 3-Methyl-2-ketopentanoat	CoA-SH NAD ⁺ CO ₂ ↓ NADH/H ⁺	<chem>CC(C)C(=O)S-CoA</chem> 3-Methyl-2-ketobutanoat	CoA-SH NAD ⁺ CO ₂ ↓ NADH/H ⁺	<chem>CC(C)C(=O)S-CoA</chem> 3-Methyl-2-ketopentanoat	CoA-SH NAD ⁺ CO ₂ ↓ NADH/H ⁺		Verzweigtkettige- α -Ketoadenyl-Dehydrogenase-Komplex	1.2.4.4 Ox 2.1.1.108 Tr 1.6.1.4 Ox	MSUD I MSUD II MSUD III
<chem>CC(C)C(C)C(=O)S-CoA</chem> 3-Methyl-butanoyl-CoA (Isovaleryl-CoA)	A 1.(L)3 ↓ AH ₂	<chem>CC(C)C(=O)S-CoA</chem> 2-Methyl-propionyl-CoA	A 2.(L)3 ↓ AH ₂	<chem>CC(C)C(=O)S-CoA</chem> 2-Methyl-butanoyl-CoA	A 2.(L)3 ↓ AH ₂		1) Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase 2) Butyryl-CoA-Dehydrogenase 3) Acyl-CoA-Dehydrogenase	1.3.8.4 Ox 1.3.8.1 1.3.99.12 Ox 1.3.8.7 Ox	1) Isovalerinsäureämie 2) SCAD-Def. 3) MCAD-Def.
<chem>CC(C)C=C(C)S-CoA</chem> 3-Methylbut-2-enoyl-CoA	ATP HCO ₃ ⁻ ↓ ADP, P _i	<chem>CC(C)C=C(C)S-CoA</chem> 2-Methylprop-2-enoyl-CoA		<chem>CC(C)C=C(C)S-CoA</chem> 2-Methylbut-2-enoyl-CoA			Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase	6.4.4.4 Lig	MCC1-Def. MCC2-Def.
<chem>CC(C)C(=O)C(=O)S-CoA</chem> 3-Methyl-glutaconyl-CoA	H ₂ O 1. ↓ H ₂ O	<chem>CC(C)C(=O)C(=O)S-CoA</chem> (S)-3-Hydroxy-isobutyryl-CoA	H ₂ O 2. ↓	<chem>CC(C)C(=O)C(=O)S-CoA</chem> (S)-3-Hydroxy-2-methylbutyryl-CoA	H ₂ O 2. ↓		1) Methylglutaconyl-CoA-Hydratase 2) Enoyl-CoA-Hydratase	4.2.1.18 Ly 4.2.1.17 Ly	1) MGA1
<chem>CC(C)C(O)C(=O)S-CoA</chem> 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA	H ₂ O ↓ CoA-SH	<chem>CC(C)C(O)C(=O)S-CoA</chem> (S)-3-Hydroxy-isobutyryl-CoA		<chem>CC(C)C(O)C(=O)S-CoA</chem> (S)-3-Hydroxy-2-methylbutyryl-CoA			3-Hydroxyisobutyryl-CoA-Hydrolase	3.1.2.4 Hyl	
<chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> (S)-3-Hydroxy-isobutyryl-CoA	NAD ⁺ 1,2. ↓ NADH/H ⁺	<chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> (S)-3-Hydroxy-isobutyryl-CoA		<chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> (S)-3-Hydroxy-2-methylbutyryl-CoA	NAD ⁺ 2,3. ↓ NADH/H ⁺		1) 3-Hydroxyisobutyryl-Dehydrogenase 2) 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase 3) 3-Hydroxy-2-Methylbutyryl-CoA-Dehydrogenase	1.1.1.31 Ox 1.1.1.35 Ox 1.1.1.178 Ox	2) HADH-Def.
<chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> (S)-Methylmalonat-semialdehyd	CoA-SH NAD ⁺ CO ₂ ↓ NADH/H ⁺	<chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> (S)-Methylmalonat-semialdehyd		<chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> (S)-Methylmalonat-semialdehyd	CoA-SH 2, 3. ↓		1) Methylmalonat-semialdehyd-Dehydrogenase 2) Acetyl-CoA-C-Acetyltransferase 3) Acetyl-CoA-C-acetyltransferase	1.2.1.22 Ox 2.1.1.9 Tr 2.3.1.6 Tr	1) MMSPDH 2) Methylmalonacidsäure
<chem>CC(C)C(=O)S-CoA</chem> Propionyl-CoA		<chem>CC(C)C(=O)S-CoA</chem> Propionyl-CoA		<chem>CC(C)C(=O)S-CoA</chem> Acetyl-CoA + Propionyl-CoA					

Der Abbau der drei essentiellen verzweigt-kettigen Aminosäuren ist sehr ähnlich, zu Anfang steht bei allen eine Transaminierung gefolgt von einer Dehydrierenden Decarboxylierung. Danach folgt die Dehydrierung der zweiten C-C-Bindung.

Der weitere Abbau gestaltet sich wie folgt:

- 1) L-Leucin-Abbauweg: Methylcrotonoyl-CoA (3-Methylbut-2-enoyl-CoA) wird unter ATP-Verbrauch carboxyliert und dann hydratisiert. Das Endprodukt β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) kann in die Ketonkörperbiosynthese¹ (und darüber zu Acetyl-CoA abgebaut) oder in die Cholesterinbiosynthese² eingeschleust werden.
- 2) L-Valin-Abbauweg: Methylpropenoyl-CoA wird hydratisiert, CoA-SH wird abgespalten, dann wird es zu Methylmalonatsemialdehyd dehydriert (= oxidiert). Dieses kann über Propionyl-CoA zu Succinyl-CoA³ abgebaut und in den Citratzyklus⁴ eingeschleust werden.
- 3) L-Isoleucin-Abbauweg: Methylbutenoyl-CoA wird hydratisiert, dehydriert und unter Verwendung eines Coenzym A in Acetyl-CoA⁵ und Propionyl-CoA gespalten.

62.3 Literatur

- Harris RA, Joshi M, Jeoung NH, Obayashi M. "Overview of the molecular and biochemical basis of branched-chain amino acid catabolism"⁶. *J. Nutr.*, **135**:1527S–30S, June 2005. PMID 15930464⁷.

62.4 Weblinks

- KEGG - Valine, leucine and isoleucine degradation - Homo sapiens (human)⁸

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ketonk%C3%B6rperbiosynthese
 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese
 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_von_Propionyl-CoA
 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus
 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Acetyl-CoA
 6 <http://jn.nutrition.org/content/135/6/1527S.long>
 7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930464?dopt=Abstract>
 8 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00280

63 Glutathion-Stoffwechsel

63.1 Allgemeines

Glutathion ist ein Tripeptid aus Glutamat, Cystein und Glycin. Es wirkt mit seiner SH-Gruppe vor allem in Erythrozyten als Antioxidans. Für seine Regeneration ist die ständige Zufuhr von $\text{NADPH} + \text{H}^+$ aus dem Pentosephosphatweg¹ notwendig.

https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Hexosemonophosphatweg#1._Teil:_Oxidation_und_Decarboxylierung_von_%CE%B1-D-Glucose-6-phosphat_zu_Ribulose-5-phosphat

63.2 Biosynthese und Abbau von Glutathion (GSH) - der γ -Glutamyl-Zyklus

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Cystein						
	<u>L-Glutamat</u> , ATP ADP, P _i	↘		Glutamat--Cystein-Ligase (γ -Glutamyl-cystein-Synthetase)	6.3.2.2	Lig	Glutamat--Cystein-Ligase-Defizienz
	 γ -Glutamylcystein						
	<u>Glycin</u> , ATP ADP, P _i	↘		Glutathion-Synthase	6.3.2.3	Lig	Hämolyt. Anämie, 5-Ketoprolinurie
	 Glutathion (reduziert)						
	H ₂ O <u>L-Glutamat</u>	↘		γ -Glutamyltransferase (γ -GT)	2.3.2.2	Tr	Glutathionurie
	L-Aminosäure <u>γ-Glutamyl-L-Aminosäure</u>	oder ↘					
	 Cysteinylglycin						
	H ₂ O <u>Glycin</u>	↘	Zn	Membran-Alanyl-Aminopeptidase	3.4.11.2	Hyd	
	 Cystein						

Glutathion (γ -L-Glutamyl-L-cysteinylglycin, GSH) ist ein Tripeptid aus L-Glutamat², Glycin³ und L-Cystein⁴. Die Bindung zwischen L-Cystein und L-Glutamat ist dabei etwas ungewöhnlich, da die Peptidbindung hier über die γ -Carboxylgruppe von Glutamat gebildet wird. Dies schützt die Bindung vor der Spaltung durch intrazelluläre Peptidasen.

Die Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) kann den γ -Glutamyl-Rest auch vom Glutathion auf andere Aminosäuren übertragen.

Die Synthese des Tripeptids benötigt keine Ribosomen.

63.3 Auf einem Nebenweg entsteht 5-Ketoprolin

63.3.1 Abbau von γ -Glutamylcystein zu Glutamat und Cystein

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		γ - Glutamylcystein					
				γ - Glutamylcyclotransferase	2.3.2.4	Tr	
	Cystein						
	5-Ketoprolin (Pyroglutamat)						
				5-Ketoprolinase (Pyroglutamase)	3.5.2.9	Hyd	5-Ketoprolinase-Defizienz
		Glutamat					

γ -Glutamylcystein wird über zwei enzymatische Schritte unter ATP-Verbrauch zu Cystein und Glutamat gespalten. Zwischenprodukt ist 5-Ketoprolin. Dieser Weg wird insbesondere bei der schweren Glutathion-Synthase-Defizienz (5-Ketoprolinurie)⁵ aktiviert. Ansonsten fließt γ -Glutamylcystein überwiegend in die GSH-Biosynthese, da die Glutathion-Synthase für γ -Glutamylcystein einer höheren Affinität aufweist als die γ -Glutamylcyclotransferase.

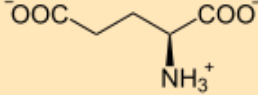
2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_L-Glutamat

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycin

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cystein-Stoffwechsel

5 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutathion-Synthase-Defizienz_\(5-Ketoprolinurie\)](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutathion-Synthase-Defizienz_(5-Ketoprolinurie))

63.3.2 Abbau von γ -Glutamyl-Aminosäuren zu Glutamat und Aminosäure

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	γ-Glutamyl-L-Aminosäure						
	L-Aminosäure	↓		γ -Glutamylcyclotransferase	2.3.2.4	Tr	
	5-Ketoprolin (Pyroglutamat)						
	2 H ₂ O, ATP ADP, P _i	↓		5-Ketoprolinase (Pyroglutamase)	3.5.2.9	Hyd	5-Ketoprolinase-Defizienz
							Glutamat

Die γ -Glutamylcyclotransferase spaltet analog zu oben auch γ -Glutamylreste von anderen Aminosäuren ab, die zuvor im γ -Glutamylzyklus auf die Aminosäuren übertragen wurden (s.o.⁶). Auch dabei entsteht 5-Ketoprolin.

63.4 Biologische Funktionen

Glutathion **schützt** mit seiner reduzierten Sulfhydrylgruppe (SH-Gruppe von Cystein) Hämoglobin⁷ in Erythrozyten u.a. Proteine (z.B. in der Leber) **vor der Oxidation** durch freie Radikale⁸ (Hydroxyl-Radikal, Lipidperoxyl-Radikal, Peroxynitrit, H₂O₂), in dem es sich selbst für Oxidationsvorgänge zur Verfügung stellt, d.h. Elektronen resp. Wasserstoff abgibt. Dadurch kann es z.B. das stark oxidativ wirkende Wasserstoffperoxid (H₂O₂), das bei verschiedenen Reaktionen frei wird, zu Wasser entgiften. Diese Vorgänge können enzymatisch katalysiert werden oder spontan ablaufen.

Regeneriert wird die oxidierte Form des Glutathions hauptsächlich von der Glutathionreduktase. Die dafür benötigten Elektronen bezieht das Enzym aus NADPH/H⁺⁹, welches wiederum im 1. Teil des Pentosephosphatwegs¹⁰ aus NADP⁺ regeneriert wird.

- 6 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutathion-Stoffwechsel# Biosynthese_und_Abbau_von_Glutathion_.28GSH.29_-_der_.CE.B3-Glutamyl-Zyklus](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutathion-Stoffwechsel#Biosynthese_und_Abbau_von_Glutathion_.28GSH.29_-_der_.CE.B3-Glutamyl-Zyklus)
- 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4moglobin
- 8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung#Sauerstoff_-_Dr._Jekyll_und_Mr._Hyde
- 9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Nicotinat-_und_Nicotinamid-Stoffwechsel
- 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Hexosemonophosphatweg#1._Teil:_Oxidation_und_Decarboxylierung_von_%CE%B1-D-Glucose-6-phosphat_zu_Ribulose-5-phosphat

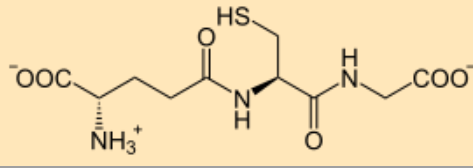


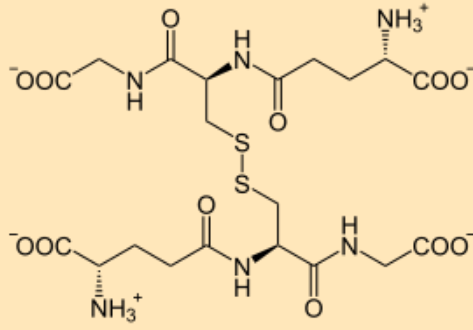

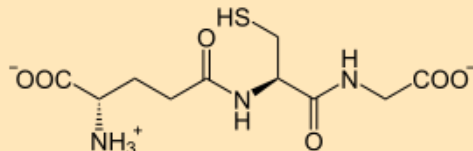
NADP⁺ kann ebenfalls von der Isocitrat-Dehydrogenase im Citratzyklus¹¹ zu NADPH/H⁺ reduziert werden. Diese Möglichkeit haben Erythrozyten wegen der fehlenden Mitochondrien jedoch nicht.

Weitere Aufgaben von Glutathion:

- Glutathion geht in die **Biosynthese der Leukotriene C4, D4 und E4**¹² ein.
- Der γ -Glutamyl-Zyklus resp. die γ -Glutamylierung von Aminosäuren dient zum **Aminosäuren-Transport** in die Zelle.
- Glutathion ist an der **Biotransformation Phase II**¹³ beteiligt.
- Glutathion dient als „**Cystein**¹⁴-**Transporter**“ im Körper.
- Die Glutathionylierung **modifiziert die Funktion von verschiedenen Proteinen**, z.B. Thioredoxin¹⁵, Ubiquitin-konjugierendes Enzym und Cytochrom-c-Oxidase¹⁶.
- Bindung von Stickoxid (NO)¹⁷.

11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus
12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arachidons%C3%A4ure-Stoffwechsel#Biosynthese_der_Leukotriene_C4.2C_D4_und_E4_aus_Leukotrien_A4
13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biotransformation#Phase_II_.28Konjugationsreaktionen.29
14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cystein-Stoffwechsel
15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Thioredoxin
16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung#Die_Komplexe_I_bis_IV
17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arginin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Stickstoffmonoxid_.28NO.29_aus_Arginin

63.5 Arbeitsweise von Glutathion als Reduktionsmittel

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		2x Glutathion (reduziert, GSH)					
Protein-disulfid Protein-dithiol				Protein- disulfid- Reduktase (Glutathion)	1.8.4.2	Ox	
H ₂ O ₂ 2 H ₂ O	oder 		Selen	oder Glutathion- Peroxidase	1.11.1.9	Ox	Glutathion- Peroxidase- Def.
		Oxidiertes Glutathion (Glutathion- Disulfid, GSSG)					
NADPH/H⁺ NADP⁺			FAD	Glutathion- disulfid- Reduktase	1.8.1.7	Ox	Glutathion- disulfid- Reduktase- Def.
		2x Glutathion (reduziert, GSH)					

63.6 Regulation

Die GSH-Produktion und der GSH-Verbrauch resp. die Balance zwischen GSH und GSSG untersteht zahlreichen Einflüssen.

- Die Expression/Aktivität der γ -Glutamylcystein-Synthetase (GCS), des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms, wird durch zahlreiche Faktoren erhöht:
 - Oxidativer Stress (via NF κ B), nitrosativer Stress
 - Inflammation (via NF κ B), Krebs, Chemotherapie, ionisierende Strahlung

- Inhibition der GCS-Aktivität
 - GSH-Depletion (via NF κ B), GSH-Konjugation
 - Prostaglandin A2, Schwermetalle, Antioxidantien, Insulin
 - Erhöhte Zufuhr von Cystein, Cystin, N-Acetyl-Cystein, Methionin¹⁸.
- Die Expression/Aktivität der GCS wird vermindert durch:
 - Proteinmangel (Glutamat, Cystein, Glycin!)
 - Hyperglykämie
 - GCS-Phosphorylierung
 - Hormone/Zytokine:
 - Dexamethason
 - Erythropoietin
 - TGF β (tumor growth factor β)
 - NO-Anstieg: S-Nitrosation von GCS durch NO-Donatoren. (Link zur Stickoxid-Synthase¹⁹).

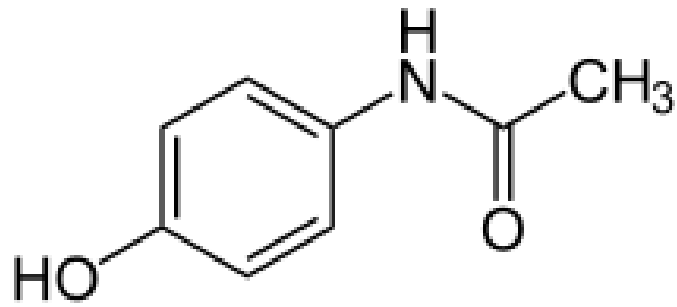
63.7 Transport

GSH bzw. γ -Glutamylcystein wird vor allem in der Leber transportiert und dann über den Blutweg an die extrahepatischen Organe (v.a. Niere, Lunge, Darm) geliefert. Wegen des hohen GSH-Gradienten wird GSH schlecht in die Zelle aufgenommen. Daher wird es dort zerlegt und nach Aufnahme in die Zelle neu synthetisiert. γ -Glutamylcystein kann auch direkt aufgenommen werden.

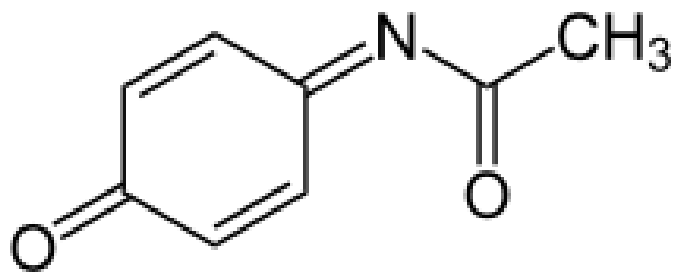
18 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel

19 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arginin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Stickstoffmonoxid_.28NO.29_aus_Arginin

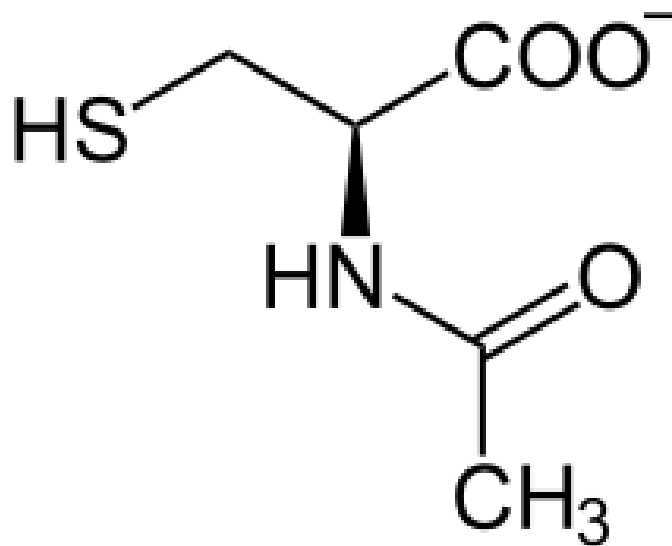
63.8 Pathobiochemie



N-Acetyl-p-aminophenol (Paracetamol).



N-Acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI).



N-Acetyl-L-cystein (ACC, NAC).

Die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase ist ein Enzym des HMP-Wegs²⁰. Ein **G6PDH-Mangel**²¹ führt zum NADPH-Mangel im Erythrozyt, dadurch zur mangelhaften Reduktion des Glutathions und als Folge zu hämolytischen Krisen. Zu ähnlichen Symptomen führen auch andere seltenere Defekte der Glutathion-Stoffwechsel-Enzyme, was die Bedeutung dieses Reduktionssystems für den Erythrozyten unterstreicht.

Die Glutathion-Peroxidase enthält die in Proteinen selten anzutreffende Aminosäure Selenocystein, die im Genom durch ein Stop-Codon (UGA) kodiert wird. Ein Selenmangel, wie er endemisch in einigen Regionen Chinas vorkommt führt zur **Keshan-Krankheit**, einer schweren Kardiomyopathie. Die Beteiligung des humanen Coxsackievirus B3 an der Pathogenese wird diskutiert.

63.9 Klinische Chemie

Die γ -GT (GGT) im Serum ist leber- und gallengangsspezifisch, obwohl das Enzym auch in vielen anderen Geweben vorkommt. Die Bestimmung des γ -GT-Spiegels wird daher in der **Leber- und Gallenwegs-Diagnostik** genutzt. Das Enzym ist membrangebunden und steigt schon bei geringen zellulären Schäden an. Seine Sensitivität ist damit höher als die der GOT und GPT²². Der γ -GT-Spiegel korreliert mit dem Ausmaß der Leberschädigung. Die HWZ beträgt 3-4 Tage.

Weblinks: Laborlexikon - Gamma-GT²³

63.10 Toxikologie

Beim Abbau von Paracetamol²⁴ in der Leber entsteht das reaktive N-Acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI), das normalerweise durch Glutathion unschädlich gemacht wird. Bei einer **Paracetamolvergiftung** erschöpft sich die Entgiftungskapazität des Glutathions und NAPQI beginnt die Zellbestandteile zu schädigen. Die Symptome des Leberversagens stellen sich oft erst nach einer symptomarmen Latenzzeit von 12 bis 24 h ein. In den ersten Stunden nach der Einnahme ist die Zufuhr von **N-Acetylcystein** (ACC, NAC)²⁵ erfolgsversprechend. NAC besitzt ebenfalls SH-Gruppen und kann die Glutathion-Lücke schließen.

20 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Hexosemonophosphatweg#1._Teil:_Oxidation_und-Decarboxylierung_von_%CE%B1-D-Glucose-6-phosphat_zu_Ribulose-5-phosphat

21 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel

22 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aminos%C3%A4uren-Stoffwechsel#Klinische_Chemie_und_Laboratoriumsmedizin

23 <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/g/Gamma-GT.htm>

24 https://de.wikibooks.org/wiki/Pharmakologie_und-Toxikologie:_Analgetika#Paracetamol

25 https://de.wikibooks.org/wiki/Pharmakologie_und-Toxikologie:_Atmung#N-Acetylcystein_.28NAC_.2F_ACC.29

63.11 Literatur

PMID 14988435²⁶ PMID 12818476²⁷ PMID 18158646²⁸ PMID 10569625²⁹ PMID 10385608³⁰
PMID 19166318³¹ PMID 18601945³²

63.12 Weblinks

- KEGG: Glutathione metabolism - Homo sapiens (human)³³
- PDB Molecule of the Month - Selenocystein-Synthase³⁴

26 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14988435?dopt=Abstract>
27 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12818476?dopt=Abstract>
28 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158646?dopt=Abstract>
29 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569625?dopt=Abstract>
30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10385608?dopt=Abstract>
31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19166318?dopt=Abstract>
32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18601945?dopt=Abstract>
33 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00480
34 http://www.rcsb.org/pdb/static.do?p=education_discussion/molecule_of_the_month/pdb104_1.html

64 Glycan-Stoffwechsel

64.1 Eigenschaften und biologische Bedeutung

Homoglycane sind Oligo- und Polysaccharide, die nur aus einem einzigen Monosaccharid-Baustein bestehen. Dazu zählen z.B. **Stärke**, **Glycogen** und **Cellulose**. Alle drei bestehen aus Glucose-Molekülen. Bei Stärke und Glycogen handelt es sich um $\alpha(1\rightarrow4)$ -glykosidisch verbundene Glucose-Moleküle, die $\alpha(1\rightarrow6)$ -glykosidisch verzweigt sind. Sie werden in den Kapiteln Glycogenolyse und Stärkeabbau¹ und Glycogensynthese² besprochen. Cellulose besteht aus unverzweigten $\beta(1\rightarrow4)$ -glykosidisch verbundenen Glucose-Molekülen und ist die wichtigste Gerüstsubstanz von Pflanzen. Sie kann vom Menschen nicht verdaut werden, hat aber als Ballaststoff eine wichtige Bedeutung für die Verdauungsfunktion.

In den folgenden Kapiteln geht es um **Heteroglycane**, die aus verschiedenen Monosaccharid-Einheiten zusammengesetzt sind. Sie sind meist mit Proteinen oder Lipiden verknüpft. Durch die zahlreichen Kombinationsmöglichkeiten der verschiedenen Monosaccharide entsteht ein großes Spektrum an Heteroglycanen, das in seiner Vielfalt durchaus mit der Vielfalt der Proteine vergleichbar ist.

- **Glycoproteine** bestehen aus einem „normalen“ Protein, das posttranslational mit Oligosacchariden modifiziert wurde, die z.B. als Erkennungssignal dienen. Glycoproteine sind daher meistens Proteine, die in die Membran eingebaut oder sezerniert werden.
- **Proteoglycane/Glycosaminoglycane** bestehen aus einem einfach aufgebauten Proteinskelett (core protein) und repetitiven Disaccharideinheiten. Sie bilden einen großen Teil der extrazellulären Matrix. Aufgrund der vielen OH-Gruppen können sie gut Wasser binden und dem Gewebe (z.B. Knorpel) Elastizität verleihen. Zu dieser Gruppe gehört z.B. das Keratansulfat, das Chondroitinsulfat und das Heparansulfat.
- **Glycolipide** finden sich in Zellmembranen. Dazu gehören z.B. die Ganglioside (Sphingolipide³ mit Oligosaccharid-Anteil), die Blutgruppen-Antigene und die GPI-Anker⁴.

64.2 Wichtige Monosaccharide im allgemeinen und im Glycan-Stoffwechsel

Hier sehen sie eine Galerie mit den wichtigsten C5- und C6-Monosacchariden des Intermediärstoffwechsels, etwas geordnet nach Struktur und Syntheseweg. (Zur besseren Vergleichbarkeit jeweils Darstellung der α -Pyranoseform, soweit möglich.) Diejenigen, die häufig in

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogenolyse_und_St%C3%A4rkeabbau
2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogensynthese
3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Sphingolipid-Stoffwechsel
4 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Inositolphosphat-Stoffwechsel#Glycosyl-Phosphatidylinositol-Ankern_\(GPI-Anker\)](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Inositolphosphat-Stoffwechsel#Glycosyl-Phosphatidylinositol-Ankern_(GPI-Anker))

Glycanen vorkommen sind farblich unterlegt. Dabei handelt es sich ausschließlich um Aldopentosen, Aldohehexosen und (N-Acetyl)-Amino-Derivate der Aldohehexosen. D-Galactosamin, D-Mannosamin, N-Acetyl-D-Mannosamin, D-Ribose und D-Fructose (eine Ketohehexose) werden scheinbar nicht oder kaum in Glycane eingebaut, ebensowenig wie die Ketopentosen D-Ribulose und D-Xylulose.

Wichtige Monosaccharide im allgemeinen und im Glycan-Stoffwechsel

Ketopentosen				
	D-Ribulose (Rib)	D-Xylulose		
Aldopentosen				
	D-Ribose (Rib)	D-Xylose (Xyl)		
Oxidiertere/ reduzierte Hexosen				
	L-Iduronat (IdoA)	D-Glucuronat (GlcA)	L-Fucose (Fuc)	
Hexosen (Aldo- und Keto-)				
	D-Galactose (Gal)	D-Glucose (Glc)	D-Mannose (Man)	D-Fructose
Hexosamine				
	D-Galactosamin (GalN)	D-Glucosamin (GlcN)	D-Mannosamin (ManN)	
N-Acetyl- Hexosamine				
	N-Acetyl-D-Galactosamin (GalNAc)	N-Acetyl-D-Glucosamin (GlcNAc)	N-Acetyl-D-Mannosamin (ManNAc)	
N-Acetyl- Hexosamin- Derivate				
			N-Acetylneuraminsäure (NANA, Neu5NAc)	

64.3 Weblinks

- KEGG: Glycan structures - biosynthesis 1 - Homo sapiens (human)⁵
- KEGG: Glycan structures - biosynthesis 2 - Homo sapiens (human)⁶
- KEGG: Glycan structures - degradation - Homo sapiens (human)⁷

5 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=01030

6 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=01031

7 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=01032

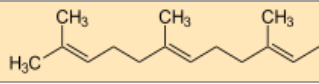

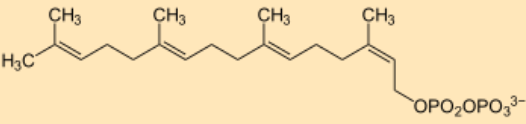

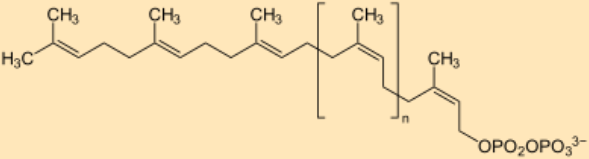

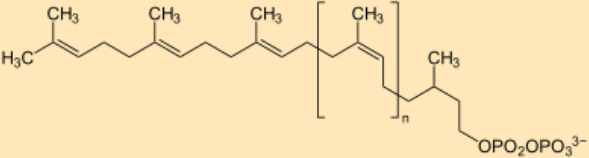

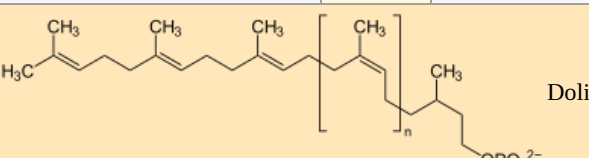
65 N-Glycan-Stoffwechsel

Die Gruppe der N-Glycane befindet sich in Proteinen an Asparagin¹ (N hier als Abkürzung für Asparagin) gebunden. N-Glycane werden zuerst an Dolicholdiphosphat synthetisiert und dann im Verlauf auf Asparagin übertragen.

Dolichol ist ein Terpenoid und leitet sich vom Farnesylpyrophosphat² (2-trans,6-trans-Farnesyldiphosphat) ab.

¹ [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Asparagin-Stoffwechsel_\(Aspartatzyklus\)#Biosynthese_von_Asparagin](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Asparagin-Stoffwechsel_(Aspartatzyklus)#Biosynthese_von_Asparagin)
² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Farnesylpyrophosphat

65.1 Biosynthese von Dolicholphosphat

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		trans,trans-Farnesyl-PP					
	Isopentenyl-PP PP _i			Dehydrololichol- diphosphat- Synthase	2.5.1.-	Tr	
		trans,trans,cis- Geranylgeranyl- PP					
	n Isopentenyl-PP n PP _i			Dehydrololichol- diphosphat- Synthase	2.5.1.-	Tr	
		Dehydro- lolichol- PP					
	Red. Akz. Ox. Akz.			?	1.-.-.	Ox	
		Dolichol- PP					
	H ₂ O P _i			Dolichol- Diphosphatase	3.6.1.43	Hyd	
		Dolichol-P					

65.2 Weblinks

- KEGG: Terpenoid biosynthesis - Homo sapiens (human)³
- KEGG: N-Glycan biosynthesis - Homo sapiens (human)⁴
- KEGG: N-Glycan degradation - Homo sapiens (human)⁵

3 <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00900.html>

4 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00510

5 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00511

66 O-Glycan-Stoffwechsel

O-Glycane werden am Serin¹- oder Threonin²-Rest eines Proteins oder Peptids gebildet.

66.1 Weblinks

- KEGG: O-Glycan biosynthesis - Homo sapiens (human)³

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_L-Serin
2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel
3 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00512

67 Keratansulfat-Stoffwechsel

Die Startmoleküle für die Biosynthese von Keratansulfat entstammen der N-Glycan-Biosynthese¹ (Keratansulfat I) oder der O-Glycan-Biosynthese² (Keratansulfat II).

Der Abbau ist im Kapitel Abbau der Glycosaminoglycane³ dargestellt.

67.1 Struktur von Keratansulfat I

Fuc α 1



Man β 1-4GlcNAc β 1-4GlcNAc-Asn

NeuNAc α 2-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-2Man α 1-3

67.2 Struktur von Keratansulfat II



GlcNAc α 1-Ser/Thr

NeuNAc α 2-3Gal β 1-3

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_N-Glycan-Stoffwechsel
2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_O-Glycan-Stoffwechsel
3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_der_Glycosaminoglycane#Abbau_von_Keratansulfat

67.3 Weblinks








Farbcode Monosaccharide:
Glc (D-Glucose)
Gal (D-Galactose)
Xyl (D-Xylose)
Man (D-Mannose)
Fuc (L-Fucose)
GlcA (D-Glucuronat)
IdoA (L-Iduronat)
GalNAc (N-Acetyl-D-Galactosamin)
GlcNAc (N-Acetyl-D-Glucosamin)
GlcN (D-Glucosamin)
Neu5NAc (N-Acetylneuraminsäure)

- KEGG: Keratan sulfate biosynthesis - Homo sapiens (human)⁴

4 <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00533.html>

68 Chondroitinsulfat-Stoffwechsel

68.1 Biosynthese des Polysaccharidgerüsts

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		<u>Serin</u> -Rest (Protein)					
	<u>UDP-α-D-Xylose</u> UDP			Protein-Xylosyltransferase	2.4.2.26	Tr	
		4Xyl β 1-Ser-R					
	<u>UDP-D-Galactose</u> UDP		<u>Mn</u>	Galactosyltransferase I	2.4.1.133	Tr	Ehlers-Danlos-S., progeroide Form
		Gal β 1-4Xyl β 1-Ser-R					
	<u>UDP-D-Galactose</u> UDP		<u>Mn</u>	Galactosyltransferase II	2.4.1.134	Tr	
		Gal β 1-3Gal β 1-4Xyl β 1-Ser-R					
	<u>UDP-D-Glucuronat</u> UDP		<u>Mn</u>	Glucuronosyltransferase I	2.4.1.135	Tr	
		GlcA β 1-3Gal β 1-3Gal β 1-4Xyl β 1-Ser-R					
	<u>UDP-N-Acetyl-D-Galactosamin</u> UDP			N-Acetylgalactosaminyltransferase I	2.4.1.174	Tr	
		GalNAc β 1-4GlcA β 1-3Gal β 1-3Gal β 1-4Xyl β 1-Ser-R					
	<u>UDP-D-Glucuronat</u> UDP			Chondroitin-Glucuronyltransferase II	2.4.1.226	Tr	
		GlcA β 1-3GalNAc β 1-4GlcA β 1-3Gal β 1-3Gal β 1-4Xyl β 1-Ser-R					
	<u>UDP-N-Acetyl-D-Galactosamin</u> UDP			N-Acetylgalactosaminyltransferase II	2.4.1.175	Tr	
		GalNAc β 1-4GlcA β 1-3GalNAc β 1-4GlcA β 1-3Gal β 1-3Gal β 1-4Xyl β 1-Ser-R					
		↓ ... ↓					
		GalNAc β 1-[4GlcA β 1-3GalNAc β 1] _n -4GlcA β 1-3Gal β 1-3Gal β 1-4Xyl β 1-Ser-R					

Chondroitinsulfat besteht aus repetitiven Disaccharid-Einheiten aus D-Glucuronat (GlcA) und N-Acetyl-D-Galactosamin (GalNAc). Diese sind über die Trisaccharid-Sequenz D-Galactose (Gal) - D-Galactose (Gal) - D-Xylulose (Xyl) an einem Serin¹-Rest eines Peptids oder Proteins befestigt.

Nach der Bildung der ersten 4 Zucker-Einheiten (GlcA-Gal-Gal-Xyl-Ser-R) zweigt die Biosynthese von Heparansulfat² ab.

68.2 Sulfatierung und Modifikation der Disaccharid-Einheiten

Die Disaccharid-Einheiten werden nun verschiedentlich mit weiteren Schwefelgruppen versehen (Bildung von Chondroitinsulfat A, C, D, E) und D-Glucuronat teilweise zu L-Iduronat epimerisiert (Bildung von Chondroitinsulfat B = Dermatansulfat).

Übersicht über die verschiedenen Chondroitinsulfate und die Synthesenzyme:

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_L-Serin

² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Heparansulfat-Stoffwechsel

Name	Formel	Co	Enzym	EC	EG	Erkr.
Chondroitinsulfat A	R-[4GlcA β 1-3GalNAc(4S) β 1]-R		Chondroitin-4-Sulfotransferase	2.8.2.5	Tr	
Chondroitinsulfat B (Dermatansulfat)	R-[4IdoA β 1-3GalNAc(4S) β 1]-R		Chondroitin-Glucuronat-5-Epimerase	5.1.3.19	Iso	
			Chondroitin-4-Sulfotransferase	2.8.2.5	Tr	
Chondroitinsulfat C	R-[4GlcA β 1-3GalNAc(6S) β 1]-R		Chondroitin-6-Sulfotransferase	2.8.2.17	Tr	Spondyloepiphyseale Dysplasie, Typ Omani
Chondroitinsulfat D	R-[4GlcA(2S) β 1-3GalNAc(6S) β 1]-R		Uronyl-2-Sulfotransferase	2.8.2.-	Tr	
			Chondroitin-6-Sulfotransferase	2.8.2.17	Tr	Spondyloepiphyseale Dysplasie, Typ Omani
Chondroitinsulfat E	R-[4GlcA β 1-3GalNAc(4S,6S) β 1]-R		Chondroitin-4-Sulfotransferase	2.8.2.5	Tr	
			N-Acetylgalactosamin-4-sulfat- 6-O-Sulfotransferase	2.8.2.33	Tr	
	R-[4IdoA(2S) β 1-3GalNAc(4S) β 1]-R		Chondroitin-Glucuronat-5-Epimerase	5.1.3.19	Iso	
			Uronyl-2-Sulfotransferase	2.8.2.-	Tr	
			Chondroitin-4-Sulfotransferase	2.8.2.5	Tr	

68.3 Abbau

Siehe im Kapitel Abbau der Glycosaminoglycane³.

³ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_der_Glycosaminoglycane#Abbau_von_Chondroitinsulfat

Farbcode Monosaccharide:

Glc (D-Glucose)

Gal (D-Galactose)

Xyl (D-Xylose)

Man (D-Mannose)

Fuc (L-Fucose)

GlcA (D-Glucuronat)

IdoA (L-Iduronat)

GalNAc (N-Acetyl-D-Galactosamin)

GlcNAc (N-Acetyl-D-Glucosamin)

GlcN (D-Glucosamin)

Neu5NAc (N-Acetylneuraminsäure)

68.4 Weblinks

- KEGG: Chondroitin sulfate biosynthesis - Homo sapiens (human)⁴

⁴ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00532

69 Heparansulfat-Stoffwechsel

69.1 Biosynthese des Polysaccharidgerüsts

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	<u>GlcAβ1-3Galβ1-3Galβ1-4Xylβ1-Ser-R</u>						
	<u>UDP-N-Acetyl-D-Glucosamin</u> UDP	↘		α-N-Acetylglucosaminyltransferase I	2.4.1.223	Tr	
	<u>GlcNAcα1-4GlcAβ1-3Galβ1-3Galβ1-4Xylβ1-Ser-R</u>						
	<u>UDP-D-Glucuronat</u> UDP	↘		Heparan-Glucuronyltransferase II	2.4.1.225	Tr	
	<u>GlcAβ1-4GlcNAcα1-4GlcAβ1-3Galβ1-3Galβ1-4Xylβ1-Ser-R</u>						
	<u>UDP-N-Acetyl-D-Glucosamin</u> UDP	↘		α-N-Acetylglucosaminyltransferase II	2.4.1.224	Tr	
	<u>GlcNAcα1-4GlcAβ1-4GlcNAcα1-4GlcAβ1-3Galβ1-3Galβ1-4Xylβ1-Ser-R</u>						
		↓ ... ↓					
	<u>GlcNAcα1-[4GlcAβ1-4GlcNAcα1]_n-4GlcAβ1-3Galβ1-3Galβ1-4Xylβ1-Ser-R</u>						
	m H ₂ O, m <u>PAPS</u>	↘		N-Deacetylase	3.1.1.-	Hyd	
	m <u>Acetat</u> , m <u>PAP</u>			N-Sulfotransferase	2.8.2.- 2.8.2.8	Tr	
	<u>GlcNAcα1-[4GlcAβ1-4GlcN(2S)α1]_n-4GlcAβ1-3Galβ1-3Galβ1-4Xylβ1-Ser-R</u>						

Die Struktur der Kohlenhydratkette ähnelt der von Chondroitinsulfat¹, wobei N-Acetyl-D-Galactosamin (GalNAc) durch N-Acetyl-D-Glucosamin (GlcNAc) ersetzt ist und die entsprechende Bindung zum D-Glucuronat (GlcA) nun $\alpha(1\rightarrow4)$ ist statt $\beta(1\rightarrow4)$.

69.2 Sulfatierung und Modifikation der Disaccharid-Einheiten

Anders als beim Chondroitinsulfat wird das N-Acetyl-D-Glucosamin nun vielfach zum D-Glucosamin deacetyliert und die Aminogruppe mit Hilfe von 3'-Phosphoadenylylsulfat (PAPS) sulfatiert, so dass N-Sulfoglucosamin entsteht (s.o.).

Wiederum wie beim Chondroitinsulfat werden die Disaccharid-Einheiten dann verschiedentlich mit weiteren Schwefelgruppen versehen und D-Glucuronat teilweise zu L-Iduronat epimerisiert.

Übersicht über verschiedene Modifikationsmöglichkeiten und die Synthesenzyme:

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Chondroitinsulfat-Stoffwechsel

Formel	Co	Enzym	EC	EG	Erkr.
R-[4IdoA β 1-4GlcN(2S,6S) α 1]-R	NAD	Heparosan-N-sulfat-glucuronat-5-Epimerase	5.1.3.17	Iso	
		Heparansulfat-6-O-Sulfotransferase 1 oder 3 (HS6ST1, HS6ST3)	2.8.2.-	Tr	
R-[4IdoA(2S) β 1-4GlcN(2S,6S) α 1]-R	NAD	Heparosan-N-sulfat-glucuronat-5-Epimerase	5.1.3.17	Iso	
		Heparansulfat-6-O-Sulfotransferase 1 oder 3 (HS6ST1, HS6ST3)	2.8.2.-	Tr	
		Heparansulfat-2-O-Sulfotransferase (HS2ST1)	2.8.2.-	Tr	
R-[4IdoA(2S) β 1-4GlcN(2S,3S) α 1]-R	NAD	Heparosan-N-sulfat-glucuronat-5-Epimerase	5.1.3.17	Iso	
		Heparansulfat(-Glucosamin)-3-O-Sulfotransferase 2 (HS3ST2)	2.8.2.29	Tr	
		Heparansulfat-2-O-Sulfotransferase 1 (HS2ST1)	2.8.2.-	Tr	
R-[4IdoA(2S) β 1-4GlcN(3S) α 1]-R	NAD	Heparosan-N-sulfat-glucuronat-5-Epimerase	5.1.3.17	Iso	
		Heparansulfat(-Glucosamin)-3-O-Sulfotransferase 3 (HS3ST3)	2.8.2.30	Tr	
		Heparansulfat-2-O-Sulfotransferase 1 (HS2ST1)	2.8.2.-	Tr	
R-[4GlcA(2S) β 1-4GlcN(2S) α 1]-R		Heparansulfat-2-O-Sulfotransferase 1 (HS2ST1)	2.8.2.-	Tr	
R-[4GlcA β 1-4GlcN(2S,3S,6S) α 1]-R		Heparansulfat(-Glucosamin)-3-O-Sulfotransferase 1 (HS3ST1)	2.8.2.23	Tr	
		Heparansulfat-6-O-Sulfotransferase 2 (HS6ST2)	2.8.2.-	Tr	
		Heparansulfat-6-O-Sulfotransferase 3 (HS6ST3)	2.8.2.-	Tr	
R-[4GlcA(2S) β 1-4GlcN(2S) α 1]-R		Heparansulfat-2-O-Sulfotransferase 1 (HS2ST1)	2.8.2.-	Tr	
R-[4GlcA β 1-4GlcN(2S,6S) α 1]-R		Heparansulfat-6-O-Sulfotransferase 2 (HS6ST2)	2.8.2.-	Tr	
		Heparansulfat-6-O-Sulfotransferase 3 (HS6ST3)	2.8.2.-	Tr	
R-[4GlcA(2S) β 1-4GlcN(2S,3S) α 1]-R		Heparansulfat(-Glucosamin)-3-O-Sulfotransferase 2 (HS3ST2)	2.8.2.29	Tr	
		Heparansulfat-2-O-Sulfotransferase 1 (HS2ST1)	2.8.2.-	Tr	

Farbcode Monosaccharide:

Glc (D-Glucose)

Gal (D-Galactose)

Xyl (D-Xylose)

Man (D-Mannose)

Fuc (L-Fucose)

GlcA (D-Glucuronat)

IdoA (L-Iduronat)

GalNAc (N-Acetyl-D-Galactosamin)

GlcNAc (N-Acetyl-D-Glucosamin)

GlcN (D-Glucosamin)

Neu5NAc (N-Acetylneuraminsäure)

69.3 Abbau

Siehe im Kapitel Abbau der Glycosaminoglycane².

69.4 Weblinks

- KEGG: Heparan sulfate biosynthesis - Homo sapiens (human)³


² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_der_Glycosaminoglycane#Abbau_von_Heparansulfat
³ <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00534.html>

70 Abbau der Glycosaminoglycane

70.1 Abbau von Dermatansulfat (Chondroitinsulfat B)




	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	R-[4IdoA(2S) β 1-3GalNAc(4S) β 1-4GlcA β 1-3GalNAc(4S) β 1] _n -R						
	Dermatansulfat (Chondroitinsulfat B)						
H ₂ O	↓				3.2.-.-	Hyd	
Dermatansulfat							
	IdoA(2S) β 1-3GalNAc(4S) β 1-4GlcA β 1-3GalNAc(4S)						
H ₂ O	↓			Iduronat-2-Sulfatase	3.1.6.13	Hyd	Mucopolysaccharidose II (Hunter)
Sulfat							
	IdoA β 1-3GalNAc(4S) β 1-4GlcA β 1-3GalNAc(4S)						
H ₂ O	↓			L-Iduronidase	3.2.1.76	Hyd	Mucopolysaccharidose IH (Hurler), IS (Scheie) und IH/S (Hurler/Scheie)
L-Iduronat							
	GalNAc(4S) β 1-4GlcA β 1-3GalNAc(4S)						
H ₂ O	↓			Arylsulfatase B	3.1.6.12	Hyd	Mucopolysaccharidose VI (Maroteaux-Lamy)
Sulfat							
	GalNAc β 1-4GlcA β 1-3GalNAc(4S)						
H ₂ O	↓			Hyalurono-glucosaminidase	3.2.1.35	Hyd	Mucopolysaccharidose IX
N-Acetylgalactosamin							
	GlcA β 1-3GalNAc(4S)						

N-Acetylgalactosamin-4-sulfat kann auch direkt abgespalten werden:


	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	GalNAc(4S) β 1-4GlcA β 1-3GalNAc(4S)						
H ₂ O				Hyalurono-glucosaminidase	3.2.1.35	Hyd	Mucopolysaccharidose IX
N-Acetylgalactosamin-4-sulfat							
	GlcA β 1-3GalNAc(4S)						

70.2 Abbau von Chondroitinsulfat

Der Abbau entspricht den letzten Schritten des Abbaus von Dermatansulfat.

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	R-[3GalNAc(S) β 1-4GlcA β 1-3GalNAc(S) β 1]-R Chondroitinsulfat						
H ₂ O					3.2.-.-	Hyd	
Chondroitinsulfat							
	GalNAc(S) β 1-4GlcA β 1-3GalNAc(S)						
H ₂ O				Arylsulfatase B	3.1.6.12	Hyd	Mucopolysaccharidose VI (Maroteaux-Lamy)
Sulfat							
	GalNAc β 1-4GlcA β 1-3GalNAc(S)						
H ₂ O				Hyalurono-glucosaminidase	3.2.1.35	Hyd	Mucopolysaccharidose IX
N-Acetylgalactosamin							
	GlcA β 1-3GalNAc(S)						






N-Acetylgalactosamin-4-sulfat kann auch hier direkt abgespalten werden:

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	GalNAc(S)β1-4GlcAβ1-3GalNAc(S)						
	H ₂ O N- Acetylgalactosamin- 4-sulfat			Hyalurono- glucosaminidase	3.2.1.35	Hyd	Mucopolysaccharidose IX
	GlcAβ1-3GalNAc(S)						


70.3 Abbau von Heparansulfat

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	R-[4IdoA(2S)β1-4GlcN(2S)α1-4GlcA(2S)β1-4GlcNAc(6S)α1-4GlcAβ1]-R						
	Heparansulfat						
	H ₂ O	↓		HPSE, HPSE2	3.2.-.-	Hyd	
	Heparansulfat						
	IdoA(2S)β1-4GlcN(2S)α1-4GlcA(2S)β1-4GlcNAc(6S)α1-4GlcA						
	H ₂ O	↓		Iduronat-2-sulfatase	3.1.6.13	Hyd	Mucopolysaccharidose II (Hunter)
	Sulfat						
	IdoAβ1-4GlcN(2S)α1-4GlcA(2S)β1-4GlcNAc(6S)α1-4GlcA						
	H ₂ O	↓		L-Iduronidase	3.2.1.76	Hyd	Mucopolysaccharidose IH (Hunter), IS (Scheie) und IH/S (Hunter/Scheie)
	L-Iduronat						
	GlcN(2S)α1-4GlcA(2S)β1-4GlcNAc(6S)α1-4GlcA						
	H ₂ O	↓		N-Sulfoglucosamin-Sulfohydrolase (Sulfamidase)	3.10.1.1	Hyd	Mucopolysaccharidose IIIA (Sanfilippo A)
	Sulfat						
	GlcNAc1-4GlcA(2S)β1-4GlcNAc(6S)α1-4GlcA						
	Acetyl-CoA	↓		Heparan- α-Glucosaminid- N-Acetyltransferase	2.3.1.78	Tr	Mucopolysaccharidose IIIC (Sanfilippo C)
	CoA-SH						
	GlcNAcα1-4GlcA(2S)β1-4GlcNAc(6S)α1-4GlcA						
	H ₂ O	↓		α-N-Acetylglucosaminidase	3.2.1.50	Hyd	Mucopolysaccharidose IIIB (Sanfilippo B)
	N-Acetylglucosamin						
	GlcA(2S)β1-4GlcNAc(6S)α1-4GlcA						
	H ₂ O	↓		Glucuronat- 2-Sulfatase	3.1.6.18	Hyd	
	Sulfat						
	GlcAβ1-4GlcNAc(6S)α1-4GlcA						
	H ₂ O	↓		β-Glucuronidase	3.2.1.31	Hyd	Mucopolysaccharidose VII
	D-Glucuronat						
	GlcNAc(6S)α1-4GlcA						
	H ₂ O	↓		N-Acetylglucosamin-6-sulfatase	3.1.6.14	Hyd	Mucopolysaccharidose IIID (Sanfilippo D)
	Sulfat						
	GlcNAcα1-4GlcA						

70.4 Abbau von Keratansulfat

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	R-[3Gal(6S)β1-4GlcNAc(6S)β1-3Galβ1-4GlcNAc(6S)β1-3Galβ1]-R						
H ₂ O Keratansulfat				Keratansulfat-Endo-1,4-β-galactosidase	3.2.1.103	Hyd	
	Gal(6S)β1-4GlcNAc(6S)β1-3Galβ1-4GlcNAc(6S)β1-3Gal						
H ₂ O Sulfat				N-Acetylgalactosamin-6-sulfatase	3.1.6.4	Hyd	Mucopoly-saccharidose IVA (Morquio A)
	Galβ1-4GlcNAc(6S)β1-3Galβ1-4GlcNAc(6S)β1-3Gal						
H ₂ O D-Galactose				β-Galactosidase	3.2.1.23	Hyd	GM1-Gangliosidose, Mucopolysaccharidose IVB (Morquio B)
	GlcNAc(6S)β1-3Galβ1-4GlcNAc(6S)β1-3Gal						
H ₂ O Sulfat				N-Acetylglucosamin-6-sulfatase	3.1.6.14	Hyd	Mucopoly-saccharidose IIID (Sanfilippo D)
	GlcNAcβ1-3Galβ1-4GlcNAc(6S)β1-3Gal						
H ₂ O N-Acetyl-D-Glucosamin				β-N-Acetylhexosaminidase	3.2.1.52	Hyd	GM2-Gangliosidose I (Tay-Sachs), II (Sandhoff)
	Galβ1-4GlcNAc(6S)β1-3Gal						

N-Acetyl-D-Glucosamin-6-sulfat kann auch direkt abgespalten werden:

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	GlcNAc(6S)β1-3Galβ1-4GlcNAc(6S)β1-3Gal						
H ₂ O N-Acetyl-D-Glucosamin-6-sulfat				β-N-Acetylhexosaminidase	3.2.1.52	Hyd	GM2-Gangliosidose I (Tay-Sachs), II (Sandhoff)
	Galβ1-4GlcNAc(6S)β1-3Gal						

Farbcode Monosaccharide:

Glc (D-Glucose)

Gal (D-Galactose)

Xyl (D-Xylose)

Man (D-Mannose)

Fuc (L-Fucose)

GlcA (D-Glucuronat)

IdoA (L-Iduronat)

GalNAc (N-Acetyl-D-Galactosamin)

GlcNAc (N-Acetyl-D-Glucosamin)

GlcN (D-Glucosamin)

Neu5NAc (N-Acetylneuraminsäure)

70.5 Weblinks

- KEGG: Glycosaminoglycan degradation - Homo sapiens (human)¹

1 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00531

71 Glycosyl-Phosphatidylinositol-Anker

71.1 Biosynthese eines Glycosyl-Phosphatidylinositol-Ankers (GPI-Anker)

	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
1-Phosphatidyl-D-myo-Inositol						
	UDP-N-Acetyl-D-Glucosamin UDP		Phosphatidylinositol- N-Acetylglucosaminyltransferase	2.4.1.198	Tr	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
GlcNAcα1-6Ino1-P-Lipid						
	H ₂ O Acetat		N-Acetylglucosaminyl-phosphatidylinositol-Deacetylase	3.5.1.89	Hyd	
GlcNAc1-6Ino1-P-Lipid						
	Palmitoyl-CoA CoA-SH		PIG-W	2.3.-	Tr	
GlcNAc1-6Ino(palmitoyl)1-P-Lipid						
	Dolichyl-phosphat-D-Mannose Dolichyl-phosphat		PIG-M, PIG-X	2.4.1.-	Tr	
Manα1-4GlcNAc1-6Ino(palmitoyl)1-P-Lipid						
	Phosphatidylethanolamin Diacylglycerin		PIG-N	2.7.-	Tr	
EtN-P						
2						
Manα1-4GlcNAc1-6Ino(palmitoyl)1-P-Lipid						
	Dolichyl-phosphat-D-Mannose Dolichyl-phosphat		PIG-V	2.4.1.-	Tr	
EtN-P						
2						
Manα1-6Manα1-4GlcNAc1-6Ino(palmitoyl)1-P-Lipid						
	Dolichyl-phosphat-D-Mannose Dolichyl-phosphat		PIG-B	2.4.1.-	Tr	
EtN-P						
2						
Manα1-2Manα1-6Manα1-4GlcNAc1-6Ino(palmitoyl)1-P-Lipid						
	Phosphatidylethanolamin Diacylglycerin		PIG-F, PIG-O	2	Tr	
EtN-P EtN-P						
6 2						
Manα1-2Manα1-6Manα1-4GlcNAc1-6Ino(palmitoyl)1-P-Lipid						
	Protein H ₂ O		GPAA1, PIG-K, PIG-S, PIG-T, PIG-U	2	?	
H2N-Protein-CO-EtN-P EtN-P						
6 2						
Manα1-2Manα1-6Manα1-4GlcNAc1-6Ino(palmitoyl)1-P-Lipid						
	H ₂ O Fettsäure		GPI-Deacylase	2	?	
H2N-Protein-CO-EtN-P EtN-P						
6 2						
Manα1-2Manα1-6Manα1-4GlcNAc1-6Ino1-P-Lipid						

Farbcode Monosaccharide:

Glc (D-Glucose)

Gal (D-Galactose)

Xyl (D-Xylose)

Man (D-Mannose)

Fuc (L-Fucose)

GlcA (D-Glucuronat)

IdoA (L-Iduronat)

GalNAc (N-Acetyl-D-Galactosamin)

GlcNAc (N-Acetyl-D-Glucosamin)

GlcN (D-Glucosamin)

Neu5NAc (N-Acetylneuraminsäure)

GPI-Anker werden in 10 enzymatisch katalysierten Reaktionen im endoplasmatischen Retikulum gebildet und dort an das Carboxyl-Ende von Proteinen geheftet, die die entsprechende Signalsequenz aufweisen.

71.2 Biologische Bedeutung

GPI-Anker dienen der Verankerung von Proteinen (z.B. Enzymen wie der Acetylcholinesterase oder Komplementschutzfaktoren) an der Zellmembran, wo sie als sog. „lipid rafts“ organisiert sind. GPI-Anker bestehen aus einem Phosphatidylinositol, wobei das Inositol ein Oligosaccharid trägt, an dem das Protein über ein Ethanolaminphosphat befestigt ist. Das Inositol kann zusätzlich mit einer weiteren Fettsäure (Palmitat) verestert sein.

71.3 Pathobiochemie

Eine Mutation im Gen der Phosphatidylinositol N-Acetylglucosaminyltransferase verhindert die GPI-Anker-Biosynthese und ist verantwortlich für das Krankheitsbild der Paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH)¹.

71.4 Literatur

PMID 18063459²

71.5 Weblinks

- KEGG: Glycosylphosphatidylinositol(GPI)-anchor biosynthesis - Homo sapiens (human)³
- FIGURE 1 | GPI-anchored-protein precursor and anchor structure.⁴ Mayor S, Riezman H. “Sorting GPI-anchored proteins”. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **5**:110–20, February 2004. PMID 15040444⁵.

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Paroxysmale_n%C3%A4chtliche_H%C3%A4moglobinurie
2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063459?dopt=Abstract>
3 <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00563.html>
4 http://www.nature.com/nrm/journal/v5/n2/fig_tab/nrm1309_F1.html
5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040444?dopt=Abstract>

72 Lacto-Serie

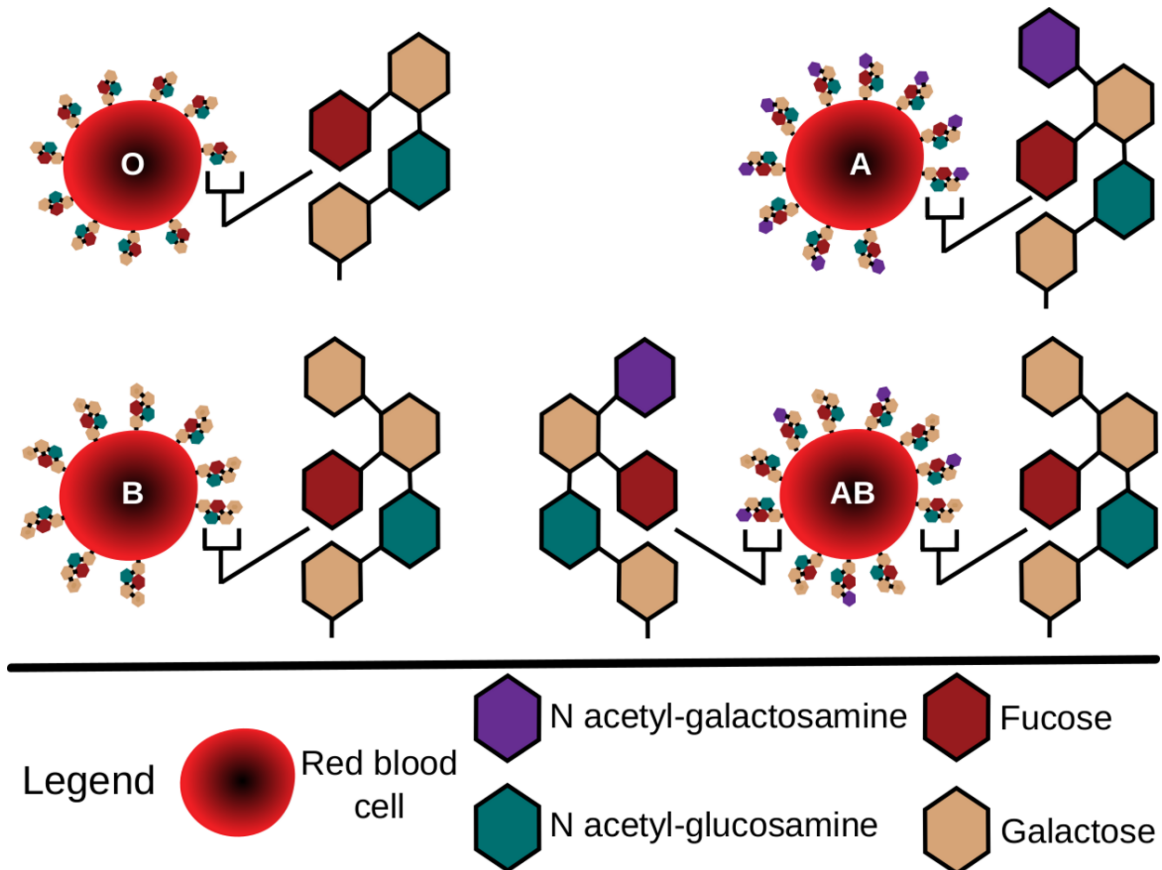


Abb. 1687 Die Blutgruppenmerkmale des ABO-Systems (Der erste Zucker am Lipid (Glucose) ist nicht dargestellt).

72.1 Die Blutgruppensysteme ABO und Lewis

Zur Laktoserie der Glycosphingolipide gehören u.a. die Blutgruppenmerkmale des **ABO-Systems**. Man unterscheidet die Merkmale H, A und B, die kodominant vererbt werden. Menschen mit der Blutgruppe 0 tragen das Merkmal H. Bei der Blutgruppe AB findet man sowohl A als auch B auf den Erythrozyten. Da ähnliche Oligosaccharidmuster ubiquitär vorkommen, entwickelt der Organismus IgM-Antikörper gegen die Blutgruppenmerkmale, die er nicht selbst auf seinen Erythrozyten trägt. Gegen H werden keine Antikörper gebildet (daher Blutgruppe "0").

In den Vorstufen der roten Blutzellen werden die AB0-Antigene gebildet. Zuerst wird H synthetisiert und bei der Blutgruppe 0 bleibt es dabei. Träger der Allele A und/oder B, die sich im Besitz der entsprechenden Enzyme befinden, ergänzen das Oligosaccharid dann mit einem N-Acetyl-Galactosamin (A) oder mit einer Galactose (B).

Ein weiteres Blutgruppensystem umfasst die **Lewis-Antigene**, die sich von den Merkmalen H, A und B einerseits und vom H-Vorläufer ((Neo)Lactosylceramid bzw. (n)Lc4Cer) ableiten, indem zusätzlich Fucose an das N-Acetylglucosamin (GlcNAc) gehängt wird. Die Synthese erfolgt dementsprechend hauptsächlich durch Fucosyltransferasen und zwar außerhalb der Erythropoese. Die Antigene werden nachträglich von außen aufgenommen und in die Zellmembran integriert. Aus dem H-Precursor wird durch Fucosylierung Lewis a, aus dem Antigen H wird Lewis b. Die Lewis-Antigene a und b werden chemisch der Lacto-Serie zugeordnet. Zwei weitere Lewis-Antigene x und y leiten sich analog von der **Neo-Lacto-Serie** ab. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden bzw. zwischen Lacto-Serie und Neo-Lacto-Serie liegt in der Verknüpfung der Galactose (dem 4. Zucker) mit N-Acetylglucosamin (dem 3. Zucker) (Lacto: -Gal β 1-3GlcNAc- vs. Neo-Lacto: -Gal β 1-4GlcNAc-). Dementsprechend wird die Fucose dann entweder an das freie C4-Atom (Lacto) oder an das freie C3-Atom (Neo-Lacto) des N-Acetylglucosamins addiert. Die Aufteilung in Lacto- und Neo-Lacto-Serie besteht schon bei dem H-Precursor, H, A und B, für die AB0-Blutgruppe ist der Unterschied jedoch irrelevant.

Als Besonderheit kann Lewis a und x weiterhin mit N-Acetylneuraminsäure (Neu5NAc), einer Sialinsäure, versehen sein, die an den freien Galactose-Rest gehängt wird. Lewis x kann repetitive Muster aufweisen.

72.2 Medizinische Bedeutung

Das **AB0-System** ist für die **Transfusions- und Transplantationsmedizin** sehr bedeutsam. I.d.R. werden Blutprodukte und Organe blutgruppengleich übertragen. Ausnahmsweise können Blutprodukte auch entgegen der Blutgruppe übertragen werden, hier sind jedoch nur bestimmte Kombinationen möglich, die auch davon abhängen, ob man zelluläre Bestandteile wie z.B. Erythrozytenkonzentrate (Antigen-haltig) oder Plasma wie z.B. FFP (Antikörper-haltig) überträgt.

Etwa 80 % der Menschen scheiden die Blutgruppenmerkmale des AB0-Systems in ihren Körpersekreten (Speichel, Sperma) aus. Der Ausscheiderstatus korreliert mit dem Lewis-System. Le^b-positive sind meist Sekretoren, Le^a-positive eher Nicht-Sekretoren, Le-negative entsprechen dem Durchschnitt (80 % Sekretoren). Die Ausscheideeigenschaft (Se) der sog. Sekretoren ist insbesondere für **Rechtsmediziner** interessant, da die Blutgruppenbestimmung aus Körpersekreten zu Identifikationszwecken genutzt werden kann.

Das Glykoprotein CA 19-9 wird als Tumormarker genutzt, z.B. beim Pankreaskarzinom. Le-negative Menschen (ca. 5 % der Menschen) bilden kein CA 19-9.

Quellen: Medizinische Laboratorien Düsseldorf GbR¹

1 <http://www.labor-duesseldorf.de/?p=5&b=L&i=1246>

72.3 Biosynthese der Antigene H und Lewis b (Le^b)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Lactosylceramid Galβ1-4Glcβ1-1'Cer						
	UDP-N-Acetyl-D-Glucosamin UDP	↘		β-Acetylglucosaminyltransferase	2.4.1.206	Tr	
	GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer						
	UDP-D-Galactose UDP	↘		β-1,3-Galactosyltransferase 1/2/5	2.4.1.-	Tr	
	Lc4Cer Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer						
	GDP-L-Fucose GDP	↘		α-2-L-Fucosyltransferase	2.4.1.69	Tr	
	H Fuca1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer						
	GDP-L-Fucose GDP	↘		α-4-L-Fucosyltransferase	2.4.1.65	Tr	
		Fuca1					
		4					
	Le ^b Fuca1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer						

72.4 Aus Antigen H werden die Antigene A und ALe^b gebildet


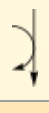
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
H	Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1'Cer						
	UDP-N-Acetyl-D-Galactosamin ↓ UDP			α -N-Acetylgalactosaminyltransferase	2.4.1.40	Tr	
		GalNAc α 1 3					
A	Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1'Cer						
	GDP-L-Fucose ↓ GDP			α -4-L-Fucosyltransferase	2.4.1.65	Tr	
		GalNAc α 1 Fuc α 1 3 4					
ALe ^b	Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1'Cer						

72.5 Aus Antigen H werden auch die Antigene B und BLe^b synthetisiert

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	H Fucα1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer						
	UDP-D-Galactose						
	UDP	↓		α-D-Galactosyltransferase	2.4.1.37	Tr	
		Galα1					
		3					
	B Fucα1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer						
	GDP-L-Fucose						
	GDP	↓		α-4-L-Fucosyltransferase	2.4.1.65	Tr	
		Galα1 Fucα1					
		3 4					
	BLe ^b Fucα1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer						

72.6 Aus dem H-Precursor werden die Lewis a-Antigene Le^a und Sialyl-Le^a gebildet

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Lc4Cer Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer						
	GDP-L-Fucose						
	GDP	↓		α-4-L-Fucosyltransferase	2.4.1.65	Tr	
		Fucα1					
		4					
	Le ^a 3Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer						

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
Lc4Cer	Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1'Cer						
	<u>CMP-N-Acetylneuraminat</u> CMP			Sialyltransferase	2.4.99.6	Tr	
				β -Galactosid- α -2,3-Sialyltransferase	2.4.99.4	Tr	
sLc4Cer	Neu5Ac α 2-3Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1'Cer						
	<u>GDP-L-Fucose</u> GDP			α -4-L-Fucosyltransferase	2.4.1.65	Tr	
		Fuc α 1 4					
Sialyl-Le ^a	Neu5Ac α 2-3Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1'Cer						

72.7 Übersicht über die Verwandtschaft der AB0- und Lewis-Antigene

ABO-Antigene und H-Precursor (Lacto- und Neo-Lacto-Serie)	Lewis-Antigene (Lacto-Derivate)	Lewis-Antigene (Neo-Lacto-Derivate)
Lc4Cer / nLc4Cer	Le ^a und Sialyl-Le ^a	Le ^x (monomer, dimer, trimer) und Sialyl-Le ^x
H	Le ^b	Le ^y
A	ALe ^b	/
B	BLE ^b	/

Vom H-Antigen leiten sich die Lewis-Antigene b und y ab. Vom (Neo)Lactosylceramid stammen Lewis a und x.

72.8 Die Blutgruppenmerkmale der Lacto- und Neo-Lacto-Serie im direkten Vergleich

ABO-System (Lacto- und Neo-Lacto-Serie)	
Lc4Cer / nLc4Cer	Galβ1-3/4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
H	Fuα1-2Galβ1-3/4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
A	GalNAcα1-3 Fuα1-2Galβ1-3/4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
B	Galα1-3 Fuα1-2Galβ1-3/4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
Lewis-Antigene der Lacto-Serie	
Le ^a und Sialyl-Le ^a	Fuα1-4 (Neu5Acα2-3)Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
Le ^b	Fuα1-4 Fuα1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
ALe ^b	GalNAcα1-3 Fuα1-4 Fuα1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
BLe ^b	Galα1-3 Fuα1-4 Fuα1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
Lewis-Antigene der Neo-Lacto-Serie	
Le ^x	Fuα1-3 Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer Fuα1-3 Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer Fuα1-3 Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
Dimeres Le ^x	Fuα1-3 Fuα1-3 Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
Trimeres Le ^x	Fuα1-3 Fuα1-3 Fuα1-3 Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
Sialyl-Le ^x	Fuα1-3 Neu5Acα2-3Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
Le ^y	Fuα1-3 Fuα1-2Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer

Farbcode Monosaccharide:
Glc (D-Glucose)
Gal (D-Galactose)
Xyl (D-Xylose)
Man (D-Mannose)
Fuc (L-Fucose)
GlcA (D-Glucuronat)
IdoA (L-Iduronat)
GalNAc (N-Acetyl-D-Galactosamin)
GlcNAc (N-Acetyl-D-Glucosamin)
GlcN (D-Glucosamin)
Neu5NAc (N-Acetylneuraminsäure)

72.9 Weblinks

- KEGG: Glycosphingolipid biosynthesis - lactoseries - Homo sapiens (human)²
- RCSB PDB: ABO Blood Type Glycosyltransferases³
- Laborlexikon - ABO-System⁴
- dbRBC - Lewis Blood Group System⁵
- ABO Blood Group System⁶

2 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00601

3 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=156>

4 <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotext/b/Blutgruppenbestimmung.htm#ABO-System>

5 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gv/mhc/xslcgi.cgi?cmd=bgmut/systems_info&system=lewis

6 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/mhc/xslcgi.cgi?cmd=bgmut/systems_info&system=abo

73 Neo-Lactoserie

Zu den Unterschieden zwischen den Blutgruppenantigenen der Lacto- und Neo-Lactoserie siehe im Kapitel Lacto-Serie¹.

73.1 Weblinks

- KEGG: Glycosphingolipid biosynthesis - neo-lactoseries - Homo sapiens (human)²

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Lacto-Serie
² http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00602

74 Globosoide

74.1 Weblinks

- KEGG: Glycosphingolipid biosynthesis - globoseries - Homo sapiens (human)¹

1 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00603

75 Ganglioside

75.1 Weblinks

- KEGG: Glycosphingolipid biosynthesis - ganglioseries - Homo sapiens (human)¹

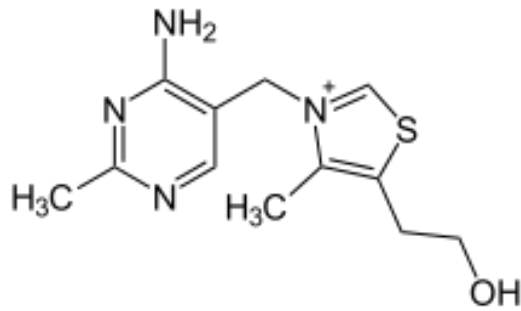
1 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00604

76 Vitamin-Stoffwechsel

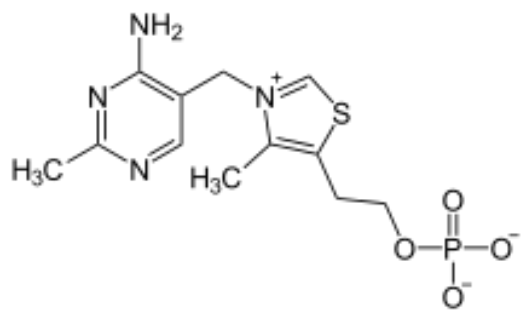
76.1 Eigenschaften und biologische Bedeutung

Vitamine sind organische Substanzen, die der Körper meist in geringer Menge benötigt und die von außen zugeführt werden müssen. Meist dienen sie als Cofaktoren bestimmter Enzyme oder sind anderweitig an chemischen Reaktionen beteiligt. Da sie in der Nahrung meist ausreichend vorhanden sind hat der Organismus aus energetischen Gründen die entsprechenden Vitaminsynthese-Enzyme verloren. Einige Vitamine kann der menschliche Körper zum Teil noch bilden, z.B. Nikotinsäure aus Tryptophan und Vitamin D-Hormon unter Einwirkung von Sonnenlicht aus Cholesterin.

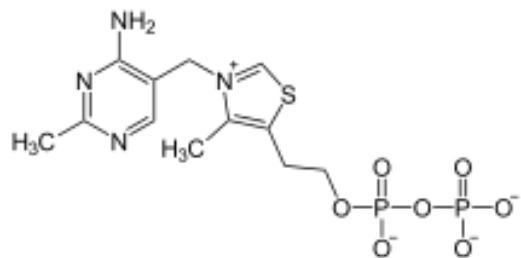
77 Thiamin-Stoffwechsel



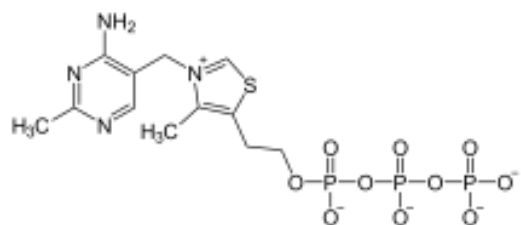
Thiamin.



Thiaminphosphat.



Thiamindiphosphat.



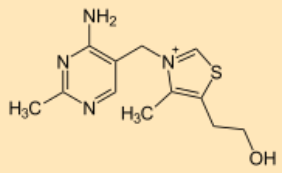

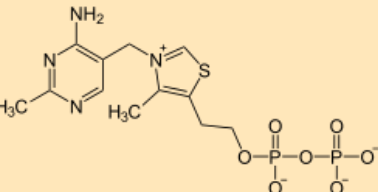
Thiamintriphosphat.

77.1 Allgemeines

Thiamindiphosphat ist als Cofaktor an der dehydrierenden Decarboxylierung von α -Ketosäuren beteiligt. Weiterhin fungiert es im HMP-Weg als Coenzym der Transketolase.

77.2 Biosynthese / Herkunft

Das wasserlösliche schwefelhaltige Vitamin B1 wird von Pflanzen und Bakterien produziert. Es enthält einen Pyrimidin- und einen Thiazol-Ring. Es kann im Menschen als Thiamin, Thiamindiphosphat oder Thiamintriphosphat vorliegen, in Bakterien auch als Thiaminmonophosphat. Die Phosphorylierung von Thiamin erfolgt in Eukaryoten durch die Thiaminpyrophosphokinase.

	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Thiamin					
	ATP  AMP	ATP AMP	Thiaminpyrophosphokinase	2.7.6.2	Tr	
	Thiamindiphosphat (TPP)					

77.3 Biologische Funktionen

- Thiamindiphosphat (Thiaminpyrophosphat, TPP) ist Coenzym bei Multienzymkomplexen, die die **dehydrierende Decarboxylierung** (oxidative Decarboxylierung) von α -Ketosäuren katalysieren¹, dazu gehören:
 - Pyruvatdehydrogenase (Dehydrierende Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-Coenzym A²)
 - α -Ketoglutarat-Dehydrogenase (Citratzyklus³ und Lysin-Abbau⁴)

https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ketos%C3%A4ure-Dehydrogenase-Komplexe#E1:_Thiamin-abh.C3.A4ngige-Decarboxylierung_der_.CE.B1-Ketos.C3.A4ure_und_.C3.9Cbertragung_auf_den_Lipoyl-Rest
 1
https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Dehydrierende-Decarboxylierung_von_Pyruvat_zu_Acetyl-Coenzym_A
 2
https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus
 3
https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Lysin-Stoffwechsel#Abbau_der_essentiellen_Aminos.C3.A4ure_L-Lysin_zu_2_Acetyl-CoA
 4

- Verzweigt-kettige- α -Ketosäuren-Dehydrogenase (Valin-, Leucin- und Isoleucin-Abbau⁵).
- Thiamindiphosphat (TPP) ist weiterhin ein Coenzym der **Transketolase** im Hexosemonophosphatweg⁶
- Im Nervensystem wirkt Thiamin antagonistisch zum Acetylcholin.

77.4 Pathobiochemie

Ein Thiamin-Mangel kann zu Muskelatrophie, Herzinsuffizienz, Übelkeit, Erbrechen, Leistungsschwäche, Nerven- und Hirnleistungsstörungen führen. Klassisch als **Beri-Beri** (Ursache: überwiegende Ernährung über polierten Reis in Asien), bei Alkoholikern überwiegend neurologisch als **Wernicke-Korsakow-Enzephalopathie**. U.U. auch in der Schwangerschaft. Eine weitere Manifestation des Thiamin-Mangels ist die metabolische Azidose durch gesteigerte Lactat-Bildung (**Lactat-Azidose**).

77.5 Weblinks

- KEGG: Thiamine metabolism - Homo sapiens (human)⁷

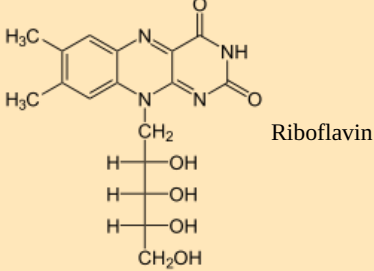

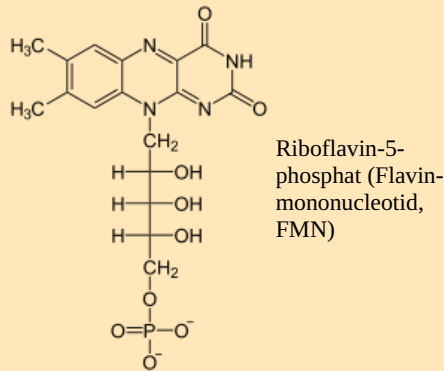

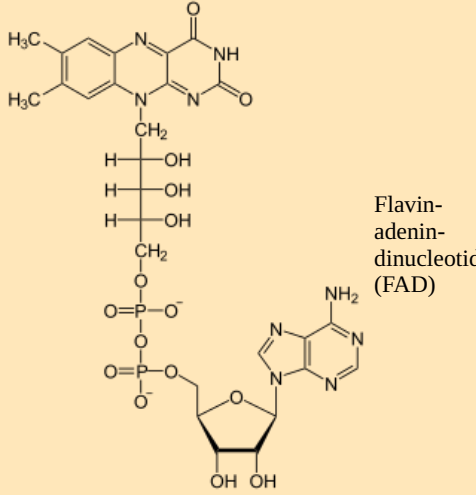
5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Valin-,_Leucin-_und_Isoleucin-Stoffwechsel#Abbau_der_verzweigt-kettigen_Aminos%C3%A4uren
6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Hexosemonophosphatweg#2._Teil:_Aus_Ribulose-5-phosphat_wird_Fructose-6-phosphat_und_Glycerinaldehyd-3-phosphat
7 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00730

78 Riboflavin-Stoffwechsel

78.1 Allgemeines

Riboflavin ist als Coenzym der wasserstoffübertragenden Flavoproteine FMN und FAD an Redox-Vorgängen resp. Wasserstoffübertragungen beteiligt.

78.2 Biosynthese und Formen der Riboflavine

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>Riboflavin</p>							
	<p>ATP</p> <p>ADP</p>		<p>P_i</p> <p>H₂O</p>	<p>1) Riboflavin-Kinase</p> <p>2) Saure Phosphatase</p>	<p>2.7.1.26</p> <p>3.1.3.2</p>	<p>Tr</p> <p>Hyd</p>	
 <p>Riboflavin-5-phosphat (Flavinmononucleotid, FMN)</p>							
	<p>ATP</p> <p>PP_i</p>		<p>AMP</p> <p>H₂O</p>	<p>1) FMN-Adenylyltransferase</p> <p>2) Nucleotid-Diphosphatase</p>	<p>2.7.7.2</p> <p>3.6.1.9</p>	<p>Tr</p> <p>Hyd</p>	
 <p>Flavin-adenin-dinucleotid (FAD)</p>							

Riboflavin (Vitamin B2) ist das Coenzym der **wasserstoffübertragenden Flavoproteine** (Flavinenzyme). Biologisch aktiv ist das Flavinmononucleotid (FMN, Riboflavinphosphat) und das Flavinadenindinucleotid (FAD), das aus Flavin, zwei Phosphatgruppen, Ribose und Adenin besteht. Die Phosphorylierung zur biologisch aktiven Form erfolgt in der Darmmucosa.

Die Biosynthese in Pflanzen und vielen Mikroorganismen erfolgt aus GTP (Purin) und Ribulose-5-phosphat (HMP-Weg).

78.3 Biologische Funktionen

Flavinmononucleotid (FMN) ist ein Bestandteil vom Komplex I der **Atmungskette**¹.

Flavinadenindinucleotid (FAD) ist Cofaktor von Flavoproteinen, die z.B. folgende Reaktionen katalysieren:

- **Oxidative Deaminierung** aromatischer proteinogener L-Aminosäuren und ihrer Derivate (Katecholamine, Serotonin, Histamin) durch Monoaminoxidasen (Phenylalanin-², Tyrosin-³/Katecholamin-⁴, Tryptophan-⁵ und Histidin-Stoffwechsel⁶).
- Als Cofaktor der 3-Isopentenylpyrophosphat-Isomerase und Squalen-Monooxygenase Beteiligung an der **Cholesterin-Biosynthese**⁷.
- Dehydrierung von Ethan- zu Ethengruppen ($C-C \leftrightarrow C=C + 2H$), Die Acyl-CoA-Dehydrogenase katalysiert z.B. den 1. Schritt der **β -Oxidation der Fettsäuren**⁸.
- Oxidation von Aldehyden zu Säuren, z.B. durch die Xanthinoxidase beim **Purin-Abbau**⁹.
- Transhydrogenierungen, wie z.B. durch die Dihydrolipoyldehydrogenase, ein Bestandteil der verschiedenen **Dehydrogenase-Komplexe**:
 - Pyruvatdehydrogenase (Dehydrierende Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-Coenzym A¹⁰)
 - α -Ketoglutarat-Dehydrogenase (Citratzyklus¹¹ und Lysin-Abbau¹²)

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung
 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-Stoffwechsel#Abbau_zu_Phenylacetat
 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Alternativer_Abbauweg_von_Tyrosin_zu_Tyramin_und_4-Hydroxyphenylacetat
 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Abbau_der_Katecholamine
 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Serotonin_aus_L-Tryptophan_und_Abbau
 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Histidin-Stoffwechsel#Alternativer_Abbau_des_Histamins_zu_Methylimidazolacetat
 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese
 8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren#%CE%B2-Oxidation
 9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Purinabbau
 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Oxidative_Decarboxylierung_von_Pyruvat_zu_Acetyl-Coenzym_A
 11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus
 12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Lysin-Stoffwechsel

- Succinat-Dehydrogenase (Citratzyklus¹³ bzw. Komplex II der Atmungskette¹⁴)
- Dehydrogenasen des (Valin-, Leucin- und Isoleucin-Abbaus¹⁵).

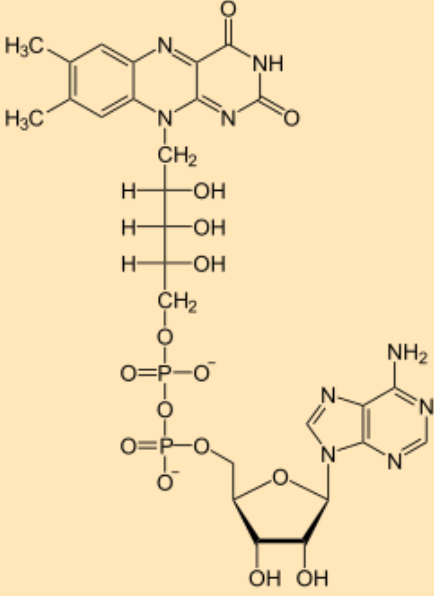

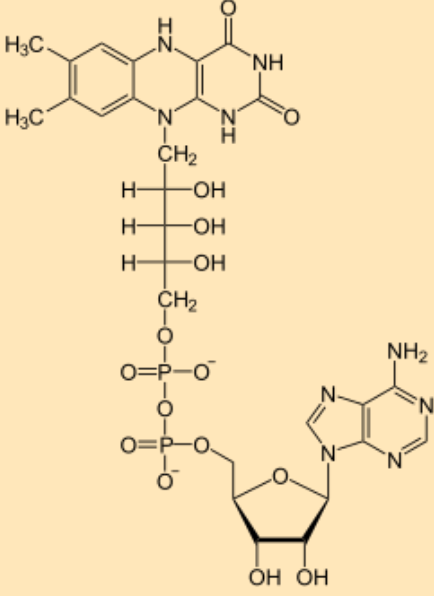
Bei diesen Reaktionen übernimmt eins der vier Stickstoffatome des Flavins ein Hydridanion ($\text{H}^- = \text{H}^+ + 2 \text{e}^-$), ein anderes ein Proton (H^+), d.h. netto werden 2 Wasserstoffatome (2 [H]) übertragen.

¹³ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus

¹⁴ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung

¹⁵ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Valin-,_Leucin-_und_Isoleucin-Stoffwechsel

78.4 Funktionsweise (Aufnahme und Abgabe von Wasserstoff)

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>Flavin-adenin-dinucleotid, oxidiert (FAD)</p>							
H^-, H^+		H^-, H^+				Ox	
 <p>Flavin-adenin-dinucleotid, reduziert (FADH₂)</p>							

78.5 Pathobiochemie

Vitamin B2-Mangelerkrankungen treten selten isoliert auf. Zu den Symptomen gehören Entzündungen der Haut (Mundwinkelrhagaden, seborrhoische Dermatitis, Landkartenzungen-Glossitis) und Hornhaut. Weiterhin sind Wachstumsstörungen, neurologische Störungen und Blutbildungsstörungen möglich.

78.6 Weblinks

- KEGG: Riboflavin metabolism - Homo sapiens (human)¹⁶

¹⁶ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00740

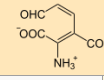
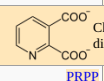

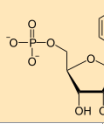

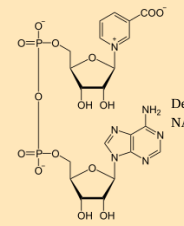

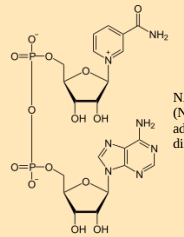


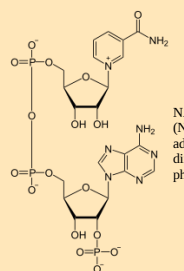
79 Nicotinat- und Nicotinamid-Stoffwechsel

79.1 Allgemeines

Nikotinsäure (Niacin, Vitamin B3) ist als Bestandteil von Nicotinamid-adenin-dinucleotid(-phosphat), kurz NAD(P)^+ an vielen Oxidoreduktase-Reaktionen in fast allen Stoffwechselwegen in der Zelle beteiligt. Die Ausgangsstoffe für die NAD-Synthese können z.T. aus dem Tryptophan-Stoffwechsel¹ bezogen werden und sind damit semi-essentiell.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Abbau_von_Tryptophan

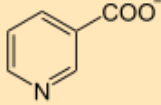

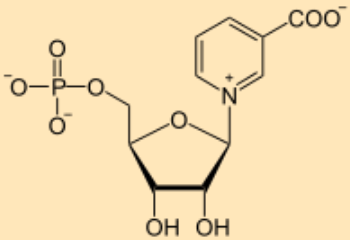
79.2 Biosynthese aus Tryptophan-Abbauprodukten

Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>2-Amino-3-carboxymuconat-semialdehyd</p>						
 <p>Chinolinat (Pyridin-2,3-dicarboxylat)</p>						
<p>PRPP CO₂, PP_i</p> 			Chinolinat-Phosphoribosyltransferase (carboxylierend)	2.4.2.19	Tr	
 <p>Nicotinat-D-ribonucleotid</p>						
<p>ATP PP_i</p> 	AMP H ₂ O		1) Nicotinamid-nucleotid-Adenylyltransferase 2) Nucleotid-Diphosphatase 2) Deamino-NAD ⁺ -Nucleotidohydrolase	2.7.7.1 3.6.1.9 3.6.1.22	Tr Hyd Hyd	
 <p>Deamido-NAD⁺</p> <p>Nicotinamid-adenin-dinucleotid</p>						
<p>L-Glutamin, ATP, H₂O L-Glutamat, AMP, PP_i</p> 			NAD ⁺ -Synthase (Glutamin-hydrolysierend)	6.3.5.1	Lig	
 <p>Nicotinamid-adenin-dinucleotid</p> <p>NAD⁺ (Nicotinamid-adenin-dinucleotid)</p>						
<p>ATP AMP</p> 	P _i H ₂ O		1) NAD ⁺ -Kinase 2) Phosphor-monoester-Hydrolase	2.7.1.23 3.1.3.	Tr Hyd	
<p>NADPH/H⁺ NADH/H⁺</p> 	oder		oder NAD(P) ⁺ -Transhydrogenase (AB-spezifisch)	1.6.1.2	Ox	
 <p>NADP⁺ (Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat)</p>						

Der Nikotinsäure-Bestandteil von NAD^+ wird zu 2/3 so wie oben dargestellt aus dem Tryptophan-Stoffwechsel² bezogen, daher kann es nur bei einem kombinierten Niacin-Tryptophan-Mangel zu Unterversorgungserscheinungen kommen, z.B. bei sehr einseitiger Ernährung auf der Basis von Mais (Entwicklungsländer).

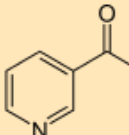

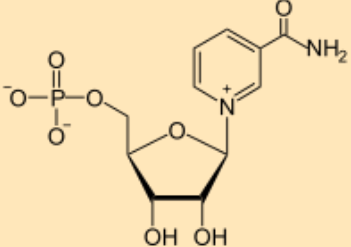

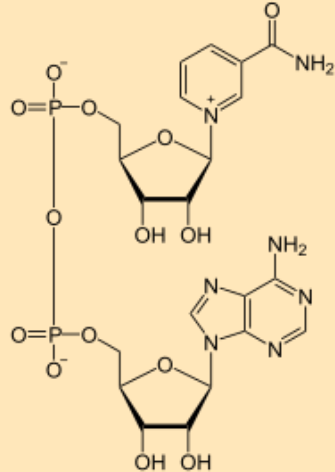
79.3 Biosynthese aus Niacin/Nicotinamid

Ein zweiter Biosyntheseweg ist der so genannte 'Nicotinamide salvaging pathway', über den beim Abbau anfallendes oder auch mit der Nahrung aufgenommenes Niacin und Nicotinamid verwertet werden können. Man vermutet außerdem die Existenz einer Nicotinamid-Deaminase im menschlichen Stoffwechsel, die ein Gleichgewicht zwischen Niacin und Nicotinamid aufrechterhalten würde. Dies ist aber nicht zwingend notwendig, da beide Stoffe zum Nukleotid und anschließend zum Dinukleotid umgewandelt werden können.

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Niacin (Nicotinat, VitaminB3)						
PRPP		PRPP		Nicotinat-Phosphoribosyltransferase	2.4.2.11	Tr	
	Nicotinat-D-ribonucleotid						

Die Biosynthese aus Nicotinamid läuft parallel zur Biosynthese aus Chinolinat und Nicotinat; der Unterschied besteht darin, dass die Amidogruppe nicht mehr hinzugefügt werden muss.

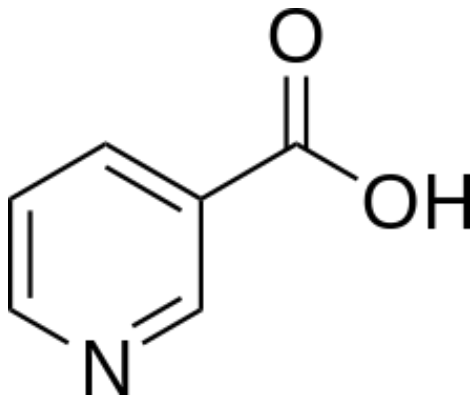
² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Nicotinamid						
	<u>PRPP</u> PP _i		<u>PRPP</u> PP _i	Nicotinamid-Phosphoribosyltransferase	2.4.2.12	Tr	
	 Nicotinamid-D-ribonucleotid						
	<u>ATP</u> PP _i	1.  2.	AMP H ₂ O	1) Nicotinamid-nucleotid-Adenylyltransferase 2) Nucleotid-Diphosphatase	2.7.7.1 3.6.1.9	Tr Hyd	
	 NAD ⁺ (Nicotinamid-adenin-dinucleotid)			2) NAD ⁺ -Diphosphatase	3.6.1.22	Hyd	

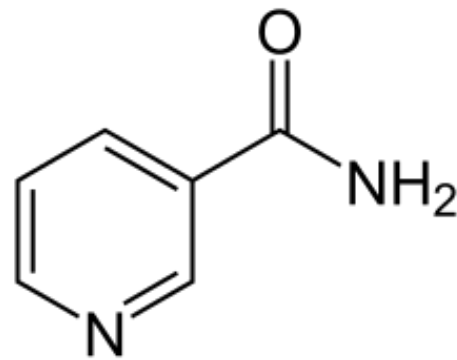
Zum Abbau siehe: KEGG: Nicotinate and nicotinamide metabolism - Homo sapiens (human)³.

³ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00760

79.4 Biologische Funktionen



Niacin (Nicotinsäure).



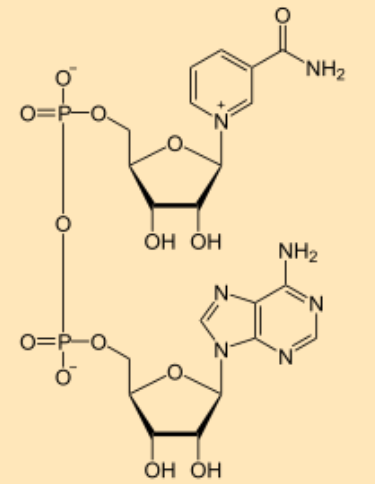

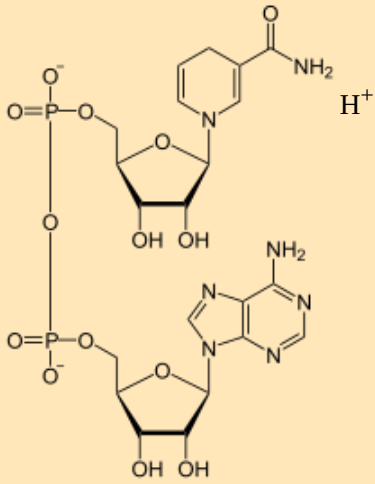
Niacinamid (Nicotinamid), das für die Funktion wesentliche Element.

- Nikotinsäure ist Bestandteil der wasserstoffübertragenden Coenzyme Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD^+) und Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat (NADP^+), die für zahlreiche **Oxidoreduktasereaktionen** benötigt werden. Die energiereiche Elektronen stammen überwiegend aus katabolen Prozessen wie z.B. der Glycolyse⁴, dem Citratzyklus⁵ oder der β -Oxidation⁶. Die Reduktionsäquivalente enthalten ebenso wie ATP chemische Energie, die für Reduktionen in Biosynthesen oder zur ATP-Regenerierung⁷ verwendet werden kann. NADH/H^+ liefert seine Elektronen bevorzugt in die Atmungskette. NADPH/H^+ stellt die Reduktionsäquivalente z.B. der Fettsäuren⁸ und der Cholesterin-Biosynthese⁹ zu Verfügung. NADPH/H^+ wird hauptsächlich im Hexosemonophosphatweg¹⁰ generiert, kann aber auch unter ATP-Verbrauch im Citrat-Malat-Pyruvat-Zyklus¹¹ aus NADH/H^+ gebildet werden.

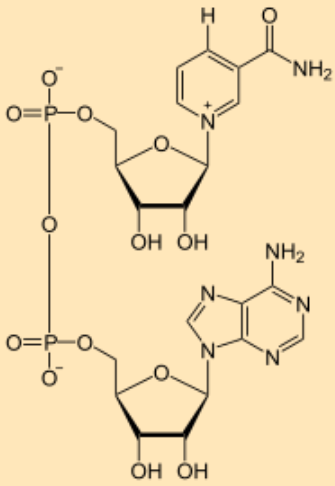

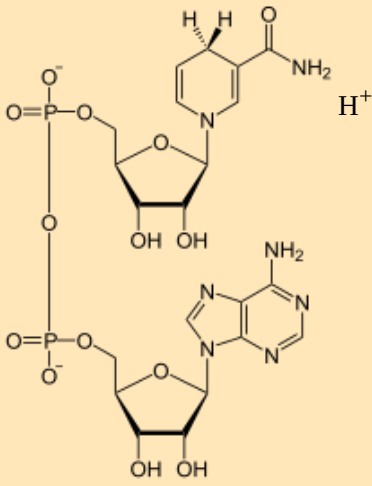
NAD(P)^+ kann mit seiner Nicotinsäureamid-Struktur formal zwei Wasserstoff-Atome (H) aufnehmen. Wasserstoff-Atome bestehen jeweils aus einem Proton (H^+) und einem Elektron (e^-). Nimmt NAD(P)^+ 2 H-Atome ($= 2 \text{H}^+ + 2 \text{e}^- = 1 \text{Hydridion } \text{H}^- + \text{H}^+$) und damit 2 e^- auf, dann entspricht dies einer Reduktion des NAD(P)^+ zum $\text{NAD(P)H} + \text{H}^+$ (und einer Oxidation und Dehydrierung des H-abgebenden Moleküls). Umgekehrt wird $\text{NAD(P)H} + \text{H}^+$ oxidiert, wenn es seinen Wasserstoff an andere Moleküle abgibt, die dabei dann reduziert werden.

-
- 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse
 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus
 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren
 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung
 8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren
 9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese
 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Hexosemonophosphatweg
 11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren#Gewinnung_des_NADPH.2FH.2B_-_HMP-Weg_und_Citrat-Malat-Pyruvat-Zyklus

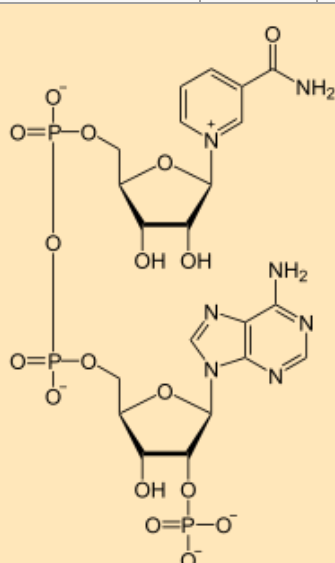

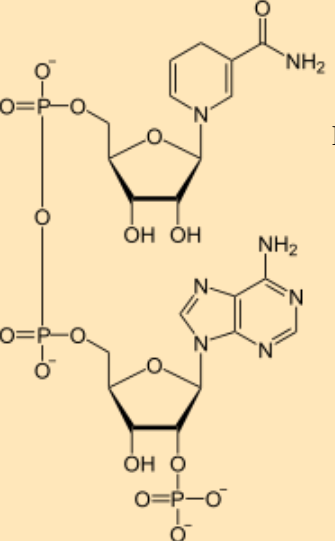
Das NAD(P)⁺-Molekül selbst bindet nur ein Hydridion H⁻ (= 1 H⁺ + 2 e⁻ bzw. 1 H + 1 e⁻), das überzählige Proton (H⁺) wird abgespalten. Umgekehrt gibt das NAD(P)H-Molekül ein Hydridion H⁻ zusammen mit einem H⁺ aus der Umgebung ab, um 2 H-Atome zu übertragen.

Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p>NAD⁺</p>					
$2 \text{H}^+, 2 \text{e}^-$		$2 \text{H}^+, 2 \text{e}^-$		Dehydrogenasen	1.1.1.- Ox
 <p>NADH + H⁺</p>					

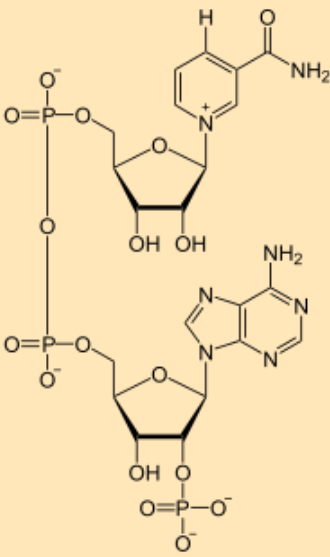

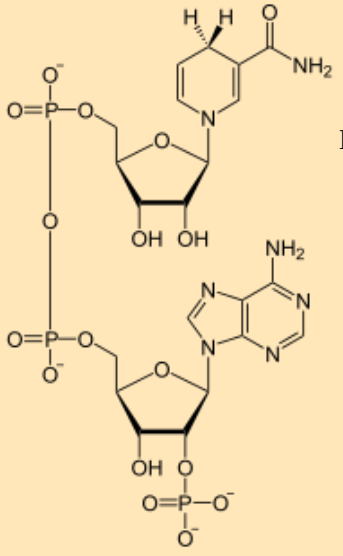
Alternative Darstellung

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
 <p style="text-align: center;">NAD⁺</p>							
$2 \text{H}^+, 2 \text{e}^-$		$2 \text{H}^+, 2 \text{e}^-$		Dehydrogenasen	1.1.1.-	Ox	
 <p style="text-align: center;">NADH + H⁺</p>							

Idem für NADP⁺

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 <p>NADP⁺</p>						
	$2 \text{H}^+, 2 \text{e}^-$		$2 \text{H}^+, 2 \text{e}^-$	Dehydrogenasen	1.1.1.-	Ox	
	 <p>NADPH + H⁺</p>						

Alternative Darstellung:

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		NADP ⁺					
2 H ⁺ , 2 e ⁻		2 H ⁺ , 2 e ⁻		Dehydrogenasen	1.1.1.-	Ox	
		NADPH + H ⁺					

- Weiterhin spielt Niacin eine Rolle bei der ADP-Ribosylierung, in dem es den ADP-Ribose-Rest liefert. Einige bakterielle Toxine sind ADP-Ribosyltransferasen, z.B. das Cholera-toxin.
- Weiterhin ist NAD⁺ der Lieferant von cyclo-ADP-Ribose, einem Aktivator des muskulären Ryanodinrezeptors.

79.5 Pathobiochemie

Leichtere Niacin-Mangelerkrankungen sind unspezifisch: Reizbarkeit, Appetitlosigkeit, Konzentrations- und Schlafstörungen. Vollbild ist die **Pellagra** (pelle agra: rauhe Haut), sich durch die vier D auszeichnet: Diarrhoe, Dermatitis, Depression, Demenz. Ursachen sind einseitige Ernährung (Mais) oder Alkoholismus. Hypervitaminosen sind auch in hohen Dosen selten, Symptome sind Vasodilatation mit Hitzegefühl (Flush), Hauterscheinungen (Pruritus, Exanthem), Magen-Darm-Probleme, Leberschädigung.

79.6 Literatur

- Magni G, Di Stefano M, Orsomando G, Raffaelli N, Ruggieri S. "NAD(P) biosynthesis enzymes as potential targets for selective drug design". *Curr. Med. Chem.*, **16**:1372–90, 2009. PMID 19355893¹².
- Magni G, Amici A, Emanuelli M, Raffaelli N, Ruggieri S. "Enzymology of NAD⁺ synthesis". *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, **73**:135–82, xi, 1999. PMID 10218108¹³.
- Magni G, Orsomando G, Raffelli N, Ruggieri S. "Enzymology of mammalian NAD metabolism in health and disease". *Front. Biosci.*, **13**:6135–54, 2008. PMID 18508649¹⁴.
- Ciampricotti R, el Gamal MI. "Unstable angina, myocardial infarction and sudden death after an exercise stress test". *Int. J. Cardiol.*, **24**:211–8, August 1989. PMID 2504674¹⁵.
- Bogan KL, Brenner C. "Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD⁺ precursor vitamins in human nutrition". *Annu. Rev. Nutr.*, **28**:115–30, 2008. DOI:10.1146/annurev.nutr.28.061807.155443¹⁶. PMID 18429699¹⁷.

79.7 Weblinks

- KEGG: Nicotinate and nicotinamide metabolism - Homo sapiens (human)¹⁸
- reactome.org: *Nicotinate metabolism*¹⁹

12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19355893?dopt=Abstract>

13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10218108?dopt=Abstract>

14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508649?dopt=Abstract>

15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2504674?dopt=Abstract>

16 <https://dx.doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155443>

17 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18429699?dopt=Abstract>

18 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00760

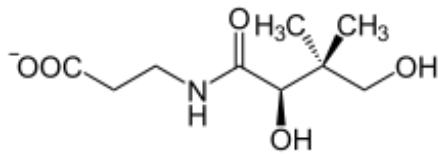
19 http://reactome.org/cgi-bin/link?SOURCE=Reactome&ID=REACT_11088

80 Pantothenat-Stoffwechsel

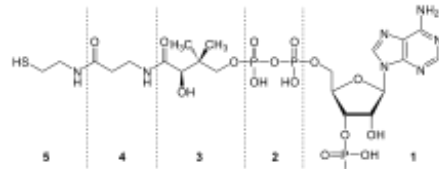
80.1 Allgemeines

Pantothensäure ist als Bestandteil von Coenzym A im ganzen Stoffwechsel aktiv. Weiterhin findet man sie als funktionstragendes Element in der Fettsäuresynthase.

80.2 Biosynthese / Herkunft



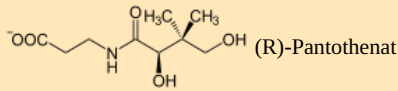

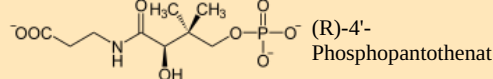

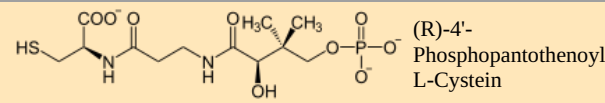

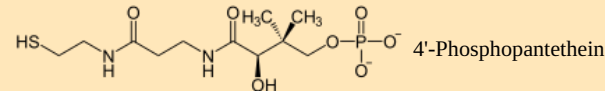

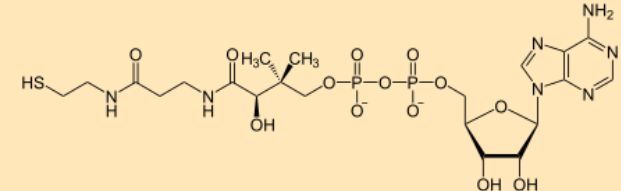

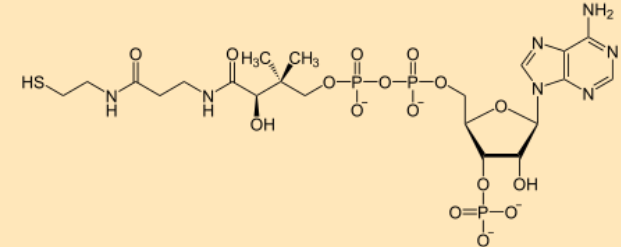
Pantothenat, bestehend aus Pantoat + β -Alanin.



Coenzym A. 1 + 2: 3'-Phospho-ADP, 3 + 4: Pantothensäure, 5: Cysteamin.

(R)-Pantothensäure bzw. (R)-Pantothenat ($\pi\alpha\nu\tau\acute{o}\theta\epsilon\nu$, pantothen (gr.): überall vorhanden) besteht aus β -Alanin und (R)-Pantoinensäure ((R)-Pantoat, 2,4-Dihydroxy-3,3-dimethyl-Butansäure). Das wasserlösliche Vitamin wird von Bakterien, Pilzen und Pflanzen produziert und muss mit der Nahrung zugeführt werden.

80.3 Biosynthese von 4'-Phosphopanthein und Coenzym A aus (R)-Pantothentat

Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	(R)-Pantothentat					
ATP ADP			Pantothentat-Kinase	2.7.1.33	Tr	Hallervorden-Spatz-S. , HARP-S.
	(R)-4'-Phosphopantothentat					
Cystein, ATP AMP, PP _i			Phosphopantothentat-Cystein-Ligase	6.3.2.5	Lig	
	(R)-4'-Phosphopantothentoyl-L-Cystein					
CO ₂		FMN	Phosphopantothentoyl-cystein-Decarboxylase	4.1.1.36	Ly	
	4'-Phosphopantethein					
ATP PP _i		AMP H ₂ O	1) Pantethein-phosphat-Adenylyltransferase	2.7.7.3	Tr	
			2) Nucleotid-Diphosphatase	3.6.1.9	Hyd	
	Dephospho-CoA					
ATP ADP			Dephospho-CoA-Kinase	2.7.1.24	Tr	
	Coenzym A (CoA-SH)					

80.4 Biologische Funktionen

- Pantothersäure ist ein Bestandteil von **Coenzym A** (Struktur: 3'-Phospho-ADP - Pantothersäure - Cysteamin). Dieses aktiviert zahlreiche Metabolite über die energiereiche Bindung an seine SH-Gruppe als Thioester. Coenzym A (CoA-SH) ist von zentraler Bedeutung für den gesamten Stoffwechsel. Bsp.:
 - Acetyl-CoA¹: Ethanol-Abbau², Dehydrierende Decarboxylierung von Pyruvat³, Citratzyklus⁴, Abbau von Fettsäuren⁵, Biosynthese von Fettsäuren⁶, Bildung von Acetylcholin⁷, Ketonkörper-Biosynthese⁸, Cholesterin-Biosynthese⁹; Abbau ketogener Aminosäuren: Threonin-Abbau¹⁰ (Acetaldehyd), Lysin-Abbau¹¹, ((Phenylalanin-¹² und) Tyrosin-Abbau¹³ (Acetoacetat), Biosynthese von Melatonin¹⁴, Abbau von Leucin (HMG-CoA) und Isoleucin¹⁵. Weiterhin: Biosynthese von N-Acetylglutamat¹⁶, Acetylierung von Arzneimitteln in der Leber (Biotransformation)
 - Propionyl-CoA¹⁷: Abbau ungeradzahligter Fettsäuren¹⁸, Alternativer Abbau von Threonin¹⁹, Methionin-Abbau²⁰, Abbau von Valin und Isoleucin²¹
 - Succinyl-CoA²²: Citratzyklus²³, Häm-Biosynthese²⁴

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Acetyl-CoA
 2 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alkohol-Stoffwechsel#
Abbau_von_Ethanol](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alkohol-Stoffwechsel#Abbau_von_Ethanol)
 3 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#
Dehydrierende_Decarboxylierung_von_Pyruvat_zu_Acetyl-Coenzym_A](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Dehydrierende_Decarboxylierung_von_Pyruvat_zu_Acetyl-Coenzym_A)
 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus
 5 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_
Fetts%C3%A4uren](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren)
 6 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_
Fetts%C3%A4uren](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren)
 7 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholin-Stoffwechsel#
Acetylcholin](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholin-Stoffwechsel#Acetylcholin)
 8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ketonk%C3%B6rperbiosynthese
 9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese
 10 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-
_und_Serin-Stoffwechsel](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel)
 11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Lysin-Stoffwechsel
 12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-Stoffwechsel
 13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel
 14 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#
Biosynthese_von_Melatonin_aus_Serotonin](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Melatonin_aus_Serotonin)
 15 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Valin-,_Leucin-_und_
Isoleucin-Stoffwechsel](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Valin-,_Leucin-_und_Isoleucin-Stoffwechsel)
 16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_N-Acetylglutamat
 17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Propionyl-CoA
 18 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_
Fetts%C3%A4uren](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren)
 19 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_
Serin-Stoffwechsel#Alternativer_Abbau_von_Threonin_via_%CE%B1-,_%CE%B2-Eliminierung](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel#Alternativer_Abbau_von_Threonin_via_%CE%B1-,_%CE%B2-Eliminierung)
 20 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel
 21 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Valin-,_Leucin-_und_
Isoleucin-Stoffwechsel](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Valin-,_Leucin-_und_Isoleucin-Stoffwechsel)
 22 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Succinyl-CoA
 23 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus
 24 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Porphyrinbiosynthese

- Acyl-CoA²⁵: Auf-²⁶ und Abbau von Triacylglycerinen²⁷, Phosphoglyceriden²⁸, Sphingolipiden²⁹ und Derivate.
- 4'-Phosphopantethein bildet die prostetische Gruppe des Acyl-Carrier-Proteins (ACP), seine Sulfhydryl-Gruppe bildet die zentrale SH-Gruppe der **Fettsäuresynthase** (Biosynthese gesättigter Fettsäuren³⁰).
- Pantothensäure ist auch an der **Wundheilung** (Granulationsgewebe) beteiligt.

80.5 Pathobiochemie

Mangelerkrankungen sind selten und kommen z.B. bei chronisch-entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen oder Alkoholismus vor. „Burning-foot“-Syndrom, unspezifische Symptome.

80.6 Weblinks

- KEGG: Pantothenate and CoA biosynthesis - Homo sapiens (human)³¹

25 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Fetts%C3%A4ure
26 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinbiosynthese#
Bildung_der_Triacylglycerine](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinbiosynthese#Bildung_der_Triacylglycerine)
27 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Triacylglycerinabbau
28 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phosphoglycerid-
Stoffwechsel](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phosphoglycerid-Stoffwechsel)
29 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Sphingolipid-Stoffwechsel
30 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%
A4ttigter_Fetts%C3%A4uren](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren)
31 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00770

81 Pyridoxalphosphat-Stoffwechsel

81.1 Allgemeines

Pyridoxalphosphat ist das zentrale Vitamin des Aminosäurenstoffwechsels. Es ist z.B. als Cofaktor der Transaminasen und Decarboxylasen aktiv.

81.2 Biosynthese / Herkunft

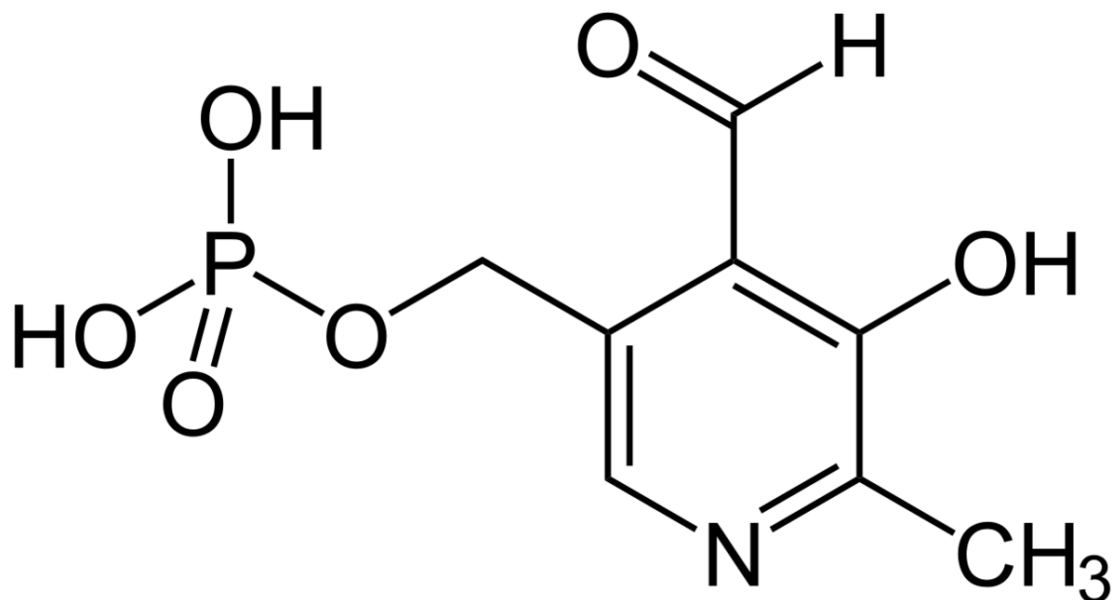
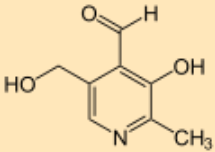

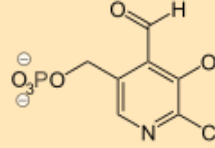
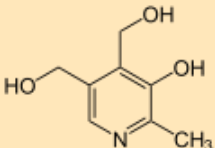

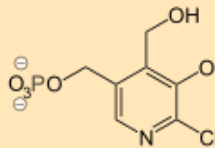

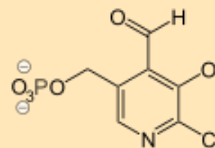


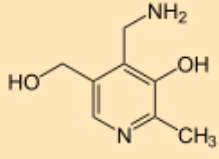

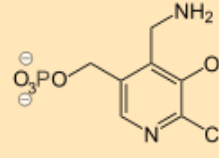

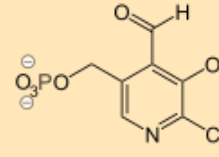
Abb. 1762 Pyridoxal-5'-phosphat.

Zur Vitamin B6-Gruppe (Pyridoxine) gehören das Pyridoxamin, das Pyridoxal und das Pyridoxin sowie die jeweiligen 5'-Phosphat-Ester und zusätzlich noch das Pyridoxat, das mit dem Urin ausgeschieden wird. Die wasserlöslichen Vitamine können bis auf Pyridoxat ineinander umgewandelt werden. Biologisch aktiv ist das Pyridoxal-5'-phosphat (PLP, PALP). Die Biosynthese erfolgt bei Bakterien, Pilzen und Pflanzen z.B. aus Glycerinaldehyd-3-phosphat (Glycolyse) und D-Ribulose-5-phosphat (Pentosephosphatweg) oder aus D-Erythrose-4-phosphat (Pentosephosphatweg).

81.3 Aktivierung der B6-Vitamine (Recycling von Pyridoxalphosphat)

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Pyridoxal						
ATP ADP				Pyridoxalkinase	2.7.1.35	Tr	
	Pyridoxalphosphat (PLP)						

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Pyridoxin						
ATP ADP				Pyridoxalkinase	2.7.1.35	Tr	
	Pyridoxinphosphat						
O ₂ H ₂ O ₂				Pyridoxinphosphat-Oxidase	1.4.3.5	Ox	PNPO-Defizienz
	Pyridoxalphosphat (PLP)						

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Pyridoxamin						
	ATP  ADP			Pyridoxalkinase	2.7.1.35	Tr	
	 Pyridoxaminphosphat						
	H ₂ O, O ₂ NH ₃ , H ₂ O ₂ 			Pyridoxinphosphat-Oxidase	1.4.3.5	Ox	PNPO-Defizienz
	 Pyridoxalphosphat (PLP)						

81.4 Biologische Funktionen

Pyridoxalphosphat (PLP, PALP) ist das zentrale Vitamin des **Aminosäurenstoffwechsel**s. Je nach Proteinanteil (Apo-Enzym) werden folgende Reaktionen katalysiert:

- **Transaminierungen** durch Transaminasen z.B. Alanin-Transaminase¹, Aspartat-Transaminase (Aspartatzyklus)², Ornithin-Aminotransferase (Ornithinsynthese aus³ und -abbau zu Glutamat⁴), Phosphoserin-Transaminase (Biosynthese von L-Serin und Gly-

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alanin-Stoffwechsel#Biosynthese_und_Abbau_von_Alantin_durch_Transaminierung

2 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Aspargin-Stoffwechsel_\(Aspartatzyklus\)#Biosynthese_und_Abbau_von_Aspartat_und_der_Aspartatzyklus](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Aspartat-_und_Aspargin-Stoffwechsel_(Aspartatzyklus)#Biosynthese_und_Abbau_von_Aspartat_und_der_Aspartatzyklus)

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus#Ornithin_wird_aus_Glutamat_gebildet

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus#Ornithin_wird_zu_Glutamat_abgebaut

- cin⁵), Alanin--Glyoxylat-Transaminase⁶, α -Aminoadipat-Transaminase (Lysin-Abbau⁷), Tyrosin-Transaminase⁸ und Verzweigtkettige-Aminosäuren-Transaminase⁹.
- **Decarboxylierungen: Synthese biogener Amine** wie z.B. GABA aus Glutamat¹⁰, Tyramin aus Tyrosin¹¹ und Dopamin aus L-Dopa¹², Histamin aus Histidin¹³, Serotonin aus 5-Hydroxy-Tryptophan¹⁴. Weiterhin Decarboxylierung von Phosphatidylserin zu Phosphatidylethanolamin¹⁵ und Biosynthese von Putrescin¹⁶.
 - **Aldolspaltung:** Aldolasen spalten Serin in Glycin und eine Hydroxymethylgruppe¹⁷ sowie Threonin in Glycin und Acetaldehyd¹⁸.
 - **α - β -Eliminierung:** Die L-Serin-Deaminase (syn. L-Serin-Dehydratase) deaminiert Serin zu Pyruvat¹⁹, die Threonin-Ammoniak-Lyase (syn. L-Threonin-Dehydratase) deaminiert Threonin²⁰.
 - **Transsulfurierung** und Cystein-Biosynthese im Abbauweg des Methionins²¹.
 - Erster Schritt der Häm-Biosynthese als Cofaktor der **δ -Aminolävulinat-Synthase**²².
 - PLP ist außerdem ein Bestandteil der **Glycogen-Phosphorylase**²³, wobei PLP hier etwas anders arbeitet als im Aminosäurenstoffwechsel (Säure-Basen-Katalyse durch die Phosphat-Gruppe).

- 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_L-Serin_aus_3-Phosphoglycerat_und_Deaminierung_zu_Pyruvat
- 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glyoxylat-Stoffwechsel#Abbau_und_Synthese_von_Glycolat_und_Glyoxylat
- 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Lysin-Stoffwechsel#Abbau_der_essentiellen_Aminos.C3.A4ure_L-Lysin_zu_2_Acetyl-CoA
- 8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Abbau_von_Tyrosin_zu_Acetoacetat_und_Fumarat
- 9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Valin-,_Leucin-_und_Isoleucin-Stoffwechsel#Abbau_der_verzweigtkettigen_Aminos%C3%A4uren
- 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutamat-_und_Glutamin-Stoffwechsel#%CE%B3-Aminobutters%C3%A4ure
- 11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Alternativer_Abbauweg_von_Tyrosin_zu_Tyramin_und_4-Hydroxyphenylacetat
- 12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Biosynthese_der_Katecholamine
- 13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Histidin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Histamin_und_Abbau_zu_Imidazol-4-acetat
- 14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Serotonin_aus_L-Tryptophan_und_Abbau
- 15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phosphoglycerid-Stoffwechsel#Stoffwechsel_von_Phosphatidylserin_und_Phosphatidylethanolamin
- 16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arginin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Putrescin_aus_Arginin_oder_Ornithin
- 17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Glycin_aus_L-Serin_und_Abbau
- 18 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel#Abbau_von_L-Threonin_zu_Acetaldehyd_und_Glycin
- 19 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_L-Serin_aus_3-Phosphoglycerat_und_Deaminierung_zu_Pyruvat
- 20 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel#Alternativer_Abbau_von_Threonin_via_%CE%B1-,_%CE%B2-Eliminierung
- 21 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#Abbau_von_Methionin
- 22 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Porphyrinbiosynthese#Biosynthese_eines_H.C3.A4m_aus_8_Succinyl-CoA_und_8_Glycin
- 23 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogenolyse_und_St%C3%A4rkeabbau#Freisetzung_von_Glucosemolek%C3%BClen_aus_der_\(unverzweigten\)_Glycogenkette](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycogenolyse_und_St%C3%A4rkeabbau#Freisetzung_von_Glucosemolek%C3%BClen_aus_der_(unverzweigten)_Glycogenkette)

81.5 Funktionsweise (Reaktionen mit Aminosäuren)

Die Aldehyd-Gruppe von PLP bildet mit der Aminogruppe der Aminosäure eine Schiff-Base (Aldimin), unterstützt von einer kationischen Gruppe des Enzyms. Der PLP-Stickstoff zieht Elektronen an und schwächt dadurch die Bindungen am C_{α} -Atom der Aminosäure, so dass je nach Apo-Enzym unterschiedliche Reaktionen ermöglicht werden.

- Schwächung der Bindung zwischen dem C_{α} -Atom und der Aminogruppe: Transaminierung (PLP deaminiert eine Aminosäure und überträgt die Aminogruppe dann auf eine Ketosäure)
- Schwächung der Bindung zwischen dem C_{α} -Atom und der Carboxylgruppe: Decarboxylierung
- Schwächung der Bindung zwischen dem C_{α} - und dem C_{β} -Atom: Aldolspaltung
- Schwächung der Bindung zwischen dem C_{α} - und dem H-Atom, sowie dem C_{β} -Atom und einem Substituenten: α - β -Eliminierung

81.6 Pathobiochemie

Vitamin B6-Mangelerkrankungen sind selten und oft unspezifisch: Seborrhoische Dermatitis, Glossitis, neurologische Symptome (Krampfanfälle, Neuritis, Depressionen, Reizbarkeit), Wachstumsstörungen, Anämie.

81.7 Weblinks

- KEGG: Vitamin B6 metabolism - Homo sapiens (human)²⁴

²⁴ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00750

82 Biotin-Stoffwechsel

82.1 Biosynthese / Herkunft

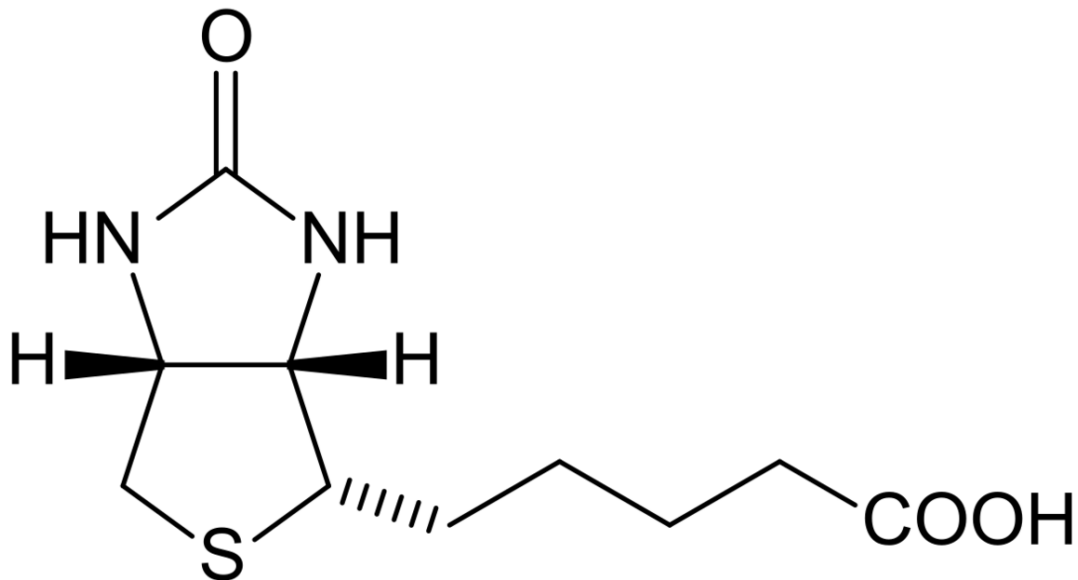


Abb. 1776 Biotin.

Mikroorganismen und Pflanzen bilden Biotin (Vitamin H) aus Pimelat, einer Heptadecarbonsäure.

82.2 Biologische Funktionen

Biotin (Vitamin H) ist das Coenzym zahlreicher **Carboxylierungsreaktionen** und über einen Lysin-Rest an das Apo-Enzym gebunden. Biotin bindet CO_2^1 (HCO_3^{-2}) und überträgt es unter ATP-Verbrauch auf das Empfängermolekül, z.B. in folgenden Reaktionen:

- Die Acetyl-CoA-Carboxylase carboxyliert Acetyl-CoA zu Malonyl-CoA, dem Substrat der **Fettsäuresynthese**³

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_HC03-

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_HC03-

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

- Die Pyruvatcarboxylase carboxyliert im Mitochondrium Pyruvat zu Oxalacetat. Die ATP-abhängige Reaktion ist der erste Schritt der **Gluconeogenese**⁴ und zählt weiterhin zu den anaplerotischen Reaktionen, mit denen der Citratzyklus⁵ aufgefüllt werden kann.
- Die Propionyl-CoA-Carboxylase carboxyliert Propionyl-CoA zu D-Methylmalonyl-CoA, die erste Reaktion zum **Abbau von Propionyl-CoA** über Succinyl-CoA⁶, das hernach in den Citratzyklus fließen kann. Propionyl-CoA fällt z.B. an beim Abbau von ungeradzahligen Fettsäuren⁷, beim alternativen Abbau von Threonin⁸, beim Methionin-Abbau⁹, beim Abbau von Valin und Isoleucin¹⁰ sowie bei der Gallensäuren-Biosynthese¹¹.
- Die Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase katalysiert einen Stoffwechselschritt im **Abbau der verzweigt-kettigen Aminosäure Leucin**¹².

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gluconeogenese

5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_von_Propionyl-CoA

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_ges%C3%A4ttigter_Fetts%C3%A4uren

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel#Alternativer_Abbau_von_Threonin_via_%CE%B1-,_%CE%B2-Eliminierung




9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel

10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Valin-,_Leucin-_und_Isoleucin-Stoffwechsel

11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gallens%C3%A4uren-Stoffwechsel

12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Valin-,_Leucin-_und_Isoleucin-Stoffwechsel

82.3 Abspaltung und Einbau von Biotin

	Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
N6-D-Biotinyl-L-Lysin (Biocytin)						
H ₂ O			Biotinidase	3.5.1.12	Hyd	Biotinidase-Mangel
L-Lysin						
Biotin						
Apo- [Carboxylase], ATP			Holocarboxylase- Synthetase	6.3.4.9 , 6.3.4.10 , 6.3.4.11 , 6.3.4.15	Lig	Holocarboxylase-Synthetase-Defizienz
AMP + PP _i						
Holo-[Carboxylase]						
2 H ₂ O			Peptid-Hydrolase	3.4.-.-	Hyd	
2 Peptide						
N6-D-Biotinyl-L-Lysin (Biocytin)						

82.4 Pathobiochemie

Biotin-Mangelkrankungen sind sehr selten. Hautentzündungen, Appetitlosigkeit, Parästhesien und Gliederschmerzen sowie psychiatrische Störungen kommen vor. Mögliche Ursachen sind eine Reduktion der Darmflora durch Antibiotika plus Biotin-arme Ernährung oder ein angeborener Biotinidase-Mangel.

82.5 Weblinks

- KEGG: Biotin metabolism - Homo sapiens (human)¹³

13 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00780

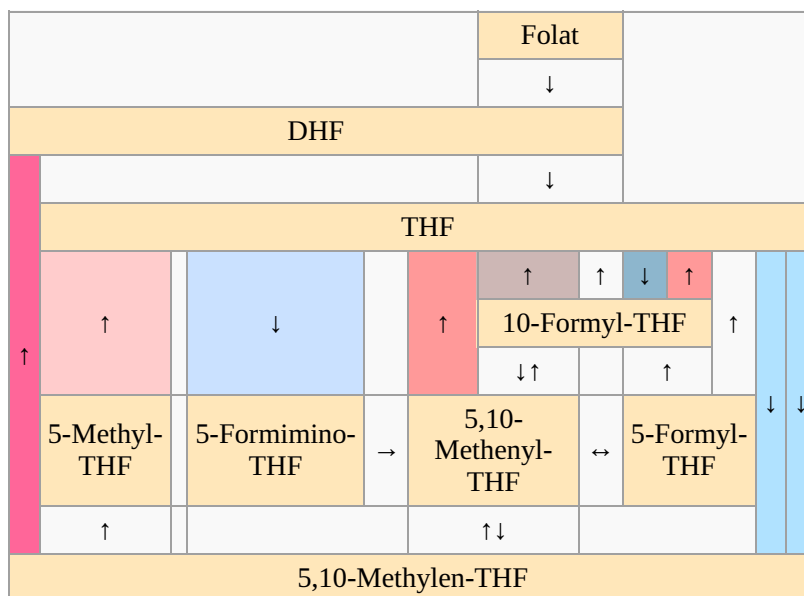
83 Folat-Stoffwechsel

83.1 Allgemeines

Die biologisch aktive Form der Folsäure, die Tetrahydrofolsäure (THF), spielt als Lieferant von Ein-Kohlenstoff-Resten eine wichtige Rolle bei der Synthese von DNA- und RNA-Bausteinen. Zusammen mit Cobalamin (Vitamin B12) ist THF auch an der Remethylierung von Homocystein zu Methionin beteiligt. Folsäure- und Cobalamin-Mangel führen durch Störung der Zellteilung u.a. zur hyperchromatischen makrozytären Anämie.

83.2 Übersicht

Hier sehen Sie eine Übersicht über den Folatstoffwechsel. Wichtige Schnittstellen mit anderen Stoffwechselwegen sind farblich markiert.

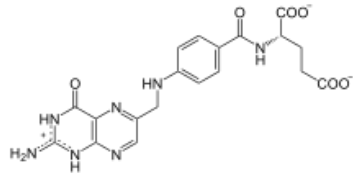


Hier nimmt THF einen 1-Kohlenstoff-Rest auf:

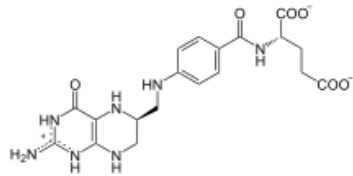
- Histidin-Abbau
- Fixierung von Ameisensäure
- Glycin- und Serin-Abbau

Hier gibt THF einen 1-Kohlenstoff-Rest ab:

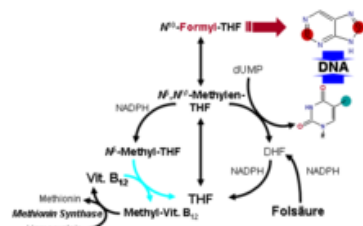
- Thymidylat-Synthese
- Remethylierung von Homocystein zu Methionin
- Purin-Synthese
- Bildung von N-Formyl-Methionin-tRNA



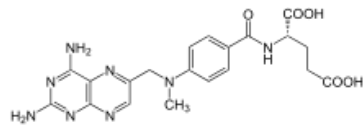
Folsäure.



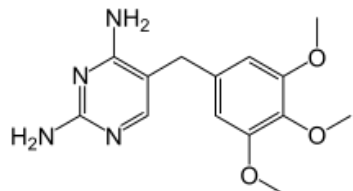
Tetrahydrofolsäure.



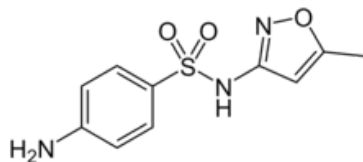
Die Folat/Cobalamin-Schnittstelle und ihre Bedeutung für die DNA-Synthese.



MTX, ein Folatanalogon.



Trimethoprim, ebenfalls ein DHFR-Hemmer.



Sulfamethoxazol inhibiert die Folat-Synthese bei Mikroben.

83.4 Biosynthese und Chemie

Folsäure (folium (lat.): Blatt) wird von Mikroorganismen und Pflanzen gebildet, für Tiere ist es essentiell. Die Biosynthese von Folat und dem verwandten Biopterin¹ erfolgt ausgehend vom Purin GTP, wobei das Purin-Ringsystem (2 Heterozyklen: Pyrimidin + Imidazol) in ein Pteridin-Ringsystem (2 Heterozyklen: Pyrimidin + Pyrazin) umgewandelt wird. Das vom GTP abgeleitete Pteridin heißt Pterin. Das fertige Folat-Molekül besteht aus Pterin, para-Aminobenzoesäure und Glutamat.

83.5 Biologische Funktionen

Die biologisch aktive Folsäure ist die Tetrahydrofolsäure (THF), die durch die Dihydrofolat-Reduktase (DHFR)² aus Folsäure oder Dihydrofolsäure (DHF) gebildet wird.

Tetrahydrofolsäure ist als **C1-Donator** von Methyl- und Formylresten an zahlreichen Stoffwechselschritten beteiligt. Der Kohlenstoff stammt dabei meist aus der Aminosäure **Serin**³ und liefert N⁵,N¹⁰-Methylen-THF. Eine weitere C1-Quelle ist das Forminoglutamat aus dem **Histidin-Abbau**⁴, das N⁵-Formimino-THF liefert, welches zu N⁵,N¹⁰-Methenyl-THF desaminiert wird. Weiterhin kann THF **Formiat**⁵ (Ameisensäure) binden in Form von N¹⁰-Formyl-THF.

Bedeutungen als C1-Donator:

- N¹⁰-Formyl-THF und N⁵,N¹⁰-Methenyl-THF: **Purinbiosynthese**⁶ (C-Atom 2 und 8) von AMP und GMP, wichtig für die DNA- und RNA-Synthese. Übertragen werden Formyl-Gruppen.
- N⁵,N¹⁰-Methylen-THF: **Synthese des Pyrimidins Thymidylat**⁷ (dTMP) aus dUMP, das für die DNA-Synthese benötigt wird. Übertragen werden Methyl-Gruppen.
- N¹⁰-Formyl-THF: Das Startcodon der Proteinbiosynthese ist das Codon AUG, welches gleichzeitig für Methionin kodiert. Der Initiationskomplex am Startcodon bindet bei Bakterien und in Mitochondrien (!) jedoch keine Methionin-beladene tRNA (Met-tRNA_{Met}), sondern eine **N-Formyl-methionin-tRNA_{fMet}**. (Die tRNA_{fMet} ist nicht mit der tRNA_{Met} identisch, beide werden jedoch von der gleichen Aminoacyl-tRNA-Synthetase beladen.) Nach der Bindung von Methionin an die tRNA_{fMet} wird dieses formyliert. Während der Translation erfolgt meist schon die Deformylierung des Methionins, Methionin und weitere Aminosäuren können auch posttranslational durch Aminopeptidasen entfernt werden.

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biopterin-Stoffwechsel
 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Dihydrofolat-Reduktase
 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Threonin-,_Glycin-_und_Serin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Glycin_aus_L-Serin_und_Abbau
 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Histidin-Stoffwechsel
 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alkohol-Stoffwechsel#Verstoffwechslung_von_Methanol
 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel
 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_dTMP_aus_dUMP

- N⁵-Methyl-THF: Unter Beteiligung von Vitamin B12⁸ katalysiert die Methionin-Synthase die **Remethylierung von Homocystein zu Methionin**⁹. Die Methylgruppe stammt dabei aus der N⁵-Methyl-THF. Methionin reagiert enzymkatalysiert mit ATP unter Abspaltung von drei Phosphat zu S-Adenosylmethionin, dem wichtigsten Methylgruppenüberträger im Intermediärstoffwechsel.

83.6 Pathobiochemie

Ein **Folat-Mangel** führt über die Hemmung der DNA-Synthese zu **Zellteilungsstörungen (Megaloblastäre Anämie)**, Diarrhoe, Gewichtsverlust und in der Frühschwangerschaft zu **Spina bifida** (auch assoziiert mit Störungen des Folat-Stoffwechsels, siehe OMIM: folate-sensitive neural tube defects¹⁰) und **Lippenspalte mit und ohne Gaumenspalte**. Ursachen sind Mangelernährung (bes. Alkoholiker), erhöhter Bedarf (Schwangerschaft, Stillzeit, Hämolyse, Intrinsic-Faktor-Mangel), Malabsorption, Medikamente wie Antiepileptika (Phenytoin, Barbiturate, Primidon), Folsäureantagonisten (Methotrexat, Pyrimethamin, Trimethoprim) oder orale Kontrazeptiva (Resorptionshemmung). Eine weitere, häufige Ursache für Folatmangel ist das Vorliegen eines MTHFR Polymorphismus. Dieser häufige Gendefekt vermindert die Fähigkeit des Körpers Folsäure in das aktive Folat umzuwandeln. Dabei spielen besonders die SNP's 677 und 1298 eine große Rolle. In heterozygoter Form ist die Produktion des MTHFR Enzyms um 30% vermindert. In homozygoter oder compound heterozygoter Variante sogar bis zu 70 %. Da eine Störung des Folatmetabolismus auch die Homocystein Umwandlung zu Methionin beeinflusst existiert ein ausgeprägtes Risiko für thrombozytische Ereignisse und Gerinnungsstörungen. Das ist vor allem für den Erhalt einer Schwangerschaft evident. Bei mehrmaligen Aborten sollte daher unbedingt ein MTHFR Gentest durchgeführt werden.

Auch ein **Mangel an Vitamin B12**¹¹ kann wegen der B12/Folat-Schnittstelle bei der Methionin-Remethylierung zu einem funktionellen Folat-Mangel führen. Im Plasma liegt Folsäure überwiegend als 5-Methyl-THF (Monoglutamatform) vor. Nachdem es von der Zelle aufgenommen wurde muss es von der Methionin-Synthase in THF (Polyglutamatform) umgewandelt werden, um für die verschiedenen Reaktionen zur Verfügung zu stehen. Bei einem Cobalamin-Mangel ist dies gestört, 5-Methyl-THF wird so zur Sackgasse und THF fehlt.

83.7 Pharmakologie

Störungen der Zellvermehrung durch Nukleotid-Mangel tangieren v.a. proliferationsfreudige Gewebe wie Tumorzellen und das Immunsystem. Folatantagonisten wie **Aminopterin** und **Methotrexat** (MTX) können daher zur Immunsuppression bei Autoimmunerkrankungen und zur Wachstumshemmung bei Krebserkrankungen angewendet werden. MTX hemmt dabei insbesondere die Dihydrofolat-Reduktase (DHFR).

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cobalamin-Stoffwechsel

9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#R%C3%BCckgewinnung_von_Methionin_aus_Homocystein

10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=601634>

11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cobalamin-Stoffwechsel

Da auch Mikroorganismen Folat benötigen können **Dihydrofolat-Reduktase-Hemmer** wie **Trimethoprim** und **Pyrimethamin** auch als Antibiotika eingesetzt werden. Diese werden meist mit **Analoga der para-Aminobenzoessäure** (Sulfonamide wie Sulfamethoxazol) kombiniert, die die mikrobielle Dihydropteroat-Synthase (EC 2.5.1.15¹²) und damit gezielt die mikrobielle Folsäuresynthese hemmen. Ein solches Kombi-Präparat ist z.B. Cotrimoxazol.

83.8 Literatur

- Whitehead VM. “Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children”. *Br. J. Haematol.*, **134**:125–36, July 2006. DOI:10.1111/j.1365-2141.2006.06133.x¹³. PMID 16846473¹⁴.

83.9 Weblinks

- KEGG: Folate biosynthesis - Homo sapiens (human)¹⁵
- KEGG: One carbon pool by folate - Homo sapiens (human)¹⁶
- RCSB PDB: Dihydrofolate Reductase¹⁷

¹² http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=2.5.1.15

¹³ <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06133.x>

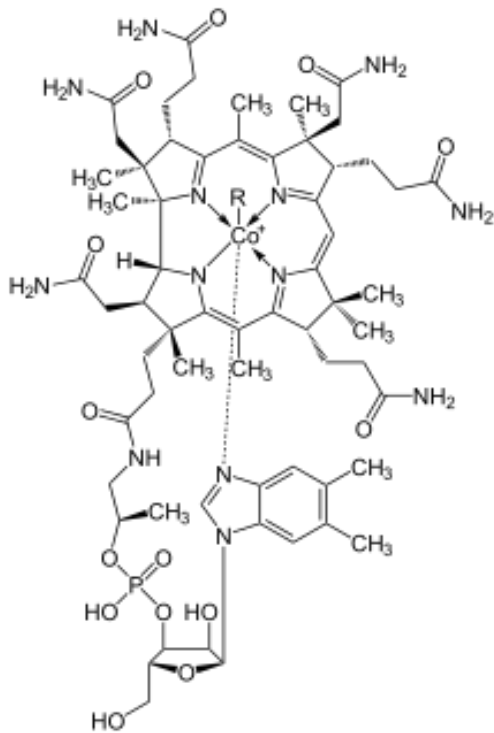
¹⁴ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16846473?dopt=Abstract>

¹⁵ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00790

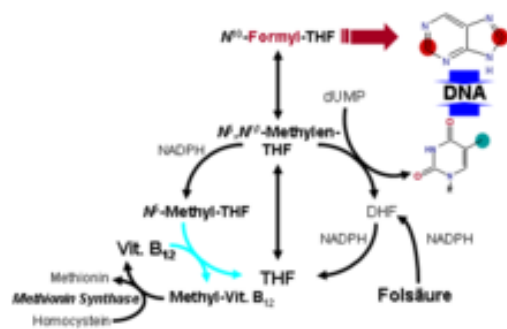
¹⁶ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00670

¹⁷ <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=34>

84 Cobalamin-Stoffwechsel



Vitamin B12.



Die Folat/Cobalamin-Schnittstelle und ihre Bedeutung für die DNA-Synthese.

84.1 Biosynthese / Herkunft

Der Biosynthese-Weg der Cobalamine zweigt vom Häm-Syntheseweg¹ (Uroporphyrinogen III) ab. Das wasserlösliche Vitamin wird nur von Bakterien und Archaeen gebildet und besteht aus einem Corrin-Ringsystem, das zentral ein Kobaltion komplexiert. Anders als beim Häm-Molekül ist das Ringsystem nicht durchgehend Mesomerie-stabilisiert, d.h. die konjugierten Doppelbindungen sind nicht rundum vorhanden.

Die Resorption im terminalen Ileum durch Rezeptor-vermittelte Endozytose erfordert die Bindung von Vitamin B12 an das Glycoprotein *intrinsic factor*, der von den Belegzellen des Magens gebildet wird. Vitamin B12 wird im Blut von einem spezifischen Transportprotein befördert und in der Leber gespeichert. Da der Bedarf sehr gering ist kann es bei einer Unterversorgung mehrere Monate bis Jahre dauern, bis Mangelsymptome eintreten.

84.2 Chemische Formen

Die 6. Koordinationsstelle des Kobalt-Ions kann verschieden besetzt sein, so dass die verschiedenen Cobalamine resultieren, die auch ineinander umgewandelt werden können:

- Hydroxycobalamin - R: Hydroxyl-Gruppe (-OH)
- Adenosylcobalamin - R: Adenosin
- Desoxyadenosylcobalamin - R: Deoxyadenosin
- Cyanocobalamin - R: Cyanid ($-C\equiv N$)
- Methylcobalamin - R: Methyl-Gruppe ($-CH_3$)

84.3 Biologische Funktionen

- (5'-Desoxy)Adenosylcobalamin (AdoCbl) findet sich in den Mitochondrien als Cofaktor der Methylmalonyl-CoA-Mutase, die für die **Umlagerung von Alkylresten** sorgt, z.B. die Isomerisierung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA beim Abbau von Propionyl-CoA².
- Methylcobalamin (MeCbl) ist im Zytosol zu finden als Cofaktor der Methionin-Synthase, die die **Remethylierung von Homocystein zu Methionin**³ katalysiert (und damit auch die Regeneration des Methylgruppenüberträgers S-Adosylmethionin), wobei die Methylgruppe von der N⁵-Methyl-THF stammt (Regeneration von THF).

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Porphyrinbiosynthese
https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_von_Propionyl-CoA#

2 [Aus_Propionyl-CoA_entsteht_durch_ATP-abh%C3%A4ngige_Carboxylierung_und_zweimalige_Isomerisierung_Succinyl-CoA](#)

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#R%C3%BCckgewinnung_von_Methionin_aus_Homocystein

84.4 Stoffwechselwege im Detail

84.4.1 Bildung von Cobalamin II

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
Transcobalamin II-Cbl Zytosol							
				?			
Hydroxycobalamin / Cyanocobalamin Lysosom							
				LMBRD1 (lysosomal cobalamin exporter)			MMA und Homocystinurie, Typ cblF
Cbl III Zytosol							
?	↓			MMACHC			MMA und Homocystinurie, Typ cblC
?	↓						
Cbl III (?) Zytosol							
?	↓			MMADHC (C2orf25)			MMA und Homocystinurie, Typ cblD
?	↓						
Cbl II Zytosol							

84.4.2 Bildung von Adenosylcobalamin (AdoCbl) aus Cbl II

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
Cbl II Zytosol							
?	↓			MMADHC (C2orf25)			MMA, Typ cblD, Variante 2
?	↓						
Cbl I Zytosol							
?	↓			MMAB (Cob(I)alamin- Transferase)		Tr	MMA, Typ cblB
?	↓						
Cbl I Mitochondrion							
?	↓			MMAA			MMA, Typ cblA
?	↓						
AdoCbl Mitochondrion							

84.4.3 Bildung von Methylcobalamin (MeCbl) aus Cbl II

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
2 Cbl II Zytosol							
?	↓			MMADHC (C2orf25)			Homocysteinurie, Typ cblD, Variante 1
2 [Methionin-Synthase]-Cob(II)alamin Zytosol							
NADPH/H⁺ , 2 SAM	↓		FAD , FMN	Methionin-Synthase-Reduktase	1.16.1.8	Ox	Homocysteinurie, Typ cblE
2 [Methionin-Synthase]-Methylcob(I)alamin Zytosol							

Die Methionin-Synthase-Reduktase regeneriert das spontan oxidierte Cob(II)alamin in der Methionin-Synthase⁴ mittels einer **reduktiven Methylierung** mit Hilfe von S-Adenosylmethionin (SAM) und NADPH/H⁺, da nur das reduzierte Methylcob(I)alamin als Kofaktor wirken kann.

84.5 Pathobiochemie

84.5.1 B12-Mangel

Ursachen:

- Intrinsic-Faktor-Mangel bei: Z.n. Gastrektomie, chronische Typ-A-Gastritis, Malabsorptionssyndrom (z.B. Sprue), Kurzdarmsyndrom, Fischbandwurmbefall.
- Dünndarm-Fehlbesiedlungen (insbesondere Störungen im Ileum).
- Hereditäre Störungen.
- Höchst selten bei einseitiger Ernährung.

Pathogenese:

- Durch die Schnittstelle von Folsäure⁵ und Cobalamin im Stoffwechselschritt der Methionin-Synthese, kommt es bei einem Mangel an Cobalamin auch zu einer mangelhaften Rückgewinnung von THF aus N⁵-Methyl-THF. Da für die Purinnukleotidsynthese (AMP, GMP) N¹⁰-Formyl-THF und für die dTMP-Synthese aus dUMP (Pyrimidine) N⁵,N¹⁰-Methylen-THF benötigt wird, kommt es nachfolgend zu **Störungen der DNA-**

⁴ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#R. C3.BCckgewinnung_von_Methionin_aus_Homocystein

⁵ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Folat-Stoffwechsel

und RNA-Synthese. Besonders betroffen sind regenerationsfreudige Organe mit hoher Zellteilungsrate wie Knochenmark und Schleimhäute.

- Vitamin B12-Mangel führt ebenfalls über die B12/Folat-Schnittstelle auch zu einem Mangel an S-Adenosylmethionin, was neben der DNA/RNA-Synthesestörung zu den neurologischen Störungen führen soll.
- Das nicht isomerisierte Methylmalonyl-CoA wird verstärkt zu Methylmalonat hydrolysiert. Methylmalonsäure soll einen allgemeinen toxischen Effekt haben. Der Nachweis im Urin ist ein empfindlicher Indikator für Vitamin B12-Mangel.

Klinisches Krankheitsbild:

- **Perniziöse Anämie** (makrozytäre megaloblastäre Anämie), **sensorische Neuropathie** (20-30 %), **Glossitis, Diarrhö.**

84.5.2 Genetische Störungen des Cobalaminstoffwechsels

Enzymdefekte können die Bereitstellung von Cobalamin II - der gemeinsamen Vorstufe von Adenosylcobalamin und Methylcobalamin - oder isoliert einen der beiden Pfade betreffen. Dadurch werden die davon abhängigen Enzyme Methylmalonyl-CoA-Mutase⁶ und/oder Methionin-Synthase⁷ in ihrer Funktion beeinträchtigt mit der Folge einer **Methylmalonylacidämie** (durch gestörten Abbau von Propionyl-CoA) und/oder **Homocysteinämie** (durch Störung der Methionin-Rückgewinnung aus Homocystein).

84.6 Pharmakologie und Toxikologie

Hydroxocobalamin eignet sich zur Behandlung von Cyanid-Vergiftungen.

84.7 Literatur

- Manoli I, Venditti CP., *et al.*. "Methylmalonic Acidemia"⁸. *Gene Reviews*,. PMID 20301409⁹.
- Watkins D, Rosenblatt DS. "Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism". *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, **157**:33–44, February 2011. DOI:10.1002/ajmg.c.30288¹⁰. PMID 21312325¹¹.
- Froese DS, Gravel RA. "Genetic disorders of vitamin B₁₂ metabolism: eight complementation groups--eight genes"¹². *Expert Rev Mol Med*, **12**:e37, 2010. DOI:10.1017/S1462399410001651¹³. PMID 21114891¹⁴.

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Abbau_von_Propionyl-CoA#Aus_Propionyl-CoA_entsteht_durch_ATP-abh%C3%A4ngige_Carboxylierung_und_zweimalige_Isomerisierung_Succinyl-CoA

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#R.C3.BCckgewinnung_von_Methionin_aus_Homocystein

8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/>

9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301409?dopt=Abstract>

10 <https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30288>

11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21312325?dopt=Abstract>

12 http://journals.cambridge.org/abstract_S1462399410001651

13 <https://dx.doi.org/10.1017/S1462399410001651>

14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21114891?dopt=Abstract>

- Morel CF, Watkins D, Scott P, Rinaldo P, Rosenblatt DS. “Prenatal diagnosis for methylmalonic acidemia and inborn errors of vitamin B12 metabolism and transport”. *Mol. Genet. Metab.*, **86**:160–71, 2005. DOI:10.1016/j.ymgme.2005.07.018¹⁵. PMID 16150626¹⁶.

84.8 Weblinks

- KEGG: Porphyrin and chlorophyll metabolism - Homo sapiens (human)¹⁷

¹⁵ <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.07.018>

¹⁶ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150626?dopt=Abstract>

¹⁷ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00860

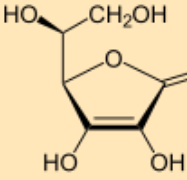

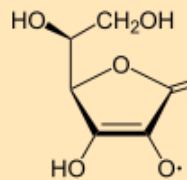

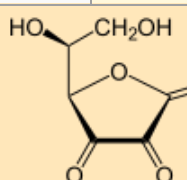

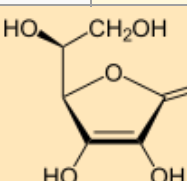
85 Ascorbat-Stoffwechsel

85.1 Biosynthese / Herkunft

Pflanzen, Mikroorganismen und die meisten Tiere bilden sich Vitamin C (L-Ascorbinsäure, L-Ascorbat) aus Glucuronsäure. Einige Wirbeltiere, darunter Primaten und Meerschweinchen, sind dazu nicht mehr in der Lage.

85.2 Biochemische Funktionen und physiologische Bedeutung

Vitamin C kann schrittweise Elektronen abgeben. Dadurch kann es als **1-Elektronendonator** (Reduktionsmittel) wirken. Redoxgleichgewicht:

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		L-Ascorbinsäure					
e^-, H^+		L-Dehydroascorbinsäure L-Semidehydroascorbinsäure				Ox	
		L-Semidehydroascorbinsäure (Ascorbyl-Radikal)					
e^-, H^+						Ox	
		L-Dehydroascorbinsäure					
$2 e^-, 2 H^+$		$2 e^-, 2 H^+$				Ox	
		L-Ascorbinsäure					

Vitamin C ist an folgenden Reaktionen beteiligt:

- **Antioxidans:** Als Radikalfänger inaktiviert Ascorbinsäure radikale Sauerstoff- und Stickstoffspezies, indem es diesen Elektronen anbietet. Dadurch werden wichtige biologische Strukturen z.B. Membranlipide vor der Oxidation geschützt. Zwei Ascorbylradikale können dann zu Ascorbinsäure und Dehydroascorbinsäure dismutieren. Als **Co-Antioxidans** kooperiert es mit und regeneriert **Tocopherol (Vitamin E)**, ebenfalls ein Radikalfänger.
- Monooxidase-Reaktionen:

- Die Dopamin- β -Monooxygenase hydroxyliert Dopamin zu Noradrenalin (**Katecholaminbiosynthese**¹)
- Dioxidase-Reaktionen:
 - **Kollagensynthese**: Die Prolyl- (EC 1.14.11.2², EC 1.14.11.7³) und die Lysyl-Hydroxylase (EC 1.14.11.4⁴) hydroxylieren das Prolin und Lysin im Prokollagen. Vitamin C aktiviert die Hydroxylase durch Reduktion des Fe³⁺ zu Fe²⁺.
 - **Carnitin-Biosynthese**⁵: Die γ -Butyrobetain-Dioxygenase (EC 1.14.11.1⁶) und die Trimethyllysin-Dioxygenase (EC 1.14.11.8⁷) arbeiten mit Vitamin C (und Eisen).
 - **Synthese peptidischer Neurotransmitter bzw. Hormone**: Die Peptidylglycin-Monooxygenase (Peptidylglycin- α -Amidierung-Monooxygenase) (EC 1.14.17.3⁸) katalysiert Vitamin-C-abhängig die Amidierung am C-Ende von z.B. ADH, CRH, GRH, Bombesin, Calcitonin, Pankreozymin-Cholezystokinin, VIP, Gastrin u.a.m.
- Mischfunktionelle Monooxygenasen:
 - **Phase I-Transformation**⁹: Zusammen mit P₄₅₀ ist Vitamin C an der Hydroxylierung von Steroiden, Xenobiotika und Gallensäuren beteiligt (?).
- **Komplexbildung**: Vitamin C ist ein Ligand für Metallionen. Durch die Bildung von Fe²⁺-Chelaten im Darm erhöht Vitamin C z.B. die Eisen-Resorption.

85.3 Recycling von Ascorbinsäure

Ascorbinsäure wird nach ihrer Oxidation zu Semidehydroascorbinsäure und Dehydroascorbinsäure nicht notwendigerweise abgebaut. Es stehen mehrere Mechanismen bereit, um diese Stoffe zu Ascorbinsäure zu reduzieren. Dehydroascorbinsäure wird mithilfe von Glutathion und der Glutathiontransferase Omega-1/-2 recycelt:

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Biosynthese_der_Katecholamine

2 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.11.2

3 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.11.7

4 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.11.4

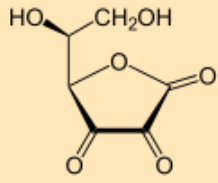

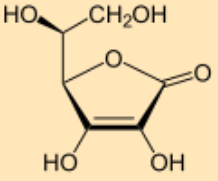
5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Carnitin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Carnitin_aus_Lysin

6 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.11.1

7 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.11.8

8 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.17.3

9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biotransformation#Phase_I_.28Umwandlungsreaktionen.29

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		L-Dehydroascorbinsäure					
2	GSH			Glutathion-S-Transferase Omega(1/2)	2.5.1.18	Tr	
	GSSG						
		L-Ascorbinsäure					

Auf der Zytosolseite der mitochondrialen Membran steht ein Komplex aus Cytochrom b5 und NADH-Cytochrom b5-Reduktase bereit, der im reduzierten Zustand (Fe(II)-Häm) die Reduktion von Semidehydroascorbat bewerkstelligt. Die Reduktase verbraucht im Folgenden NADH, um das Fe(III) des Cytochroms wieder in den Anfangszustand zu versetzen.

85.4 Pathobiochemie

Mangelerkrankungen: **Skorbut:** Kapillarfragilität mit Hautblutungen (v.a. subperiostale Ekchymosen), Zahnfleischblutungen, Zahnausfall, Störungen des Knochen- und Zahnstoffwechsels, allgemeine Schwäche; Müller-Barlow-Erkrankung (Kleinkinder).

Hypervitaminosen: / (evtl. Oxalat-Nierensteine bei Megadosen, prooxidative Wirkung hoher Dosen nicht ausgeschlossen)

85.5 Weblinks

- KEGG: Ascorbate and aldarate metabolism - Homo sapiens (human)¹⁰

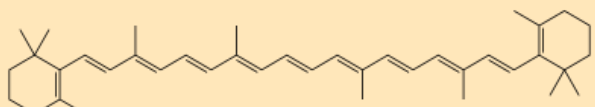

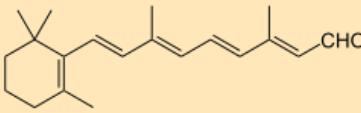

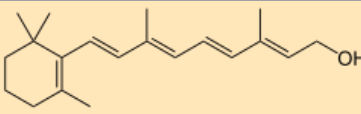

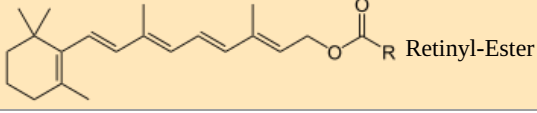
¹⁰ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00053

86 Retinol-Stoffwechsel

86.1 Allgemeines

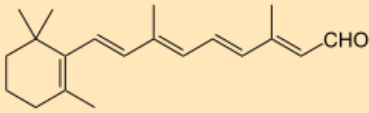

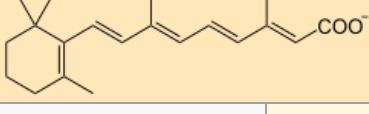

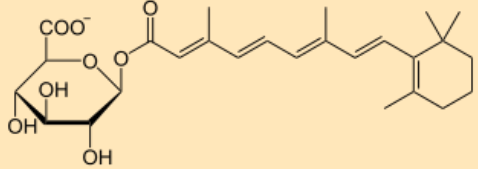
Vitamin A ist in Form von Retinal am Sehvorgang beteiligt und als Retinoat an der Genexpression.

86.2 Provitamin A (β -Caroten) und Vitamin A1 (Retinol)

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		 β -Carotin					
	O_2 all-trans-Retinal		Gallensalze, Fe	Beta-Caroten-15,15'-Monooxygenase	1.14.99.36	Ox	
		 all-trans-Retinal					
	NADH/H⁺ NAD⁺			Retinol-Dehydrogenase	1.1.1.105	Ox	Fundus albipunctatus
		 all-trans-Retinol (Vitamin A1)					
	Palmitoyl-CoA CoA-SH			1) Retinol-O-Fettsäuretransferase	2.3.1.76	Tr	
				2) Retinyl-palmitat-Esterase	3.1.1.21	Hyd	
				2) All-trans-Retinyl-palmitat-Hydrolase	3.1.1.64	Hyd	
		 Retinyl-Ester					

β -Carotin bzw. Provitamin A ist die pflanzliche Vorstufe der fettlöslichen Vitamine der A-Gruppe. All-trans-Retinol ist das eigentliche Vitamin A (Vitamin A1). Die Retinoide enthalten zahlreiche konjugierte Doppelbindungen und sie leiten sich, wie an den Isopren-Einheiten zu erkennen ist, aus den Anfangsstufen der Steroid-Biosynthese ab. Retinol wird im Dünndarm passiv oder carriervermittelt aufgenommen. Als Ester an CRBP (cellular retinol binding protein) gebunden erfolgt der Transport in Chylomikronen über die Darmlymphe in den Kreislauf. In der Leber wird CRBP abgespalten und Retinol als Retinylester (Retinyl-palmitat) in den Ito-Zellen (Perizyten im Disse'schen Raum) gespeichert. Die Ausscheidung erfolgt hepatobiliär nach der Oxidation von all-trans-Retinal zu all-trans-Retinoat und Glucuronidierung (s.u.).

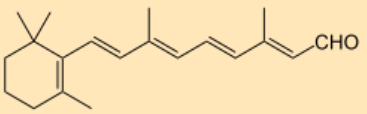
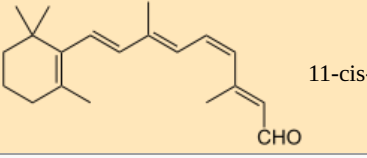
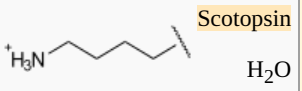
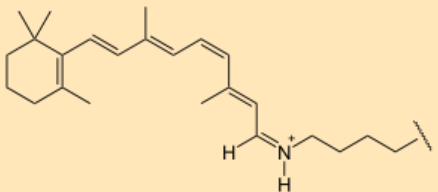
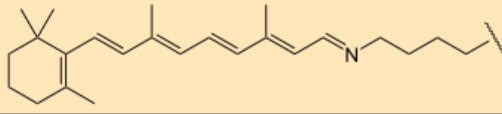
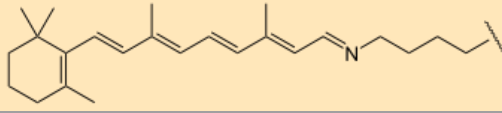
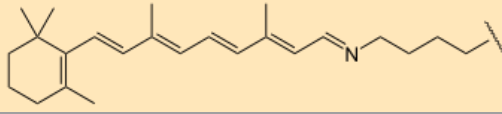
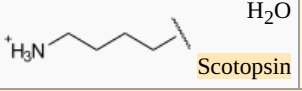
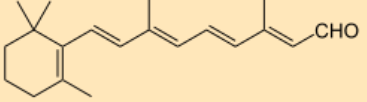
86.3 Bildung von all-trans-Retinoat aus all-trans-Retinal

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	all-trans-Retinal						
H_2O , NAD^+ NADH/H^+			FAD	Retinal-Dehydrogenase	1.2.1.36	Ox	
	all-trans-Retinoat						
UDP-D-Glucuronat UDP			FAD	Glucuronosyl-transferase	2.4.1.17	Tr	Hyperbilirubinämie I (Gilbert-S.) , Crigler-Najjar-S. Typ I und II
	all-trans-Retinoyl- β -glucuronosid						

Retinoat fungiert als **Wachstumsfaktor**, in dem es an verschiedene Subtypen von intrazellulären heteromeren Retinsäurerezeptoren (Retinoic acid receptor (RAR) und RXR) bindet, die als Transkriptionsfaktoren wirken. Darüber reguliert es die Zellproliferation und -differenzierung. Betroffen sind v.a. regenerationsfreudige Organe wie Schleimhäute, Haut und Blutbildung.

In den Geschlechtsorganen beeinflussen die Retinoide die Produktion von Testosteron, die Reproduktion und die fetale Entwicklung.

86.4 all-trans- und 11-cis-Retinal - die Schlüssel­moleküle des Seh­vorgangs

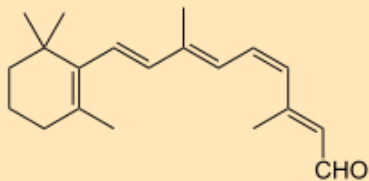

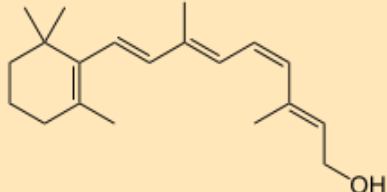
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	all-trans-Retinal						
	↓			Retinal-Isomerase (Pigmentepithel)	5.2.1.3	Iso	
	11-cis-Retinal						
	Scotopsin H ₂ O	↻		(Rezeptor- Außensegment)			
	Rhodopsin (Sehpurpur)						
hν ~	↓			(Rezeptor- Außensegment)			
	Bathorhodopsin (sehr kurzlebig)						
	↓			(Rezeptor- Außensegment)			
	Lumirhodopsin (sehr kurzlebig)						
	↓			(Rezeptor- Außensegment)			
	Metarhodopsin						
	H ₂ O Scotopsin	↻		(Rezeptor- Außensegment)			
	all-trans-Retinal						

Die Aldehyd-Isomere 11-cis-Retinal und all-trans-Retinal sind für den Sehvorgang essentiell, indem sie die physikalische Energie eines Photons in eine chemische Isomerisierung übersetzen. Das reaktive 11-cis-Retinal bildet zusammen mit dem Glycoprotein (Scot)Opsin das Rhodopsin, das **Sehpigment**. Durch Lichteinwirkung wird 11-cis-Retinal zu all-trans-Retinal isomerisiert. Die Isomerisierung führt zu einer mehrstufigen Konformationsänderung des Proteinanteils bis zum Metarhodopsin II. Dieses aktiviert dann vielfach das G-Protein Transducin, welches sein GDP gegen GTP eintauscht und nun mit seiner α -Einheit eine Phosphodiesterase (PDE) bindet und aktiviert. Die PDE spaltet dann den von einer Guanylatcyclase gebildeten sekundären Botenstoff cGMP, der Na^+ - Ca^{2+} -Kanäle in der Membran offen hält. Die Ionen-Kanäle schließen und - anders als bei vielen anderen Rezeptoren - kommt es nun zur Hyperpolarisation und Absinken der Transmitterfreisetzung, wodurch das Signal weitergeleitet wird.

All-trans-Retinal wird in das Pigmentepithel transportiert, dort wieder zum reaktionsfähigen 11-cis-Retinal isomerisiert und wieder in das Rezeptor-Außensegment gebracht.

Ein Rhodopsin-ähnliches Protein, das Bakteriorhodopsin findet sich in halophilen Archaeen, die das Pigment zur Photosynthese nutzen.

86.5 Bildung von 11-cis-Retinol aus 11-cis-Retinal

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		11-cis-Retinal					
NADH/H^+		NADH/H^+		Retinol-Dehydrogenase	1.1.1.105	Ox	Fundus albipunctatus
NAD^+		NAD^+					
		11-cis-Retinol					

86.6 Pathobiochemie

Mangelkrankungen: Am Auge: **Sehstörungen** (Nachtblindheit, erhöhte Blendempfindlichkeit), **Keratomalazie**, **Xerophthalmie**; **Hyperkeratose** der Talgdrüsen, **Atrophie von Schleimhäuten und Speicheldrüsen**.

Hypervitaminosen: Gastrointestinale (Übelkeit, Erbrechen) und neurologische Symptome (Schwindel, Kopfschmerzen), bei sehr hoher parenteraler Dosierung: Alopezie, Hepatosplenomegalie. Teratogen! (Bei höherer Dosierung müssen Retinoid-Präparate 2 Jahre vor der Empfängnis abgesetzt werden!) Erhöhung des Lungenkrebsrisikos bei Rauchern.

86.7 Pharmakologie

Retinoide werden bei schweren Fällen von **Akne** eingesetzt. Genutzt werden dabei die antikeratinisierende / komedolytische und die antiinflammatorische Wirkung. In der Schwangerschaft können Retinoide allerdings zu schweren Missbildungen führen. Auch nach dem Absetzen der fettlöslichen und damit lange im Körper verbleibenden Retinoide muss noch über mehrere Monate eine Schwangerschaft sicher verhütet werden.

86.8 Weblinks

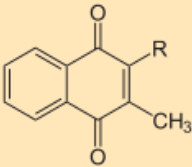

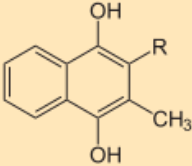
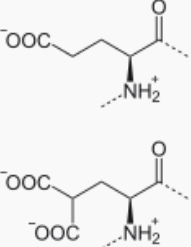

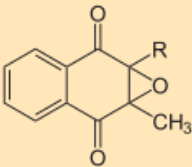
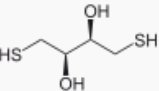
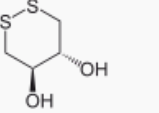

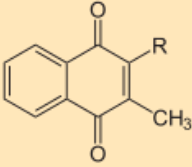
- KEGG: Retinol metabolism - Homo sapiens (human)¹
- RCSB PDB: Rhodopsin²

1 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00830

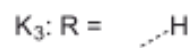
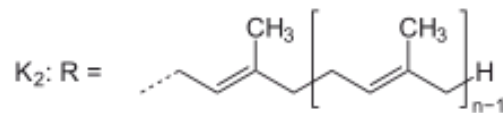
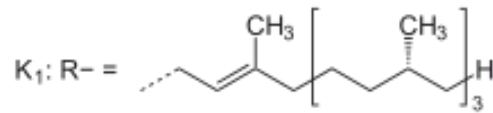
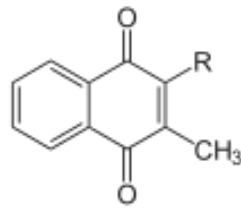
2 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=147>

87 Vitamin K-Stoffwechsel

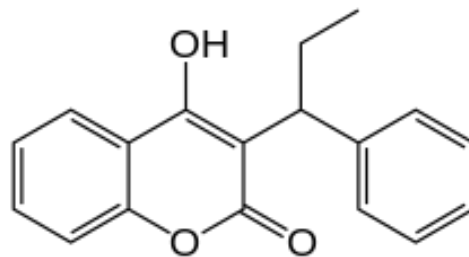
87.1 Der Vitamin K-Zyklus

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	Vitamin K						
NAD(P)H/H^+ NAD(P)^+			FAD	NAD(P)H-Dehydrogenase	1.6.5.2	Ox	
	Reduziertes Vitamin K						
 Protein-Glutamyl, O ₂ , CO ₂ Protein-γ-Carboxyglutamyl, H ₂ O				γ-Glutamyl-Carboxylase (GGCX)	6.4.-.-	Lig	VKCFD1
	Vitamin K-Epoxid						
 Red. Dithiothreitol  Ox. Dithiothreitol, H ₂ O				Vitamin-K-Epoxid-Reduktase	1.1.4.1	Ox	VKCFD2
	Vitamin K						

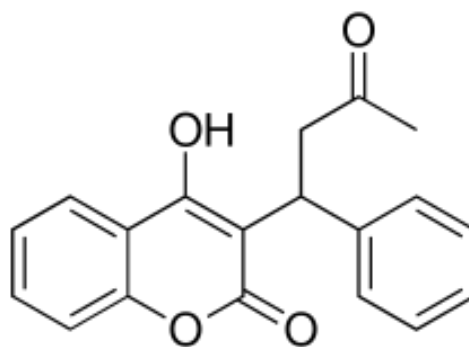
87.2 Allgemeines



Die K-Vitamine.



Phenprocoumon.



Warfarin.

Vitamin K kommt in zwei Formen vor:

- Phyllochinon (Vitamin K1) - Menadion + Phytylseitenkette. Vorkommen: Pflanzen.
- Menachinon (Vitamin K2) - Menadion + Difarnesylrest mit variabler Anzahl an Isopren-einheiten. Vorkommen: Bakterien.
- Menadion (Vitamin K3) - Synthetisch. Keine medizinische Anwendung.

Vitamin K ist essentiell für die γ -Carboxylierung u.a. der Vorstufen der prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII, IX und X sowie des antikoagulatorischen Protein C in der Leber. Diese posttranslationale Modifikation erhöht das Bindungsvermögen für Kalzium, das für die Blutgerinnung essentiell ist.

87.3 Klinischer Bezug

Pharmakologie: Die **Cumarine Warfarin** und **Phenprocoumon** hemmen die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und dadurch die γ -Carboxylierung. Beeinträchtigt wird davon vor allem das extrinsische Gerinnungssystem. Laborchemisch ist der Quick-Wert erniedrigt bzw. die INR erhöht. Ausnutzen lässt sich dieser Effekt für die Rezidivprophylaxe von Thrombosen und zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern. Die wichtigste Nebenwirkung ist das erhöhte Risiko gefährlicher Blutungen. Der Effekt lässt sich durch die Gabe von Vitamin K antagonisieren, was einige Tage dauert. Vitamin K-reiche Lebensmittel z.B. Kohlgemüse können die Wirksamkeit ebenfalls abschwächen.

Toxikologie: **Vergiftungen** durch Cumarine (Medikamente oder Rodentizide (Rattengift) auf Cumarin-Basis) werden mit Vitamin K antagonisiert. Da die Neubildung der Gerinnungsfaktoren einige Tage dauert, müssen diese im Notfall auch direkt substituiert werden, z.B. mit dem nicht ganz billigen Blutprodukt PPSB.

Pathobiochemie: Bei der **Leberzirrhose** und beim **akuten Leberversagen** kommt es zu einem Abfall des Quicks mit erhöhter Blutungsneigung durch die beeinträchtigte Synthese von Gerinnungsfaktoren.

Beim **Morbus haemorrhagicus neonatorum** führt ein Vitamin K-Defizit in den ersten Lebenswochen zu Hirnblutungen. Aus diesem Grunde bekommen alle Neugeborenen eine Vitamin K-Prophylaxe im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen U1, U2 und U3.

87.4 Literatur

- Silva PJ, Ramos MJ. "Reaction mechanism of the vitamin K-dependent glutamate carboxylase: a computational study". *J Phys Chem B*, **111**:12883–7, November 2007. DOI:10.1021/jp0738208¹. PMID 17935315².

87.5 Weblinks

- KEGG: Biosynthesis of steroids - Homo sapiens (human)³

1 <https://dx.doi.org/10.1021/jp0738208>

2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17935315?dopt=Abstract>

3 <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa00100.html>

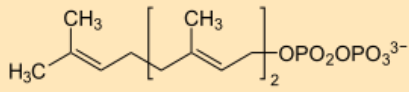

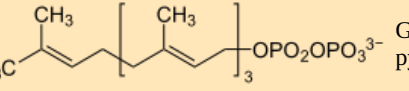

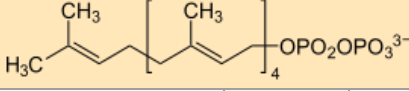

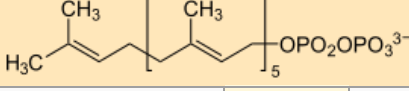

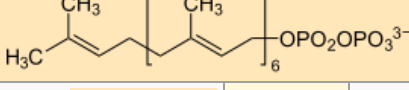

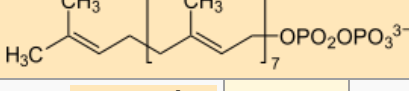

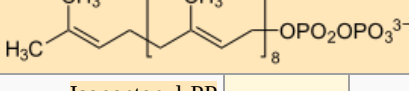

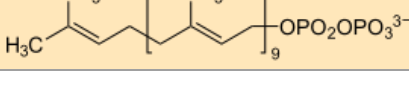
88 Ubichinon-Stoffwechsel

88.1 Allgemeines

Ubichinon ist am Elektronentransport in der Atmungskette beteiligt.

88.2 Biosynthese von Ubichinon (Coenzym Q)

88.2.1 Teil 1.: Verlängerung der Polyprenyl-Kette

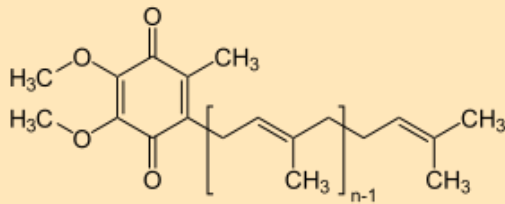

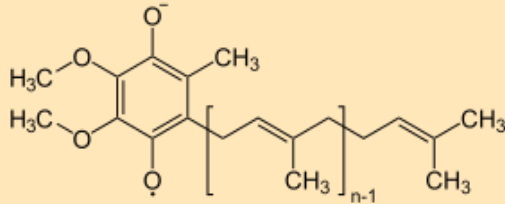

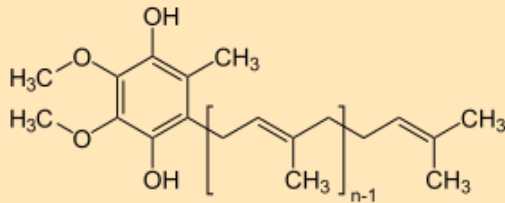
	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Farnesyl-pyrophosphat					
	Isopentenyl-PP PP _i			Farnesyltranstransferase	2.5.1.29	Tr	
		Geranylgeranyl-pyrophosphat					
	Isopentenyl-PP PP _i			?	2	Tr	
		Pentaprenyl-pyrophosphat					
	Isopentenyl-PP PP _i			Trans-Pentaprenyltranstransferase	2.5.1.33	Tr	
		Hexaprenyl-pyrophosphat					
	Isopentenyl-PP PP _i			Trans-Hexaprenyltranstransferase	2.5.1.30	Tr	
		Heptaprenyl-pyrophosphat					
	Isopentenyl-PP PP _i			Trans-Octaprenyltranstransferase	2.5.1.11	Tr	
		Octaprenyl-pyrophosphat					
	Isopentenyl-PP PP _i			Trans-Octaprenyltranstransferase	2.5.1.11	Tr	
		Nonaprenyl-pyrophosphat					
	Isopentenyl-PP PP _i			?	2.5.1.-	Tr	
		Decaprenyl-pyrophosphat					

88.2.2 Teil 2.: Verknüpfung mit 4-Hydroxybenzoat und Modifikation des Ring-Systems

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Polyprenylpyrophosphat					
		4-Hydroxybenzoat PP _i		Parahydroxybenzoat-Polyprenyltransferase Coq2	2.5.1.- (2.5.1.39)	Tr	
		3-Polyprenyl-4-hydroxybenzoat					
	(1/2 O ₂)? ?		?		2	Ox	
		3-Polyprenyl-4,5-dihydroxybenzoat					
	S-Adenosylmethionin S-Adenosylhomocystein			Hexaprenyldihydroxybenzoat-Methyltransferase Coq3	2.1.1.114	Tr	
		3-Polyprenyl-4-hydroxy-5-methoxybenzoat					
	? (CO ₂)?		?		2	?	
		2-Polyprenyl-6-methoxyphenol					
	O ₂ H ₂ O			Monoxygenase Coq6	1.14.13.-	Ox	
		2-Polyprenyl-6-methoxy-1,4-benzochinon					
	S-Adenosylmethionin S-Adenosylhomocystein			Methyltransferase Coq5	2.1.1.-	Tr	
		2-Polyprenyl-3-methyl-6-methoxy-1,4-benzochinon					
	O ₂ , NADPH/H ⁺ H ₂ O, NADP ⁺			Monoxygenase Coq7	1.14.13.-	Ox	
		2-Polyprenyl-3-methyl-5-hydroxy-6-methoxy-1,4-benzochinon					
	S-Adenosylmethionin S-Adenosylhomocystein			Hexaprenyldihydroxybenzoat-Methyltransferase Coq3	2.1.1.114	Tr	
		Ubichinon (Coenzym Q)					

Ubichinon (Coenzym Q, CoQ, Q) leitet sich - wie Vitamin K und Vitamin E - vom Farnesylpyrophosphat bzw. ganz allgemein von den Terpenen (Poly-Isoprenoide) ab. Deren Biosynthese ist im Kapitel Cholesterin-Biosynthese¹ beschrieben. Die Länge der Isoprenoid-Kette ist Spezies-abhängig. Der Mensch produziert hauptsächlich Ubichinon mit 10 Isopren-Einheiten, das sog. Q₁₀. Das Ubichinon aus der Nahrung besitzt 6 bis 10 Einheiten, wobei die Moleküle mit kürzerer Polyprenyl-Kette im Körper mit Isopren-Einheiten zum Q₁₀ aufgestockt werden.

88.3 Biologische Funktionen

	Subst.		Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		Ubichinon (Q)					
	e ⁻		e ⁻				Ox
		Ubisemichinon (Q [•])					
	e ⁻ , 2 H ⁺		e ⁻ , 2 H ⁺				Ox
		Ubihydrochinon, Ubichinol (QH ₂)					

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese

Ubichinon ist neben dem Cytochrom c das zweite mobile Elektronentransportmittel in der Atmungskette². Während Cytochrom c Elektronen vom Komplex III auf Komplex IV überträgt, leitet Q diese von den Dehydrogenase-Komplexen I und II auf Komplex III über.

Im Unterschied zum Cytochrom c müssen bei vollständiger Reduktion des Ubichinons zum Ubihydrochinon zwei Protonen zum Ladungsausgleich aufgenommen werden (dies entspricht formal, aber nicht mechanistisch einer Wasserstoffübertragung).

88.4 Weblinks

- KEGG: Ubiquinone biosynthesis - Homo sapiens (human)³

² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung

³ http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00130

89 Biopterin-Stoffwechsel

89.1 Allgemeines

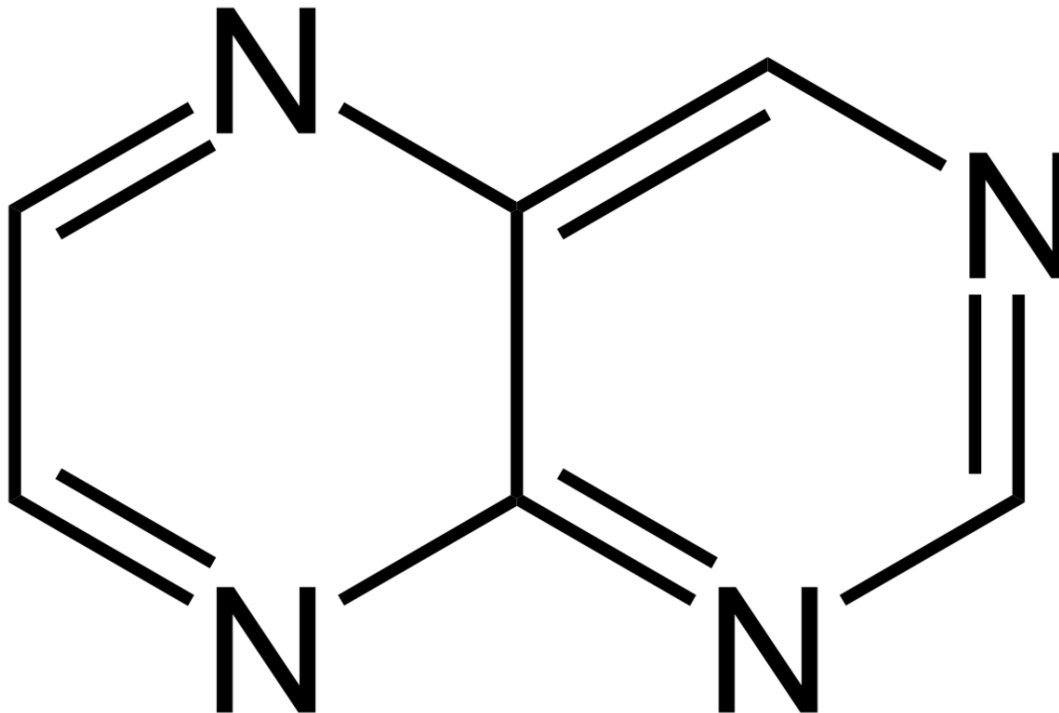


Abb. 1917 Pteridin, bestehend aus einem Pyrazin-Ring (rechts) und einem Pyrimidin-Ring (links).

Biopterin ist ein nicht-essentieller Co-Faktor. Das Molekül enthält wie die Folsäure¹ und das Flavin² ein stickstoffhaltiges Pteridin-Ringsystem. Alle drei werden aus dem Purin GTP gebildet, davon jedoch nur das Biopterin auch im Menschen.

Das Dihydrobiopterin/Tetrahydrobiopterin-System bildet neben dem NAD⁻³ und FAD-System⁴ ein weiteres wichtiges Redox-System. Eine besondere Rolle spielt es bei der Oxidation (Hydroxylierung) aromatischer Ringe, wobei es molekularen Sauerstoff verwendet.

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Folat-Stoffwechsel

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Riboflavin-Stoffwechsel

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Nicotinat-_und_Nicotinamid-Stoffwechsel

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Riboflavin-Stoffwechsel

Vorkommen:

- Biosynthese von Serotonin aus Tryptophan⁵
- Biosynthese von Tyrosin aus Phenylalanin⁶
- Biosynthese von L-DOPA aus Tyrosin⁷

Vom Biopterin-Syntheseweg zweigt auch die Bildung von Molybdopterin ab, einem Molybdän-bindenden Cofaktor.

5 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#
Biosynthese_von_Serotonin_aus_L-Tryptophan_und_Abbau](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Serotonin_aus_L-Tryptophan_und_Abbau)

6 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-
Stoffwechsel#Biosynthese_von_Tyrosin_aus_Phenylalanin](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Tyrosin_aus_Phenylalanin)

7 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#
Biosynthese_der_Katecholamine](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Biosynthese_der_Katecholamine)

89.2 Biosynthese von Biopterin aus GTP

Subst.	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
<p>Guanosin-5'-triphosphat (GTP)</p>					
H_2O		GTP-Cyclohydrolase	3.5.4.16	Hyd	HPABH4B DOPA-responsive Dystonie
<p>Formamidopyrimidin-nucleosid-triphosphat</p>					
H_2O Formiat		GTP-Cyclohydrolase	3.5.4.16	Hyd	HPABH4B DOPA-responsive Dystonie
<p>2,5-Diaminopyrimidin-nucleosid-triphosphat</p>					
		GTP-Cyclohydrolase	3.5.4.16	Hyd	HPABH4B DOPA-responsive Dystonie
<p>2,5-Diamino-6-(5-triphosphoryl-3',4'-trihydroxy-2'-oxopentyl)-amino-4-oxopyrimidin</p>					
H_2O		GTP-Cyclohydrolase	3.5.4.16	Hyd	HPABH4B DOPA-responsive Dystonie
<p>2-Amino-4-hydroxy-6-(erythro-1,2,3-trihydroxypropyl)-dihydropteridin-triphosphat</p>					
PPP_i	Mg	6-Pyruvoyltetrahydropterin-Synthase	4.2.3.12	Ly	HPABH4A
<p>6-Pyruvoyl-5,6,7,8-tetrahydropterin</p>					
NADPH/H^+ NADP^+		Sepiapterin-Reduktase	1.1.1.153	Ox	L-Dopa-responsive Dystonie
<p>6-Lactoyl-5,6,7,8-tetrahydropterin</p>					
NADPH/H^+ NADP^+		Sepiapterin-Reduktase	1.1.1.153	Ox	L-Dopa-responsive Dystonie
<p>5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin (BH4)</p>					
NAD(P)^+ $\text{NAD(P)H}/\text{H}^+$		6,7-Dihydropteridin-Reduktase	1.5.1.34	Ox	HPABH4C
<p>6,7-Dihydrobiopterin</p>					

89.3 Funktionsweise des Dihydrobiopterin/Tetrahydrobiopterin-Systems

	Subst.	0	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
		5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin (BH4)					
	O ₂ , Aromat Hydroxy-Aromat		Fe	Monoxygenase (Hydroxylase)	1.14.16.1 1.14.16.2 1.14.16.4	Ox	
		4a-Hydroxytetrahydrobiopterin					
	H ₂ O			4a-Hydroxytetrahydrobiopterin-Dehydratase	4.2.1.96	Ly	HPABH4D
		6,7-Dihydrobiopterin					
	NAD(P)H/H⁺ NAD(P)⁺		NAD(P)H/H⁺ NAD(P)⁺	6,7-Dihydropteridin-Reduktase	1.5.1.34	Ox	HPABH4C
		5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin (BH4)					

Die Hydroxylase überträgt vom molekularen Sauerstoff ein Sauerstoff-Atom auf den Aromaten und ein Sauerstoff-Atom auf BH₄, dass dadurch zum 4a-Hydroxytetrahydrobiopterin oxidiert wird. Dieses gibt den aufgenommenen Sauerstoff in Form von Wasser wieder ab. Der verlorene Wasserstoff wird durch die nachfolgende Reduktion wieder ersetzt.

89.4 Biosynthese von Molybdopterin

	Subst.	0	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
<p>Guanosin triphosphat (GTP)</p>							
<p>S-Adenosylmethionin, H₂O L-Methionin, Deoxyadenosin, PP_i</p>				MOCS1	?	Cyc	MoCo-Defizienz Typ A
<p>Precursor Z (cPMP)</p>							
<p>2 L-Cystein, Cu 2 L-Alanin, H⁺</p>				Molybdopterin-Synthase (MOCS2)	2.8.1.-	Tr	MoCo-Defizienz Typ B
<p>Molybdopterin-Cu</p>							
<p>Molybdat, ATP, H₂O Cu, AMP, PP_i</p>				Gephyrin	2.8.1.-	Tr	MoCo-Defizienz Typ C
<p>Molybdän-Cofaktor (desulfuriert)</p>							
<p>L-Cystein L-Alanin</p>				MOCOS	2.8.1.-	Tr	Xanthinurie II
<p>Molybdän-Cofaktor (sulfuriert)</p>							

Molybdopterin bindet mit seinen zwei Thio-Gruppen ein Molybdän⁸-Atom (mit zwei Sauerstoffatomen, also eigentlich MoO₂) und dient in dieser Form als Cofaktor der **Sulfit-Oxidase**⁹. Um die Enzyme **Xanthin-Oxidase** (XOD)¹⁰ und **Aldehyd-Oxidase**¹¹ zu aktivieren, wird noch ein weiterer Schritt, der Austausch eines der o.g. Sauerstoffatome gegen Schwefel benötigt. Es existieren also zwei verschiedene Molybdän-Cofaktoren im Menschen.

Der Molybdän-Cofaktor wird zu Urothion abgebaut.

89.5 Literatur

Tetrahydrobiopterin: PMID 10727395¹²

Molybdopterin: PMID 19675644¹³ PMID 19623604¹⁴ PMID 18092812¹⁵ PMID 17351249¹⁶
 PMID 16261263¹⁷ PMID 2522104¹⁸

89.6 Weblinks

- KEGG: Folate biosynthesis - Homo sapiens (human)¹⁹

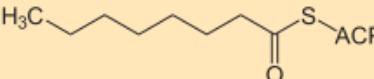

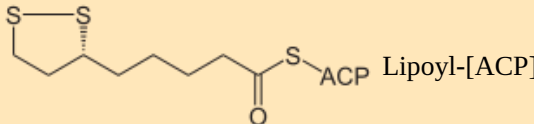

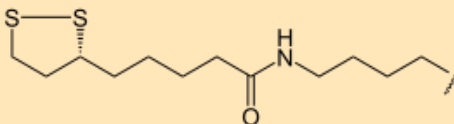
8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Molybd%C3%A4n
 9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Schwefel#Bindung_und_Weitergabe_von_Sulfat
 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Purine_werden_zu_Harns.C3.A4ure_abgebaut
 11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Serotonin_aus_L-Tryptophan_und_Abbau
 12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10727395?dopt=Abstract>
 13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19675644?dopt=Abstract>
 14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19623604?dopt=Abstract>
 15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18092812?dopt=Abstract>
 16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351249?dopt=Abstract>
 17 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16261263?dopt=Abstract>
 18 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2522104?dopt=Abstract>
 19 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00790

90 Liponsäure-Stoffwechsel

90.1 Allgemeines

Liponsäure ist als Cofaktor an der dehydrierenden Decarboxylierung von α -Ketosäuren und an der Spaltung von Glycin beteiligt.

90.2 Liponsäure wird unter Einbau von Schwefel aus der Fettsäure Oktanat gebildet

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
							
	2 S^0 , 2 SAM 2 L-Methionin, 2 5'-Deoxyadenosin			Lipoyl-Synthase	2.8.1.8	Tr	
							
	Apoprotein ACP			Lipoyl(octanoyl)- Transferase	2.3.1.181	Tr	
							

Alternativer Syntheseweg durch umgekehrte Reihenfolge:


91 Eisen

91.1 Allgemeines

Im Körper befinden sich etwa 3 bis 5 g Eisen, etwa 2/3 davon im Hämoglobin¹, wo es im Häm für die Sauerstoffbindung verantwortlich ist. Daneben findet sich Eisen in zahllosen Enzymen, von denen viele an Elektronenübertragungen (Redoxreaktionen) beteiligt sind.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4moglobin

91.2 Funktion

Eisen	
	
Eisenhaltiges Gestein.	
Basisdaten und Verweise	
Namen:	Eisen (Fe^{2+} , Fe^{3+})
Summenformel:	Fe
Molare Masse:	55,9349 g/mol
PubChem:	3325
KEGG:	C00023

Eisen-Schwefel-Zentren finden sich in:

- Aconitase - Citratzyklus²

² https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus

- Eisensensorisches Protein³
- NADH-Dehydrogenase - Atmungskette (Komplex I)⁴
- Succinat-Dehydrogenase - Atmungskette (Komplex II)⁵/Citratzyklus⁶
- Cytochrom-c-Reduktase - Atmungskette (Komplex III)⁷
- Xanthin-Oxidase (XOD) - Harnsäure-Abbau⁸

Eisen findet sich als Zentralion im **Häm**⁹. In dieser Form dient es folgenden Proteinen als Cofaktor:

- Hämoglobin¹⁰
- Myoglobin¹¹
- NAD(P)H-Oxidase - ROS-Bildung¹²
- Katalase - siehe unter Atmungskette¹³
- Succinat-Dehydrogenase - Atmungskette (Komplex II)¹⁴/Citratzyklus¹⁵
- Cytochrom-c-Reduktase - Atmungskette (Komplex III)¹⁶
- Cytochrom c - Atmungskette¹⁷
- Cytochrom-c-Oxidase - Atmungskette (Komplex IV)¹⁸
- Cytochrom-c-Peroxidase

-
- 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Eisensensorisches_Protein
- 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphylierung#Die_At_mungskette
- 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphylierung#Die_At_mungskette
- 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus
- 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphylierung#Die_At_mungskette
- 8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Purine_werden_zu_Harns.C3.A4ure_abgebaut
- 9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4m
- 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4moglobin
- 11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4moglobin#Strukturell_verwandte_Proteine
- 12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphylierung#Sauerstoff_-_Dr._Jekyll_und_Mr._Hyde
- 13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphylierung#Sauerstoff_-_Dr._Jekyll_und_Mr._Hyde
- 14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphylierung#Die_At_mungskette
- 15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus
- 16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphylierung#Die_At_mungskette
- 17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphylierung#Die_At_mungskette
- 18 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphylierung#Die_At_mungskette

- Cyclooxygenase (COX) - Arachidonsäure-Stoffwechsel¹⁹ (Hinweis: Eisen bzw. Häm wird weder bei KEGG²⁰ noch bei EC->PDB²¹ als Cofaktor genannt, aber z.B. bei PDB²².)
- Lactoperoxidase - Phenylalanin-Abbau²³
- Thyreoperoxidase - Schilddrüsenhormon-Synthese²⁴
- Aldehyd-Oxidase - Serotoninabbauweg²⁵
- Tryptophan-2,3-Dioxygenase - Tryptophan-Abbau²⁶
- Indolamin-2,3-Dioxygenase - Tryptophan-Abbau²⁷
- Sulfit-Oxidase - Schwefel-Stoffwechsel²⁸

19 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arachidons%C3%A4ure-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Prostaglandin_G2_und_H2

20 http://www.genome.ad.jp/dbget-bin/www_bget?enzyme+1.14.99.1

21 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.99.1

22 http://www.pdb.org/pdb/static.do?p=education_discussion/molecule_of_the_month/pdb17_2.html

23 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-Stoffwechsel#Abbau_zu_2-Phenylacetamid

24 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Triiodthyronin_und_L-Thyroxin

25 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Serotonin_aus_L-Tryptophan_und_Abbau

26 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Abbau_von_Tryptophan

27 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Abbau_von_Tryptophan

28 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Schwefel#Bindung_und>Weitergabe_von_Sulfat

In Form von **Häm-Thiolat** findet man das Häm als Cofaktor der Cytochrom P₄₅₀-Proteine (CYP), die für die Biotransformation Phase I²⁹ verantwortlich sind. Dazu gehören folgende Enzyme:

- Thromboxan-A-Synthase (CYP5A) - Biosynthese von TXA₂³⁰
- Unspezifische Monooxygenase (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E, CYP2F, CYP2J, CYP2S, CYP3A, CYP4B, CYP4X, CYP4Z, CYP19A) - Steroidhormon-Stoffwechsel³¹
- Prostacyclin-Synthase (CYP8A) - Biosynthese von Prostacyclin³²
- Sterol-14-Demethylase (CYP51A) - Cholesterin-Biosynthese³³
- Calcidiol-1-Monooxygenase (CYP27B) - Calcitriol-Bildung³⁴
- Cholesterol-7 α -Monooxygenase (CYP7A1) - Gallensäuren-Biosynthese³⁵
- Cholestanetriol-26-Monooxygenase (CYP27A) - Gallensäuren-Biosynthese³⁶
- Cholesterol-Monooxygenase (20-22-Desmolase, CYP11A) - Steroidhormon-Stoffwechsel³⁷
- Steroid-11 β -Monooxygenase (11 β -Hydroxylase, CYP11B) - Steroidhormon-Stoffwechsel³⁸
- Corticosteron-18-Monooxygenase (18-Hydroxylase, CYP11B) - Steroidhormon-Stoffwechsel³⁹
- Steroid-17 α -Monooxygenase (17 α -Hydroxylase, CYP17A) - Steroidhormon-Stoffwechsel⁴⁰
- Steroid-21-Monooxygenase (21-Hydroxylase, CYP21A) - Steroidhormon-Stoffwechsel⁴¹

Eisen findet sich auch als Cofaktor folgender Enzyme:

- Inositol-Oxygenase - Inositol-Abbau⁴²
- Alkohol-Dehydrogenase⁴³

- 29 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biotransformation#Redoxreaktionen
- 30 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arachidons%C3%A4ure-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Thromboxan_A2
- 31 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 32 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arachidons%C3%A4ure-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Prostacyclin_.28Prostaglandin_I2.29
- 33 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese#Ringschlu.C3.9F_und_Modifikation_der_Ringe_und_Seitenketten
- 34 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Vitamin-D-Stoffwechsel
- 35 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gallens%C3%A4uren-Stoffwechsel#Biosynthese_von_7.CE.B1-Hydroxycholest-4-en-3-on.2C_dem_Startpunkt_der_Gallens.C3.A4uren-Biosynthese
- 36 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gallens%C3%A4uren-Stoffwechsel
- 37 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 38 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 39 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 40 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 41 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 42 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Inositolphosphat-Stoffwechsel#Biosynthese_und_Abbau_von_Inositol
- 43 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alkohol-Dehydrogenase_\(NAD%2B\)](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alkohol-Dehydrogenase_(NAD%2B))

- Superoxiddismutase (SOD) - Entgiftung von Superoxiden⁴⁴
- Linoleoyl-CoA-Desaturase - Bildung von Arachidonsäure aus Linolsäure⁴⁵
- Delta(5)-Acyl-CoA-Desaturase - Bildung von Arachidonsäure aus Linolsäure⁴⁶
- Arachidonat-5-Lipoxygenase - Arachidonsäure-Stoffwechsel⁴⁷
- Ribonucleosid-diphosphat- Reduktase - Pyrimidin-Stoffwechsel⁴⁸
- Trimethyllysin-Dioxygenase - Carnitin-Bildung⁴⁹
- γ -Butyrobetain-Dioxygenase - Carnitin-Bildung⁵⁰
- Cystein-Dioxygenase - Taurin-Synthese⁵¹
- Phenylalanin-Hydroxylase⁵² - Bildung von Tyrosin aus Phenylalanin⁵³
- 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase - Tyrosin-⁵⁴ und Phenylalanin-Abbau⁵⁵
- Homogentisat-1,2-Dioxygenase - Tyrosin-Abbau⁵⁶
- Tyrosin-Hydroxylase - Katecholamin-Biosynthese⁵⁷
- Tryptophan-Hydroxylase - Serotonin- und Melatonin-Synthese⁵⁸
- 3-Hydroxyanthranilat-3,4-Dioxygenase - Tryptophan-Abbau⁵⁹
- Beta-Caroten-15,15'-Monooxygenase - Retinol-Stoffwechsel⁶⁰

91.3 Eisenstoffwechsel

Im Körper befinden sich etwa 3 bis 5 g Eisen, etwa 2/3 davon im Hämoglobin⁶¹.

Eisen wird im Darm von einem Transporter für divalente Kationen aufgenommen. Ascorbinsäure⁶² fördert die Bildung von Fe^{2+} aus Fe^{3+} und damit die Eisenresorption. Die Resorp-

- 44 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung#Sauerstoff_-_Dr._Jekyll_und_Mr._Hyde
- 45 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_unge%C3%A4tigter_Fetts%C3%A4uren#Bsp.:_Bildung_von_Arachidons.C3.A4ure_aus_Linols.C3.A4ure
- 46 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biosynthese_unge%C3%A4tigter_Fetts%C3%A4uren#Bsp.:_Bildung_von_Arachidons.C3.A4ure_aus_Linols.C3.A4ure
- 47 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arachidons%C3%A4ure-Stoffwechsel#Biosynthese_der_Leukotriene_A4_und_B4
- 48 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel
- 49 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Carnitin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Carnitin_aus_Lysin
- 50 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Carnitin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Carnitin_aus_Lysin
- 51 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Taurin-_und_Hypotaurin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Hypotaurin_aus_Cystein
- 52 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-Hydroxylase
- 53 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Tyrosin_aus_Phenylalanin
- 54 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Abbau_von_Tyrosin_zu_Acetoacetat_und_Fumarat
- 55 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-Stoffwechsel#Abbau_zu_Phenylenolpyruvat_bzw._2-Hydroxyphenylacetat
- 56 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Abbau_von_Tyrosin_zu_Acetoacetat_und_Fumarat
- 57 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Biosynthese_der_Katecholamine
- 58 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Serotonin_aus_L-Tryptophan_und_Abbau
- 59 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Abbau_von_Tryptophan
- 60 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Retinol-Stoffwechsel#Provitamin_A_.28.CE.B2-Caroten.29_und_Vitamin_A1_.28Retinol.29
- 61 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4moglobin
- 62 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Ascorbat-Stoffwechsel

tionsquote beträgt etwa 10 % und kann bei Eisenmangel erhöht werden. Der Tagesbedarf beträgt etwa 3 mg bei Männern und 5 mg bei Frauen (Regelblutung, Schwangerschaft und Stillzeit erhöhen den Bedarf).

Im Blutplasma wird Eisen an Transferrin gebunden transportiert („Transporteisen“). Ein Transferrin-Molekül kann 2 Eisenionen aufnehmen.

Gespeichert wird Eisen im Ferritin („Speichereisen“) im retikuloendothelialen System (RES) von Leber und Milz und im Knochenmark. Jedes Ferritin-Molekül besteht aus 24 identischen Proteinuntereinheiten, die eine Hohlkugel formen, welche bis über 4.000 Eisenionen speichern kann.

Der zelluläre Eisengehalt wird vom eisensensorischen Protein⁶³ reguliert.

An der Resorption des Eisens im Dünndarm sind viele weitere Proteine beteiligt, so z.B. Hepsidin, das die Eisenaufnahme hemmt.

91.4 Pathobiochemie

- Eisenmangelanämie - Unzureichenden Häm-Bildung. Labor: S-Transferrin erhöht, S-Transferrin-Sättigung und S-Ferritin vermindert.
- Siderose - Eisenüberladung und Ablagerung im Gewebe in Form des unlöslichen Hämosiderins. Z.B. als Transfusions siderose.
- Hämochromatose - Siderose durch Gendefekte, z.B. des HFE-Gens (OMIM⁶⁴)

91.5 Weblinks

- RCSB PDB: Ferritin and Transferrin⁶⁵

63 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Eisensensorisches_Protein

64 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=235200>

65 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=35>

92 Iodid

92.1 Vorkommen

Iodid



Iod-Kristall.

Basisdaten und Verweise

Namen: Iodid (I^-)

Summenformel: I

Molare Masse: 126,9045 g/mol

PubChem: [3975](#)

KEGG: [C00708](#)

Bestandteil der Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T3) und L-Thyroxin (T4)¹.

92.2 Pathobiochemie

- Iodmangel-Struma (endemische Struma)

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Triiodthyronin_.28T3.29_und_L-Thyroxin_.28T4.29

93 Zink

93.1 Vorkommen

Zink



Zink.

Basisdaten und Verweise

Namen: Zink (Zn^{2+})

Summenformel: Zn

Molare Masse: 63,9291 g/mol

PubChem: [3340](#)

KEGG: [C00038](#)

- Enzyme (Beispiele):
 - Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase¹
 - Pyruvat-Carboxylase²
 - Alkoholdehydrogenase (NAD⁺)³ / (NADP⁺)⁴
 - Cu,Zn-Superoxiddismutase - Entgiftet Superoxide⁵
 - Carboanhydrase⁶
 - Porphobilinogen-Synthase - Porphyrinbiosynthese⁷
 - LTA₄-Hydrolase - Biosynthese von LTB₄⁸
 - Methioninsynthase und Betain--Homocystein-S-Methyltransferase - Rückgewinnung von Methionin aus Homocystein⁹
 - L-Dopachrom-Isomerase - Melanin-Bildung¹⁰
 - Membran-Alanyl-Aminopeptidase - γ -Glutamyl-Zyklus¹¹
 - Alkalische Phosphatase (AP)
 - Carboxypeptidase - Pankreasenzym, katalysiert die hydrolytische Spaltung von Peptidbindungen
- DNA-bindende Proteine mit Zinkfinger-, Zinkcluster- oder Zinkdrehschleifenmotiven. Bsp.: Steroidhormonrezeptoren.
- Speicherform des Insulins (Zink-Insulin-Komplexe)

93.2 Pathobiochemie

- Zink-Mangel
- Acrodermatitis enteropathica (OMIM¹²)

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyruvat-Carboxylase

3 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alkohol-Dehydrogenase_\(NAD%2B\)](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alkohol-Dehydrogenase_(NAD%2B))

4 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alkohol-Dehydrogenase_\(NADP%2B\)](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Alkohol-Dehydrogenase_(NADP%2B))

5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung#Sauerstoff_-_Dr._Jekyll_und_Mr._Hyde

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Carboanhydrase

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Porphyrinbiosynthese

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arachidons%C3%A4ure-Stoffwechsel#Biosynthese_der_Leukotriene_A4_und_B4

9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel#R%C3%BCckgewinnung_von_Methionin_aus_Homocystein

10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Melanin

11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutathion-Stoffwechsel#Biosynthese_und_Abbau_von_Glutathion_.28GSH.29_-_der_.CE.B3-Glutamyl-Zyklus

12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=201100>

94 Kupfer

94.1 Vorkommen

Kupfer	
	
Kupfererz.	
Basisdaten und Verweise	
Namen:	Kupfer (Cu^2 , Cu^{2+})
Summenformel:	Cu
Molare Masse:	62,9296 g/mol
PubChem:	3370
KEGG:	C00070

- Cytochrom-c-Oxidase - Atmungskette (Komplex IV)¹
- Kupfer,Zink-Superoxiddismutase (Cu,Zn-SOD) - siehe unter Atmungskette²
- Tyrosinase - Tyrosin-Stoffwechsel³
- Dopamin- β -Hydroxylase - Tyrosin-Stoffwechsel⁴
- Diamino-Oxidase (DAO) - Tyrosin-⁵, Phenylalanin-⁶, Tryptophan-⁷ und Histidin-Stoffwechsel⁸.

94.2 Pathobiochemie

- **Frühkindliche Leberzirrhose** bei nicht-gestillten Kindern und hohem Kupfergehalt des Trinkwassers (Kupferleitungen, bes. bei saurem Wasser).
- **Morbus Wilson** (Kupferspeicherkrankheit, Bronzediabetes, hepatolentikuläre Degeneration) - Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Kardiomyopathie, neurologische Störungen.

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung#Die_Atemungskette

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung#Sauerstoff_-_Dr._Jekyll_und_Mr._Hyde

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel

5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tyrosin-Stoffwechsel

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-Stoffwechsel

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Histidin-Stoffwechsel

95 Selen

95.1 Vorkommen

Selen



Selen.

Basisdaten und Verweise

Namen: Selen (Se^{2-})

Summenformel: Se

Molare Masse: 79,9165 g/mol

PubChem: [4691](#)

KEGG: [C01529](#)

- Glutathion-Peroxidase - Wasserstoffsuperoxid-Elimination¹

95.2 Pathobiochemie

- Keshan-Krankheit (Selen-Mangel)

95.3 Literatur

PMID 476008² PMID 3920895³ PMID 1527993⁴ PMID 3117996⁵ PMID 8793816⁶ PMID 8846151⁷ PMID 3918205⁸ PMID 6401914⁹

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutathion-Stoffwechsel#Arbeitsweise_von_Glutathion_als_Reduktionsmittel
2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/476008?dopt=Abstract>
3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3920895?dopt=Abstract>
4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1527993?dopt=Abstract>
5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3117996?dopt=Abstract>
6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8793816?dopt=Abstract>
7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8846151?dopt=Abstract>
8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3918205?dopt=Abstract>
9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6401914?dopt=Abstract>

96 Mangan

96.1 Vorkommen

Mangan



Mangan.

Basisdaten und Verweise

Namen: Mangan (Mn^{2+})

Summenformel: Mn

Molare Masse: 54,9381 g/mol

PubChem: [3336](#)

KEGG: [C00034](#)

- Pyruvat-Carboxylase¹
- Isocitrat-Dehydrogenase - Citratzyklus²
- Superoxiddismutase (SOD) - Entgiftung von Superoxiden³
- Katalase - siehe unter Atmungskette⁴
- Phosphoethanolamin-/Phosphocholin-Phosphatase - Bildung von CDP-Cholin⁵
- 3-Isopentenylpyrophosphat-Isomerase - Cholesterinbiosyntheseweg⁶
- Squalen-Synthase - Cholesterinbiosyntheseweg⁷
- Arginase - Harnstoffzyklus⁸
- Galactosyltransferase I - Proteoglykan-Synthese⁹
- Galactosyltransferase II - Proteoglykan-Synthese¹⁰
- Glucuronosyltransferase I - Proteoglykan-Synthese¹¹

-
- 1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyruvat-Carboxylase
- 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus
- 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung#Sauerstoff_-_Dr._Jekyll_und_Mr._Hyde
- 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung#Sauerstoff_-_Dr._Jekyll_und_Mr._Hyde
- 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Phosphocholin_und_CDP-Cholin
- 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese#Biosynthese_von_.E2.80.9Eaktivem_Isopren.E2.80.9C_aus_Acetyl-CoA
- 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese#Terpenoid-Biosynthese
- 8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Harnstoffzyklus#Der_Harnstoffzyklus
- 9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Chondroitinsulfat-Stoffwechsel
- 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Chondroitinsulfat-Stoffwechsel
- 11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Chondroitinsulfat-Stoffwechsel

97 Kobalt

97.1 Vorkommen

Kobalt	
	
Kobalt.	
Basisdaten und Verweise	
Namen:	Kobalt, Cobalt (Co^{2+})
Summenformel:	Co
Molare Masse:	58,9332 g/mol
PubChem:	3475
KEGG:	C00175

- Cobalamin (Vitamin B12)¹
- Phosphoethanolamin-/Phosphocholin-Phosphatase - Bildung von CDP-Cholin²

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cobalamin-Stoffwechsel
2 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholin-Stoffwechsel#
Biosynthese_von_Phosphocholin_und_CDP-Cholin](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Phosphocholin_und_CDP-Cholin)

98 Molybdän

Molybdän wird als Molybdat aufgenommen und ausschließlich bei der Biosynthese der zwei Molybdän-Kofaktoren in Molybdopterin eingebaut¹.

¹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biopterin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Molybdopterin

98.1 Vorkommen

Molybdän



Molybdän.

Basisdaten und Verweise

Namen:	Molybdän
Summenformel:	Mo
Molare Masse:	97,9054 g/mol
PubChem:	3450
KEGG:	C00150

- Aldehyd-Oxidase - Serotonin-Abbauweg²
- Xanthin-Oxidase (XOD) - Purin-Abbau³
- Sulfit-Oxidase - Bildung von PAPS⁴

98.2 Literatur

PMID 16813464⁵ PMID 8302261⁶

-
- 2 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#
Biosynthese_von_Serotonin_aus_L-Tryptophan_und_Abbau](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Tryptophan-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Serotonin_aus_L-Tryptophan_und_Abbau)
 - 3 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#
Purine_werden_zu_Harns.C3.A4ure_abgebaut](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Purine_werden_zu_Harns.C3.A4ure_abgebaut)
 - 4 [https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Schwefel#Bindung_und_
Weitergabe_von_Sulfat](https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Schwefel#Bindung_und_Weitergabe_von_Sulfat)
 - 5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813464?dopt=Abstract>
 - 6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8302261?dopt=Abstract>

99 Magnesium

99.1 Allgemeines

Magnesium ist Cofaktor verschiedener Enzyme. Am Muskel wirkt es als physiologischer Kalziumantagonist.

99.2 Vorkommen

Magnesium



Magnesium, Metallbarren.

Basisdaten und Verweise

Namen: Magnesium (Mg^{2+})

Summenformel: Mg

Molare Masse: 23,985 g/mol

PubChem: [3599](#)

KEGG: [C00305](#)

- Enolase¹
- Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat-3-Phosphatase - Inositolphosphat-Stoffwechsel²
- Isocitrat-Dehydrogenase - Citratzyklus³
- α -Galactosidase - Sphingolipid-Stoffwechsel⁴
- 3-Isopentenyl-pyrophosphat-Isomerase - Cholesterinbiosyntheseweg⁵
- Squalen-Synthase - Cholesterinbiosyntheseweg⁶
- Cholat--CoA-Ligase - Gallensäuren-Stoffwechsel⁷
- Phosphoethanolamin-/Phosphocholin-Phosphatase - Bildung von CDP-Cholin⁸
- 6-Pyruvoyltetrahydropterin-Synthase - Biopterin-Biosynthese⁹

-
- 1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Enolase
https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Inositolphosphat-Stoffwechsel#Biosynthese_von_1-Phosphatidyl-D-myo-Inositol-4.2C5-bisphosphat_.28PI.284.2C5.29P2.29
- 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus
- 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Sphingolipid-Stoffwechsel#Cerebroside_und_Derivate:_Galactosylceramide
- 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese#Biosynthese_von_.E2.80.9Eaktivem_Isopren_.E2.80.9C_aus_Acetyl-CoA
- 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese#Terpenoid-Biosynthese
- 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gallens%C3%A4uren-Stoffwechsel
- 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Phosphocholin_und_CDP-Cholin
- 8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biopterin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Biopterin_aus_GTP
- 9

100 Kalzium

Kalzium



Kalzium.

Basisdaten und Verweise

Namen: Kalzium, Calcium (Ca^{2+})

Summenformel: Ca

Molare Masse: 39.9626 g/mol

PubChem: [3376](#)

KEGG: [C00076](#)

100.1 Allgemeines

Kalzium dient als Bausubstanz von Knochen und Zähnen, als intrazellulärer Botenstoff, als Coaktivator der Blutgerinnung und als Cofaktor verschiedener Enzyme.

100.2 Vorkommen und biologische Funktionen

- Bausubstanz der Knochen und Zähne in Form von Calciumhydroxylapatit ($[\text{Ca}_5\text{OH}(\text{PO}_4)_3]$)
- Second messenger - z.B. bei der Muskelkontraktion oder in anderen Zellen im Rahmen der IP₃-Kaskade
- Coaktivator der Blutgerinnung
- Als Cofaktor von Enzymen:
 - NAD(P)H-Oxidase - ROS-Bildung¹
 - Apyrase - Pyrimidin-² und Purin-Stoffwechsel³
 - Phospholipase A₂ - Phosphoglycerid-⁴ und Arachidonsäure-Stoffwechsel⁵
 - Inositol-trisphosphat-3-Kinase - Inositolphosphat-Stoffwechsel⁶
 - 3-Isopentenyl-pyrophosphat-Isomerase - Cholesterinbiosynthese⁷

100.3 Kalzium-Stoffwechsel

Im Körper befinden sich etwa 1 kg Kalzium, 99 % davon im Knochen. Das Skelett dient als inneres Stützsystem des Körpers, aber auch als Kalziumspeicher, um den Blutkalziumspiegel konstant zu halten. Der Tagesbedarf eines Erwachsenen beträgt etwa 1 g. Der Kalzium-Stoffwechsel wird von den folgenden Hormonen kontrolliert:

Anhebung der S-Kalzium-Spiegels durch

- **Parathormon** (PTH, aus der Nebenschilddrüse)
 - -> Aktiviert (indirekt) die Osteoklasten und hemmt die Osteoblasten.
 - -> Fördert in der Niere die Calcium- und hemmt die Phosphat-Rückresorption.
 - -> Fördert die Calcitriol-Bildung in der Niere.
- **Prolactin** (aus der Adenohypophyse)
 - -> Fördert die Calcitriol-Bildung in der Niere.
- **Vitamin D-Hormon**⁸ (Calcitriol, 1,25-Dihydroxycholecalciferol, 1,25-(OH)₂-D₃)
 - -> Fördert direkt den Knochenabbau.

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung#Sauerstoff_-_Dr._Jekyll_und_Mr._Hyde

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Pyrimidin-Stoffwechsel

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phosphoglycerid-Stoffwechsel

5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arachidons%C3%A4ure-Stoffwechsel

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Inositolphosphat-Stoffwechsel

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Vitamin-D-Stoffwechsel

- -> Fördert die intestinale Kalzium-Aufnahme, geringer auch die Phosphat-Aufnahme. Dadurch indirekt Förderung des Knochenaufbaus.
- -> Fördert die Kalzium- und Phosphat-Rückresorption in der Niere. Dadurch indirekt Förderung des Knochenaufbaus.

Senkung des S-Kalzium-Spiegels durch

- **Calcitonin** (aus den C-Zellen der Schilddrüse) - Gegenspieler des Parathormons
 - -> Hemmt die Osteoklasten.
 - -> Hemmt die Kalzium-Aufnahme im Darm.
 - -> Hemmt die Kalzium- und Phosphat-Aufnahme in der Niere.

100.4 Pathiobiochemie

Hypokalzämie

- Hypoparathyreoidismus z.B. bei Strumektomie, wenn unbeabsichtigt alle Nebenschilddrüsen entfernt wurden.
- Kalziummangel (Vitamin-D-Mangel)

Klinik: Hypokalzämische Tetanie durch erhöhte neuromuskuläre Erregbarkeit - Parästhesien und Pfötchenstellung der Hände, Chvostek-Zeichen (Beklopfen des Nervus facialis vor dem Ohr -> Zuckungen im Gesicht).

Hyperventilationstetanie

- Hyperventilation (z.B. bei Aufregung) -> Vermehrte Abatmung von CO_2 ⁹ -> metabolische Alkalose -> H^+ -Ionen lösen sich von den negativ geladenen Gruppen (z.B. Carboxylgruppen) der Serumproteine und des Hämoglobin ab -> Ca^{2+} -Ionen lagern sich stattdessen dort an -> Abnahme des ionisierten Anteils des S-Kalziums -> Funktionelle Hypokalzämie.

Klinik: wie oben.

Knochenerkrankungen:

- Verminderung der Knochenmineralisierung bei normaler oder vermehrter Interzellularsubstanz
 - Rachitis - Kindlicher Vitamin-D-Mangel/Lichtmangel
 - Osteomalazie - Erwachsener Vitamin-D-Mangel/Lichtmangel, Kalziummangel
- Verminderung der Knochenmineralisierung und der Interzellularsubstanz
 - Osteopenie, Osteoporose - Vitamin-D-Mangel/Lichtmangel, Kalziummangel, Alter, hormonelle Faktoren (Glucokortikoide fördern den Knochenabbau, Östrogene fördern den Knochenaufbau)

Hyperkalziämie bei:

- Hyperparathyreoidismus (HPT)
- Malignome (Osteolysen, Sekretion von parathormone-related peptide)
- Immobilisation (Knochenresorption)

⁹ https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathiobiochemie:_HC03-

- Sarkoidose (Calcitriol-Bildung durch aktivierte Makrophagen)
- Familiäre hyperkalziurische Hyperkalziämie (OMIM¹⁰)
- Renal-tubuläre Azidose Typ I (OMIM¹¹)

Klinik: „Stein-, Bein- und Magen-Pein“ (s.u.)

Hyperparathyreoidismus (HPT, Überfunktion der Nebenschilddrüse):

- **Primärer HPT:** NSD-Adenome, NSD-Karzinom -> PTH-Anstieg -> Hyperkalziämie, Hypophosphatämie, erhöhte alkalische Phosphatase.
- **Sekundärer HPT:** Chron. Niereninsuffizienz, Malabsorption -> Calcitriol-Mangel -> Kalzium-Defizit -> PTH-Anstieg, NSD-Hyperplasie -> Hypo- oder Normokalziämie, Hyper- oder Normophosphatämie, alkalische Phosphatase im Serum erhöht.
- **Tertiärer HPT:** Fixierter sekundärer HPT durch zunehmende Autonomie des hyperplastischen NSD-Gewebes -> Hyperkalziämie, Hypophosphatämie, erhöhte alkalische Phosphatase.
- **Pseudohyperparathyreoidismus:** Sekretion von parathormone-related peptide durch Malignome -> Hyperkalziämie, Hypophosphatämie, erhöhte alkalische Phosphatase.


Klinik: Beim prim. und tert. HPT „Stein-, Bein- und Magen-Pein“: Hyperkalziämie, Osteoporose, Akroosteolysen, Knochenschmerzen, Polyurie, Nierensteine (Hyperkalziurie), Weichteilverkalkungen, Gastritis, Pankreatitis, Obstipation, psychiatrische Symptome (Adynamie, Depression), HRST. Beim sek. HPT dominieren die Symptome der Grunderkrankung.

10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=145980>

11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=179800>

101 Schwefel

101.1 Allgemeines

Schwefel	
	
Schwefel.	
Basisdaten und Verweise	
Namen:	Schwefel (S)
Summenformel:	S
Molare Masse:	31,9721 g/mol
PubChem:	3387
KEGG:	C00087

Schwefel ist ein Bestandteil der Aminosäuren Methionin¹ und Cystein² und der Cofaktoren Thiamin (Vitamin B1)³, Biotin⁴, Liponsäure⁵ und Molybdän-Cofaktor⁶.





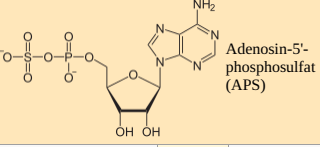


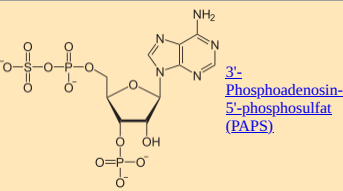





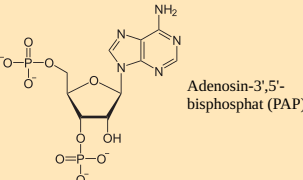
Eisen⁷-Schwefel-Zentren finden sich in folgenden Enzymen:

- Aconitase - Citratzyklus⁸
- Eisensensorisches Protein⁹
- NADH-Dehydrogenase - Atmungskette (Komplex I)¹⁰
- Succinat-Dehydrogenase - Atmungskette (Komplex II)¹¹/Citratzyklus¹²
- Cytochrom-c-Reduktase - Atmungskette (Komplex III)¹³
- Xanthin-Oxidase (XOD) - Harnsäure-Abbau¹⁴

In Form von Sulfat wird Schwefel insbesondere in Proteoglycane (Glycosaminoglycane) eingebaut. Sulfat wird außerdem in der Leber an lipophile Substanzen geheftet, die ausgeschieden werden sollen (Biotransformation Phase II¹⁵).

-
- 1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Methionin-Stoffwechsel
 - 2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cystein-Stoffwechsel
 - 3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Thiamin-Stoffwechsel
 - 4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biotin-Stoffwechsel
 - 5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Lipons%C3%A4ure-Stoffwechsel
 - 6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biopterin-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Molybdopterin
 - 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Eisen
 - 8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus
 - 9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Eisensensorisches_Protein
 - 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung#Die_Atमungskette
 - 11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung#Die_Atमungskette
 - 12 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Citratzyklus#Einschleusung_und_Abbau_von_Acetyl-CoA_im_Citratzyklus
 - 13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Oxidative_Phosphorylierung#Die_Atमungskette
 - 14 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Purin-Stoffwechsel#Purine_werden_zu_Harns.C3.A4ure_abgebaut
 - 15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biotransformation#Sulfatierung

101.2 Bindung und Weitergabe von Sulfat

	Subst.	()	Co.	Enzym	EC	EG	Erkr.
	 Sulfit						
	O_2, H_2O H_2O_2		Häm. Mo	Sulfit-Oxidase	1.8.3.1	Ox	Sulfozysteinurie
	 Sulfat						
	ATP PP_i			Sulfat-Adenylyltransferase	2.7.7.4	Tr	Spondyloepimetaphyseal dysplasia, Pakistani type (SEMD)
	 Adenosin-5-phosphosulfat (APS)						
		 P_i H_2O		PAPS-3'(2')-Phosphohydrolase	3.1.3.7	Hyd	
	ATP ADP	oder 	ATP ADP	oder APS-Kinase	2.7.1.25	Tr	Spondyloepimetaphyseal dysplasia, Pakistani type (SEMD)
	 3'-Phosphoadenosin-5-phosphosulfat (PAPS)						
	Phenol Aryl-Sulfat			Aryl-Sulfotransferase	2.8.2.1	Tr	
	Alkohol Alkyl-Sulfat	oder 		oder Alkohol-Sulfotransferase	2.8.2.2	Tr	
	Estron Estron-3-Sulfat	oder 		oder Estron-Sulfotransferase	2.8.2.4	Tr	
	Chondroitin Chondroitin-4-sulfat	oder 		oder Chondroitin- 4-Sulfotransferase	2.8.2.5	Tr	
	H_2O Sulfat	oder 		oder Nukleotid-Diphosphatase	3.6.1.9	Hyd	IIAC , ARHR2 , OPLL
	 Adenosin-3',5'-bisphosphat (PAP)						

101.3 PAPS dient als Sulfatgruppen-Lieferant

PAPS¹⁶ wird als „aktiviertes Sulfat“ für Sulfatierungen benötigt, z.B. im Keratansulfat¹⁷, Chondroitinsulfat¹⁸ und im Heparansulfat-Stoffwechsel¹⁹ und in der Biotransformation Phase II (Sulfatierung von OH-Gruppen)²⁰.

101.4 Literatur

PMID 398760²¹

101.5 Weblinks

- KEGG: Sulfur metabolism - Homo sapiens (human)²²

16 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_3%27-Phosphoadenylylsulfat

17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Keratansulfat-Stoffwechsel

18 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Chondroitinsulfat-Stoffwechsel

19 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Heparansulfat-Stoffwechsel

20 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Biotransformation#Sulfatierung

21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/398760?dopt=Abstract>

22 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_pathway?org_name=hsa&mapno=00920

102 Biotransformation

102.1 Allgemeines

Die Biotransformation von körpereigenen und körperfremden Stoffen findet bevorzugt im **glatten endoplasmatischen Retikulum der Darmmucosa- und Leberzellen** statt. Dabei werden vor allem lipophile Substanzen umgesetzt. Ziel ist die Erhöhung der Wasserlöslichkeit, so dass die Stoffe leichter über die Galle oder den Urin ausgeschieden werden können. Das System dient auch der Bildung wichtiger Metabolite, wie z.B. verschiedener Steroidhormone und Vitamin D-Hormon.

102.2 Phase I (Umwandlungsreaktionen)

Einfügung oder Veränderung funktioneller Gruppen.

102.2.1 Hydrolytische Spaltung

102.2.2 Methylierung

102.2.3 Redoxreaktionen

Am wichtigsten sind Oxidationsvorgänge (z.B. Hydroxylierungen), die v.a. von Cytochrom-P₄₅₀-abhängigen Enzymen (CYP) realisiert werden. Das Häm¹-Thiolat-haltige Cytochrom-P₄₅₀ dient dabei den Monooxygenasen (Hydroxylasen) als Elektronenüberträger.

Enzyme (Beispiele):

- CYP1A1
 - Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1²) - Steroidhormon-Stoffwechsel³
- CYP1A2
 - Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1⁴) - Steroidhormon-Stoffwechsel⁵
- CYP1B1

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4m
2 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
4 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel

- Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1⁶) - Steroidhormon-Stoffwechsel⁷
- CYP2A
 - Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1⁸) - Steroidhormon-Stoffwechsel⁹
- CYP2B
 - Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1¹⁰) - Steroidhormon-Stoffwechsel¹¹
- CYP2C
 - Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1¹²) - Steroidhormon-Stoffwechsel¹³
- CYP2D
 - Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1¹⁴) - Steroidhormon-Stoffwechsel¹⁵
- CYP2E
 - Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1¹⁶) - Steroidhormon-Stoffwechsel¹⁷
- CYP2F
 - Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1¹⁸) - Steroidhormon-Stoffwechsel¹⁹
- CYP2J
 - Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1²⁰) - Steroidhormon-Stoffwechsel²¹
- CYP2S
 - Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1²²) - Steroidhormon-Stoffwechsel²³
- CYP3A

6 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
 8 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
 9 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
 10 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
 11 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
 12 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
 13 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
 14 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
 15 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
 16 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
 17 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
 18 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
 19 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
 20 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
 21 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
 22 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
 23 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel

- Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1²⁴) - Steroidhormon-Stoffwechsel²⁵
- CYP4B
 - Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1²⁶) - Steroidhormon-Stoffwechsel²⁷
- CYP4X
 - Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1²⁸) - Steroidhormon-Stoffwechsel²⁹
- CYP4Z
 - Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1³⁰) - Steroidhormon-Stoffwechsel³¹
- CYP5A
 - Thromboxan-A-Synthase (EC 5.3.99.5³²) - Biosynthese von TXA₂³³
- CYP7A1
 - Cholesterol-7 α -Monooxygenase (EC 1.14.13.17³⁴) - Gallensäuren-Biosynthese³⁵
- CYP8A
 - Prostacyclin-Synthase (EC 5.3.99.4³⁶) - Biosynthese von Prostacyclin³⁷
- CYP11A
 - Cholesterol-Monooxygenase (20-22-Desmolase) (EC 1.14.15.6³⁸) - Steroidhormon-Stoffwechsel³⁹
- CYP11B
 - Steroid-11 β -Monooxygenase (11 β -Hydroxylase) (EC 1.14.15.4⁴⁰) - Steroidhormon-Stoffwechsel⁴¹

-
- 24 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
- 25 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 26 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
- 27 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 28 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
- 29 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 30 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
- 31 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 32 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=5.3.99.5
- 33 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arachidons%C3%A4ure-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Thromboxan_A2
- 34 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.13.17
- 35 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gallens%C3%A4uren-Stoffwechsel#Biosynthese_von_7.CE.B1-Hydroxycholest-4-en-3-on.2C_dem_Startpunkt_der_Gallens.C3.A4uren-Biosynthese
- 36 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=5.3.99.4
- 37 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Arachidons%C3%A4ure-Stoffwechsel#Biosynthese_von_Prostacyclin_.28Prostaglandin_I2.29
- 38 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.15.6
- 39 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 40 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.15.4
- 41 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel

- Corticosteron-18-Monooxygenase (18-Hydroxylase) (EC 1.14.15.5⁴²) - Steroidhormon-Stoffwechsel⁴³
- CYP17A
 - Steroid-17 α -Monooxygenase (17 α -Hydroxylase) (EC 1.14.99.9⁴⁴) - Steroidhormon-Stoffwechsel⁴⁵
- CYP19A
 - Unspezifische Monooxygenase (EC 1.14.14.1⁴⁶) - Steroidhormon-Stoffwechsel⁴⁷
- CYP21A
 - Steroid-21-Monooxygenase (21-Hydroxylase) (EC 1.14.99.10⁴⁸) - Steroidhormon-Stoffwechsel⁴⁹
- CYP24A
 - 25-Hydroxyvitamin-D3-24-Hydroxylase
- CYP27A
 - Cholestanetriol-26-Monooxygenase (EC 1.14.13.15⁵⁰) - Gallensäuren-Biosynthese⁵¹
- CYP27B
 - Calcidiol-1-Monooxygenase (EC 1.14.13.13⁵²) - Calcitriol-Bildung⁵³
- CYP51A
 - Sterol-14-Demethylase (EC 1.14.13.70⁵⁴) - Cholesterin-Biosynthese⁵⁵

102.3 Phase II (Konjugationsreaktionen)

Kopplung an hydrophile Moleküle.

-
- 42 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.15.5
- 43 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 44 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.99.9
- 45 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 46 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.14.1
- 47 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 48 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.99.10
- 49 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Steroidhormon-Stoffwechsel
- 50 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.13.15
- 51 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Gallens%C3%A4uren-Stoffwechsel
- 52 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.13.13
- 53 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Vitamin-D-Stoffwechsel
- 54 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=1.14.13.70
- 55 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cholesterinbiosynthese#Ringschlu.C3.9F_und_Modifikation_der_Ringe_und_Seitenketten

102.3.1 Glucuronidierung

Konjugation mit Glucuronat⁵⁶ - Glucuronidierung von OH- und NH₂-Gruppen mit Hilfe von UDP-D-Glucuronat.

Enzyme:

- Glucuronosyltransferase (EC 2.4.1.17⁵⁷)

102.3.2 Sulfatierung

Konjugation mit Sulfat⁵⁸ - Sulfatierung von OH-Gruppen mit Hilfe von 3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat (PAPS)⁵⁹.

Enzyme:

- Aryl-Sulfotransferase (EC 2.8.2.1⁶⁰)
- Alkohol-Sulfotransferase (EC 2.8.2.2⁶¹)
- Estron-Sulfotransferase (EC 2.8.2.4⁶²)

102.3.3 Acetylierung

Konjugation mit Acetat - Acetylierung von NH₂-Gruppen.

102.3.4 Amidierung

Konjugation mit Aminosäuren.

102.3.5 Glutathionylierung

Konjugation mit Glutathion⁶³ und Bildung von Mercapturaten.

- Metabolite - z.B. Östrogene, Melanin, Prostaglandine, Leukotriene
- Xenobiotika - z.B. Bromobenzen, Acetaminophen

Enzyme:

- Glutathion-S-Transferase (2.5.1.18⁶⁴)

56 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Urons%C3%A4uren-Stoffwechsel#Synthese_und_.C3.9Cbertragung_von_Glucuronat

57 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=2.4.1.17

58 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Schwefel#Bindung_und_Weitergabe_von_Sulfat

59 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_3%27-Phosphoadenylylsulfat

60 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=2.8.2.1

61 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=2.8.2.2

62 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=2.8.2.4

63 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glutathion-Stoffwechsel

64 http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=2.5.1.18

102.4 Pathobiochemie

- **Giftung** - Manche an sich u.U. harmlose Fremdstoffe werden erst durch die Biotransformation zu giftigen z.T. krebserregenden Substanzen umgesetzt.
- **Lebererkrankungen** - Bei Lebererkrankungen wie der Leberzirrhose kann es durch Reduktion der Biotransformationskapazität zu hormonellen Störungen kommen, z.B. zur Gynäkomastie durch Steroidhormon-Akkumulation und verstärkte Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen im Fettgewebe.

102.5 Pharmakologie

Viele (bes. lipophile) Arzneistoffe werden nach der Resorption aus dem Verdauungstrakt bereits bei der ersten Leberpassage mehr oder weniger stark abgebaut, so dass ein Teil nicht mehr am Zielort ankommen kann. Dieser **First-Pass-Effekt** muss bei der Dosierung berücksichtigt werden.

Die Induktion und Hemmung der Enzyme oder die Konkurrenz am Enzym ist für zahlreiche **pharmakologische Wechselwirkungen** zwischen Medikamenten, manchen Nahrungsmitteln (Grapefruitsaft) und Alkohol verantwortlich. Die individuelle Enzymausstattung jedes Menschen kann weiterhin zu **Dosierungsproblemen** führen, da die Medikamente unterschiedlich schnell verstoffwechselt werden.

102.6 Weblinks

- KEGG: Cytochrome P450⁶⁵
- KEGG: Xenobiotics Biodegradation and Metabolism⁶⁶
- Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007)⁶⁷
- RCSB PDB: Cytochrome p450⁶⁸
- RCSB PDB: Sulfotransferases⁶⁹

65 http://www.genome.jp/dbget-bin/get_htext?ko00199.keg+-p+/kegg/brite/ko+-f+F+C

66 <http://www.genome.jp/kegg/pathway.html#xenobiotics>

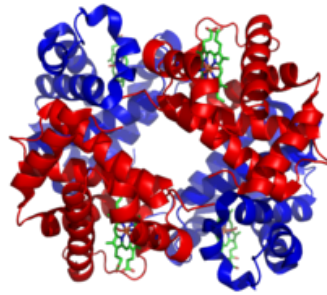
67 <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

68 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=82>

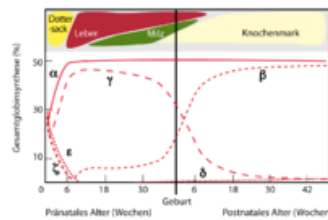
69 <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=116>

103 Hämoglobin

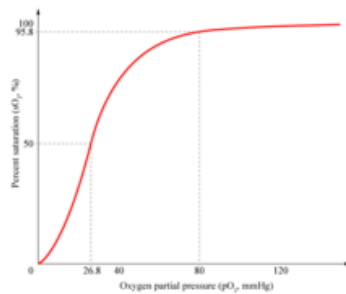
103.1 Allgemeines



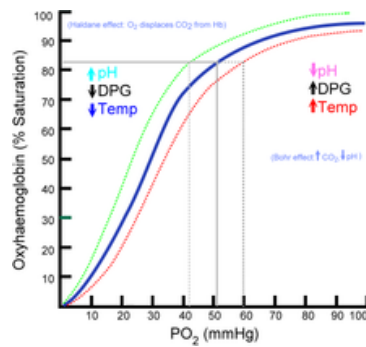
Das Hb-Molekül.



Ort der Hämatopoese und Art der gebildeten Hb-Ketten abhängig vom Entwicklungsalter.



Die Sauerstoffsättigungskurve.



Idem.

Der rote Blutfarbstoff Hämoglobin (Hb) ist für den Sauerstofftransport von der Lunge in die Peripherie verantwortlich. Das Hämoglobin befindet sich in den Erythrozyten (MCH: ca. 27 - 34 pg Hämoglobin pro Erythrozyt) und bildet etwa 1/3 der Masse der Erythrozyten (MCHC: 320 - 360 g/l). Im Vollblut bildet Hämoglobin die Hauptmasse an Protein (Hb: 14 - 18 g/dl, im Vergleich dazu das Serumprotein: 6,5 - 8,5 g/dl).

103.2 Aufbau

Das Hämoglobin-Molekül ist ein **Tetramer** aus 4 Untereinheiten. Jede Untereinheit besteht aus einem Häm¹ und einem Protein-Anteil, der Globinkette. Die Globinkettengene (α , β , γ , δ , ϵ , ζ) werden abhängig vom Entwicklungsstadium exprimiert. Die in utero vorherrschenden Hämoglobine besitzen eine höhere Sauerstoffaffinität, um den Sauerstofftransfer vom mütterlichen ins kindliche Blut an der Plazentarschranke zu unterstützen.

103.2.1 HB-Typen nach Art der Globin-Kette

- HbA₁ ($\alpha_2\beta_2$) - 97 % des Hb beim Gesunden
- HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) - 2,5 % des Hb beim Gesunden
- HbF ($\alpha_2\gamma_2$) - Fetales Hämoglobin
- Gower 1 ($\xi_2\epsilon_2$) - Embryonales Hämoglobin
- Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$) - Embryonales Hämoglobin
- Hämoglobin Portland ($\xi_2\gamma_2$) - Embryonales Hämoglobin

103.3 Funktionen

- **Sauerstofftransport.** 1 g Hb bindet in vivo maximal 1,34 ml O₂ (Hüfner-Zahl). Umgerechnet in mmol heißt das: 1 mmol Tetramer (64,5 g) bindet maximal 86,34 ml O₂.
- **Säure-Puffer** durch Bindung von H⁺ v.a. im Kapillarbett. Protonen werden bei der Umwandlung von CO₂² in HCO₃⁻³ durch die Carboanhydrase⁴ frei. Im Lungengefäßbett erfolgt die Rückreaktion und Abgabe von Kohlendioxid zur Abatmung.
- **Bindung von CO₂** über Carbaminbindungen und Transport Richtung Lunge (etwa 20 % des CO₂). Desoxygeniertes Hb bindet CO₂ besser als oxygeniertes Hb.

103.4 Kooperativität und Sauerstoffbindungskurve

Normalerweise würde man beim Hämoglobin wie bei vielen Enzymen eine hyperbolische Substrat-Bindungskurve erwarten. Real bietet sich jedoch ein sigmoider Verlauf. Dies erklärt sich aus der **Kooperativität** der vier Untereinheiten. Bindet das Häm einer Untereinheit

1 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_H%C3%A4m

2 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_HCO3-

3 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_HCO3-

4 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Carboanhydrase

ein Molekül Sauerstoff (O_2), so kommt es zu einer Konformationsänderung der vier miteinander verbundenen Hb-Untereinheiten, die die Anlagerung von weiteren Sauerstoffmolekülen an die anderen Untereinheiten erleichtert. Dadurch verläuft die O_2 -Bindungskurve im physiologischen Bereich der Sauerstoffpartialdrücke steiler und das Hämoglobin kann im Lungenkreislauf leichter mit Sauerstoff beladen werden und ihn im peripheren Gewebe leichter abgeben.

103.5 Modulation des Sauerstoffbindungskurve

Das Verhalten des Hämoglobins wird noch dadurch optimiert, dass die Sauerstoffbindungskurve von verschiedenen Effektoren beeinflusst werden kann. Zu einer Rechtsverschiebung der Kurve im peripheren Kapillarbett mit Abnahme der O_2 -Affinität bzw. Erleichterung der O_2 -Abgabe kommt es durch:

- die Bindung von **Protonen und CO_2** (bekannt als sog. Bohr-Effekt).
- die Bindung von **2,3-Bisphosphoglycerat**. 2,3-BPG entsteht in einem Nebenweg der Glycolyse⁵ aus 1,3-BPG. Es bindet allosterisch v.a. an Desoxy-Hb und stabilisiert es dadurch. Fetales HbF bindet 2,3-BPG geringer als adultes Hb, da es eine höhere Sauerstoffaffinität braucht, um in der Plazenta genügend Sauerstoff aus dem mütterlichen Kreislauf abzuziehen.
- steigender **Temperatur** (z.B. im arbeitenden Muskel)

Eine Linksverschiebung der Kurve in der Lungenstrombahn mit Erhöhung der O_2 -Affinität kommt dadurch zustande, dass hier die Protonen- und CO_2 -Konzentration abnimmt.

103.6 Strukturell verwandte Proteine

Das **Myoglobin** dient als Sauerstoffspeicher im Muskel (v.a. in roten Typ-I-Muskelfasern). Es entspricht in seinem Aufbau einer Hämoglobin-Untereinheit und zeigt daher keine Kooperativität. Myoglobin besitzt eine höhere Sauerstoffaffinität als Hämoglobin.

103.7 Pathobiochemie und Labormedizin

- **Anämie** - Einen Mangel an Hämoglobin bzw. Erythrozyten nennt man Anämie (Blutar-mut). Diese kann z.B. durch Blutbildungsstörungen bedingt sein (Eisen-Mangel, Folat⁶-Mangel, Cobalamin⁷-Mangel, Vergiftung mit Benzol oder Blei, erbliche Defekte wie die Thalassämie, Eisenverwertungsstörungen bei SIRS, Knochenmarksverdrängung), durch erhöhte Verluste (Blutung) oder vorzeitigen Abbau (Autoantikörper, Membrandefekte (Kugelfellanämie), Enzymdefekte wie z.B. dem (G6PD⁸-Mangel)).

5 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glycolyse#In_einem_Nebenweg_der_Glycolyse_entsteht_2.2C3-Bisphosphoglycerat

6 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Folat-Stoffwechsel

7 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Cobalamin-Stoffwechsel

8 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel

- **Sichelzellanämie** (OMIM⁹) - Das Hb ist qualitativ verändert (HbA₁ -> HbS). Die Mutation der β -Kette (Ersatz von Glutamat gegen Valin in Position 6) bewirkt eine Polymerisation des Hämoglobins v.a. im venösen Blut und damit ein Ausscheln der Erythrozyten. Die Mutation bewirkt eine höhere Malaria-Resistenz und konnte sich wahrscheinlich deswegen so gut verbreiten.
- **Thalassämie** - Das Hb ist quantitativ verändert. Die Synthese einer oder mehrerer Hb-Ketten ist gestört. Je nach betroffener Globinkette und Schweregrad kommt es zur ineffektiven Erythropoese (Blutbildung) mit Anämie (Blutarmut), einer vermehrten Bildung fetaler und embryonaler Hämoglobine, Ikterus (Gelbsucht), Gallenstein-Bildung durch vermehrten Bilirubin-Anfall und Knochenveränderungen sowie Leber- und Milzvergrößerung durch die Expansion der Erythropoese. β -Thalassämien (OMIM¹⁰) führen schneller zu Symptomen als α -Thalassämien (OMIM¹¹), da es vier α -Kettengene, aber nur zwei β -Kettengene gibt.
- **HbA1c** - Die nicht-enzymatische Glycosylierung des Hämoglobins korreliert mit dem Blutzuckerspiegel. Aufgrund der langen Erythrozyten-Lebensdauer von ca. 120 Tagen kann der HbA1c-Wert als „Blutzuckergedächtnis“ angesehen und als Indikator für die Güte der mittelfristigen Blutzuckereinstellung beim Diabetiker genutzt werden.

103.8 Weblinks

- RCSB PDB: Hemoglobin¹².
- RCSB PDB: Myoglobin¹³.

9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=603903>

10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=141900>

11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=141800>

12 http://www.pdb.org/pdb/static.do?p=education_discussion/molecule_of_the_month/pdb41_1.html

13 http://www.pdb.org/pdb/static.do?p=education_discussion/molecule_of_the_month/pdb1_1.html

104 Übungsfragen

Im Folgenden finden Sie einige Übungs- und Wiederholungsfragen. Wenn man davon viele nicht auf Anhieb beantworten kann, dann sollte man sich davon nicht beunruhigen lassen. Übung macht den Meister und zum Üben sind die Fragen da!

104.0.1 Fragen 1 - 10

Welche zwei Stoffwechselwege bilden die zentrale Achse des Intermediärstoffwechsels?

Lösung

- Glycolyse/Gluconeogenese
- Citratzyklus

Wie heißt das stickstoffhaltige Endprodukt des Aminosäuren-Stoffwechsels?

Lösung

Harnstoff

Wie heißt das stickstoffhaltige Endprodukt des Purin-Stoffwechsels?

Lösung

Harnsäure

Wie heißt der „Universalbrennstoff“ des Zitronensäurezyklus?

Lösung

Acetyl-CoA (aktivierte Essigsäure)

Mit welchem Intermediat des Citratzyklus und welcher Aminosäure beginnt die Biosynthese von Häm?

Lösung

Succinyl-CoA und Glycin

Welche Stoffe kann der Körper aus Cholesterin bilden? Nennen Sie zwei Beispiele!

Lösung

- Hormone, z.B. Kortisol, Aldosteron, Testosteron, Östrogen, Progesteron
- Gallensäuren wie Taurocholat und Glycocholat

(Hinweis: Vitamin D-Hormon wird aus dem Cholesterinvorläufer 7-Dehydrocholesterol (Provitamin D3) gebildet.)

Wie heißt das Abbauprodukt des Häms, das bei Leberschädigung, Gallenstau oder Hämolyse zur typischen Gelbfärbung (Ikterus) von Haut und Skleren sowie zum typischen bierbraunen Urin führt?

Lösung

Bilirubin

Welche Aminosäure entsteht durch Transaminierung aus Pyruvat?

Lösung

Alanin. Das verantwortliche Enzym ist die Alanin-Transaminase (ALT, ALAT, GPT).

Welche wichtigen Substanzen entstammen dem Tyrosin-Stoffwechsel?

Lösung

- Die Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T3) und L-Thyroxin (T4)
- Die Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin
- Das Hautpigment Melanin

Wozu dient der Hexosemonophosphatweg (Pentosephosphat-Shunt)? Nennen Sie zwei wichtige Funktionen!

Lösung

- Generierung von NADPH/H⁺
- Erzeugung von D-Ribose-5-phosphat für die Purin- und Pyrimidin-Biosynthese.

104.0.2 Fragen 11 - 20

Welche zwei Botenstoffe können aus der Aminosäure Tryptophan gebildet werden?

Lösung

Serotonin und Melatonin

Welche Funktion hat Glucuronsäure?

Lösung

Erhöhung der Wasserlöslichkeit von körpereigenen oder körperfremden Stoffen, die ausgeschieden werden sollen. Diese Konjugationsvorgänge (Biotransformation Phase II) finden vor allem in der Leber statt.

Welche Aminosäure entsteht durch Transaminierung aus Oxalacetat?

Lösung

Aspartat. Das verantwortliche Enzym ist die Aspartat-Transaminase (AST, ASAT, GOT).

Wie wird Ethanol abgebaut?

Lösung

Ethanol -> Acetaldehyd -> Acetat -> Acetyl-CoA -> Einschleusung z.B. in Citratzyklus oder Fettsäurebiosynthese

Nennen Sie 3 biogene Amine, die durch PALP-abhängige Decarboxylierung aus einer proteinogenen Aminosäure oder aus einem Derivat einer proteinogenen Aminosäure gebildet werden!

Lösung

Direkt aus proteinogenen Aminosäuren gehen hervor:

- γ -Aminobuttersäure (GABA) aus Glutamat
- Histamin aus Histidin

Aus Derivaten proteinogener Aminosäuren gehen hervor:

- Tyramin aus Tyrosin
- Dopamin aus L-Dopa
- Tryptamin aus L-Tryptophan
- Serotonin (5-Hydroxy-Tryptamin) aus 5-Hydroxy-Tryptophan

Wie heißt der wichtigste allosterische Regulator von Glycolyse und Glucogenese?

Lösung

Fructose-2,6-bisphosphat. Das Molekül aktiviert die Phosphofruktokinase (Glycolyse) und hemmt die Fructose-1,6-bisphosphatase (Gluconeogenese).

Nennen Sie zwei Stoffwechselwege, die durch Glucagon aktiviert werden!

Lösung

- Gluconeogenese
- Glycogenolyse

Wofür benötigt der Körper Folsäure?

Lösung

Synthese von DNA- und RNA-Bausteinen:

- Synthese von Purinen
- Synthese von Thymidylat

Welcher Stoffwechselschritt benötigt sowohl Folsäure als auch Cobalamin?

Lösung

Die Remethylierung von Homocystein zu Methionin.

Nennen Sie zwei Stoffwechselwege die überwiegend im Mitochondrium lokalisiert sind!

Lösung

- Zitratzyklus
- β -Oxidation der Fettsäuren

104.0.3 Fragen 21 - 30

Wie heißt das Schrittmacherenzym der Cholesterinbiosynthese? Durch welche Medikamentengruppe kann es inhibiert werden?

Lösung

- Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym ist die HMG-CoA-Reduktase.
- Hemmstoffe heißen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer / CSE-Hemmer / Statine.

In welchem Abbauweg entsteht Vanilinmandelsäure?

Lösung

Katecholamin-Abbau

In welchem Abbauweg entsteht Hydroxyindolessigsäure?

Lösung

Serotonin-Abbau

In welchem Stoffwechselweg entsteht Kohlenmonoxid?

Lösung

Abbau von Häm zu Biliverdin

Aus welcher Fettsäure werden Prostaglandine und Leukotriene gebildet?

Lösung

Arachidonsäure, eine 4fach ungesättigte ω -6-Fettsäure

Wie heißt das biologisch aktive Vitamin D, das durch die zweimalige Hydroxylierung von Vitamin D₃ in Leber und Niere entsteht?

Lösung

1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol)

Welches Vitamin spielt als Coenzym der Dehydrogenase-Komplexe und der Transketolase eine wichtige Rolle?

Lösung

Thiamin bzw. Thiamindiphosphat (Vitamin B1).

Welches Vitamin ist typischerweise an Carboxylierungsreaktionen beteiligt?

Lösung

Biotin (Vitamin H)

Pantothensäure (Vitamin B5) ist Bestandteil welches wichtigen Trägermoleküls?

Lösung

Pantothensäure ist ein Bestandteil von Coenzym A

Ordnen Sie die Enzyme der 1. Spalte den entsprechenden Stoffgruppen in der 2. Spalte zu!

Enzym	Stoffgruppe
a) Cyclooxygenase	1) Eikosanoide
b) Phospholipase A ₂	2) Leukotriene
c) Lipxygenase	3) Prostaglandine

Lösung

a-3, b-1, c-2

Die Phospholipase A₂ spaltet Arachidonsäure von Membran-Phospholipiden ab und steht damit am Anfang der Eikosanoid-Synthese. Die Cyclooxygenase (COX) wird danach für die Bildung der Prostaglandine benötigt, Lipoxygenasen katalysieren die Synthese der Leukotriene.

104.0.4 Fragen 31 - 40

Wie heißen die drei verzweigt-kettigen Aminosäuren?

Lösung

Valin, Leucin und Isoleucin

Welches Molekül ist für den Transport von Fettsäuren ins Mitochondrium zuständig? Aus welcher Aminosäure wird es gebildet?

Lösung

Fettsäuren werden mit Carnitin verestert, damit sie die innere Mitochondrienmembran überwinden können. Gebildet wird Carnitin aus (proteingebundenem) Lysin.

Welches Molekül, das insbesondere im Skelettmuskel als temporärer Energiespeicher benötigt wird, wird aus Arginin und Glycin gebildet?

Lösung

Kreatinphosphat

Aspartat liefert Stickstoff unter Abspaltung von Fumarat in welche zwei Stoffwechselwege (Aspartatzyklus)?

Lösung

- Purinbiosynthese (Bildung von IMP und von AMP aus IMP)
- Harnstoffzyklus

Ordnen Sie die Enzyme der 1. Spalte den spezifischen Hemmstoffen der 2. Spalte zu!

Enzym	Hemmstoff
a) Cyclooxygenase (COX)	1) Leflunomid
b) Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase)	2) Finasterid
c) Dihydroorotat-Dehydrogenase	3) Simvastatin
d) Thymidylatkinase	4) Acetylsalicylsäure (ASS)
e) 5 α -Reduktase	5) 5-Fluoruracil (5-FU)

Lösung

Richtige Zuordnung:

- a) Cyclooxygenase (Prostaglandinsynthese) - 4) Acetylsalicylsäure (ASS)

- b) Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase (Cholesterinsynthese) - 3) Simvastatin
- c) Dihydroorotat-Dehydrogenase (Pyrimidin-Synthese) - 1) Leflunomid
- d) Thymidylatkinase (Thymidin-Synthese) - 5) 5-Fluoruracil (5-FU)
- e) 5 α -Reduktase (Dihydrotestosteron-Bildung) - 2) Finasterid

Ordnen Sie die Enzyme der 1. Spalte den spezifischen Hemmstoffen der 2. Spalte zu!

Enzym	Hemmstoff
a) Xanthin-Oxidase (XOD)	1) Warfarin
b) Aromatase	2) Allopurinol
c) Vitamin-K-Epoxid-Reduktase	3) Parathion (E605)
d) Monoamino-Oxidase A (MAO A)	4) Methotrexat (MTX)
e) Acetylcholinesterase	5) Moclobemid
f) Dihydrofolat-Reduktase (DHFR)	6) Anastrozol

Lösung

Richtige Zuordnung:

- a) Xanthinoxidase (Harnsäuresynthese) - 2) Allopurinol
- b) Aromatase (Östrogen-Synthese) - 6) Anastrozol
- c) Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktorvorstufen) - 1) Warfarin
- d) Monoamino-Oxidase A (Katecholamin- und Serotonin-Abbau) - 5) Moclobemid
- e) Acetylcholinesterase (Acetylcholin-Abbau) - 3) Parathion
- f) Dihydrofolat-Reduktase (Folat-Stoffwechsel) - 4) Methotrexat (MTX)

Ordnen Sie die Enzyme der 1. Spalte den spezifischen Hemmstoffen der 2. Spalte zu!

Enzym	Hemmstoff
a) Catechol-O-Methyltransferase (COMT)	1) Acarbose
b) α -Glucosidase	2) Blausäure
c) DOPA-Decarboxylase	3) Acetazolamid
d) Cytochrom-c-Oxidase	4) Entacapon
e) Carboanhydrase (CA)	5) Carbidopa, Benserazid

Lösung

Richtige Zuordnung:

- a) Catechol-O-Methyltransferase (COMT) - 4) Entacapon
- b) α -Glucosidase - 1) Acarbose
- c) DOPA-Decarboxylase - 5) Carbidopa, Benserazid
- d) Cytochrom-c-Oxidase - 2) Blausäure
- e) Carboanhydrase (CA) - 3) Acetazolamid

In welchem Biomolekül findet sich Kobalt?

Lösung

Cobalamin (Vitamin B12)

Welches eher ungewöhnliche Element findet sich in der Glutathion-Peroxidase?

Lösung

Das Halbmetall Selen

Welche drei Möglichkeiten gibt es im Stoffwechsel, um Moleküle mit einer zusätzlichen Ein-Kohlenstoff-Gruppe auszustatten?

Lösung

- Carboxylgruppen können durch Biotin-abhängige Carboxylierung angeheftet werden
- S-Adenosyl-methionin überträgt Methylgruppen
- Folsäure überträgt Formyl- und Methylgruppen

104.0.5 Fragen 41 - 50

Durch die Kopplung an welche Stoffwechselwege wird der C1-Rest der Tetrahydrofolsäure regeneriert?

Lösung

- Glycin- und Serin-Abbau
- Histidin-Abbau (FIGLU zu Glutamat)
- Formiat-Bindung

Wofür wird Thioredoxin benötigt?

Lösung

Für die Bildung von Desoxyribonukleotiden.

Welche Faktoren bewirken eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins? (4)

Lösung

- Protonen (sinkender pH)
- Kohlendioxid
- Wärme
- 2,3-BPG

Wie lässt sich eine sigmoide Substrat-Bindungskurve am besten erklären?

Lösung

Durch eine Kooperativität mehrerer Proteinuntereinheiten.

In der Phase II der Biotransformation können Xenobiotika mit welchen Molekülen konjugiert werden? (4)

Lösung

Glucuronat, Sulfat, Acetat, Aminosäuren

L-Aminosäuren gehen in die Biosynthese verschiedener Moleküle ein. Ordnen Sie den Aminosäuren der 1. Spalte die (am ehesten zutreffenden) Produkte der 2. Spalte zu!

Aminosäure	Produkt
a) Glycin	1) Carnitin
b) Lysin	2) Taurin, Coenzym A, Glutathion
c) Serin	3) Häm
d) Arginin und Glycin	4) Sphingolipide
e) Cystein	5) Kreatin

Lösung

Richtige Zuordnung:

- a) Glycin - 3) Häm
- b) Lysin - 1) Carnitin
- c) Serin - 4) Sphingolipide
- d) Arginin und Glycin - 5) Kreatin
- e) Cystein - 2) Taurin, Coenzym A, Glutathion

Wie kommen Reduktionsäquivalente (NADH/H^+) vom Zytosol ins Mitochondrium? (2)

Lösung

Mit dem Malat-Aspartat-Shuttle oder mit dem Glycerin-3-Phosphat-Shuttle.

Welches FAD-haltige Enzym des Krebs-Zyklus ist ein Bestandteil der mitochondrialen Atmungskette?

Lösung

Die Succinat-Dehydrogenase (Komplex II der Atmungskette)

Aus welcher Aminosäure wird von der NO-Synthase Stickoxid (NO , EDRF) freigesetzt?

Lösung

Aus Arginin

Was haben cAMP, cGMP, Diacylglycerin (DAG), Inositoltrisphosphat (IP₃) und Kalzium gemeinsam ?

Lösung

Es handelt sich um intrazelluläre Botenstoffe.

- cAMP wird von der Adenylatcyclase gebildet.
- cGMP wird von der Guanylatcyclase gebildet.
- DAG und IP₃ werden von der Phospholipase C aus Phosphatidylinositolbisphosphat (PIP₂) freigesetzt.
- Kalzium wird aus dem endoplasmatischen Retikulum freigesetzt (Skelettmuskel) oder strömt durch Ionenkanäle aus dem Extrazellularraum ein (Herzmuskel).

104.0.6 Fragen 51 - 60

Bringen Sie die folgenden Stoffe/Metabolite in die richtige Reihenfolge!: Dopamin, Adrenalin, Phenylalanin, L-DOPA, Tyrosin, Noradrenalin.

Lösung

Phenylalanin -> Tyrosin -> L-DOPA -> Dopamin -> Noradrenalin -> Adrenalin

Im 1. Teil der Glycolyse entstehen aus Glucose die Konstitutionsisomere Glycerinaldehyd-3-phosphat (GADP) und Dihydroxyacetonphosphat (DHAP). Welches dieser Moleküle kann direkt und welches erst nach Isomerisierung im 2. Teil der Glycolyse weiter abgebaut werden?

Lösung

GADP wird ohne Umwege abgebaut, DHAP muss zuvor zu GADP isomerisiert werden.

Welche essentielle Substanz wird für die Biosynthese von Coenzym A und die Bildung der zentralen Sulfhydrylgruppe der Fettsäuresynthase benötigt?

Lösung

Pantothenat (Vitamin B₅) wird für die Biosynthese von Coenzym A und 4'-Phosphopantethein benötigt. Letzteres bildet die SH_z-Gruppe der Fettsäuresynthase.

Ordnen Sie die Proteine der 1. Spalte den Funktionen der 2. Spalte zu?

Protein	Funktion
a) Ferritin	1) Eisentransport
b) Transferrin	2) Eisensensor
c) Zytoplasmatische Isoform der mitochondrialen Aconitase	3) Eisenaufnahme
d) Transferrinrezeptor	4) Eisenspeicher

Lösung

- a) Ferritin - 4) Eisenspeicher
- b) Transferrin - 1) Eisentransport
- c) Zytoplasmatische Isoform der mitochondrialen Aconitase (= Eisensensorisches Protein, Iron Regulatory Protein 1, IRP1) - 2) Eisensensor
- d) Transferrinrezeptor - 3) Eisenaufnahme

Wird Acetyl-CoA für die Fettsäurebiosynthese von der mitochondrialen Matrix ins Zytosol transportiert?

Lösung

In Form von Citrat, das in der 1. Reaktion des Citratzyklus (Kondensation von Oxalacetat mit Acetyl-CoA) gebildet wird.

Welche Funktion erfüllen Desaturasen?

Lösung

Einfügung von Doppelbindungen in Fettsäuren.

Wieviel ATP liefert die vollständige Oxidation eines Glucose-Moleküls nach vorherrschender Lehrmeinung?

Lösung

32

Welches Molekül ist an der Oxidation aromatischer Ringe beteiligt und woraus wird es gebildet?

Lösung

Tetrahydrobiopterin (BH₄) hydroxyliert Tryptophan zu Serotonin (5HT), Phenylalanin zu Tyrosin und Tyrosin zu L-DOPA. BH₄ wird aus Guanosin-5'-triphosphat (GTP) gebildet

Welches Spurenelement ist für die Biosynthese von Trijothyronin und L-Thyroxin essentiell?

Lösung

Iod (Iodid)

Welche 3 Aminosäuren werden für die Bildung des Tripeptids Glutathion benötigt?

Lösung

Cystein, Glutamat und Glycin.

104.0.7 Fragen 61 - 70

Bringen Sie die folgenden Proteine in die richtige Reihenfolge (Elektronenfluss, Benennung)!: Succinat-Dehydrogenase, Cytochrom-c-Oxidase, NADH-Dehydrogenase, ATP-Synthase, Cytochrom c, Cytochrom-c-Reduktase.

Lösung

- NADH-Dehydrogenase (Komplex I)
- Succinat-Dehydrogenase (Komplex II)
- Cytochrom-c-Reduktase (Komplex III)
- Cytochrom c
- Cytochrom-c-Oxidase (Komplex IV)
- ATP-Synthase (Komplex V)

Die Umwandlung eines Alkohols zum Aldehyd und dann zur Carbonsäure entspricht chemischer einer ... ?

Lösung

Oxidation (Dehydrierung). Klassisches Beispiel ist der Ethanol-Abbau.

Wo findet man folgende Reaktionssequenz? (1):

1. Oxidation (Dehydrierung)
2. Addition von Wasser
3. Oxidation (Dehydrierung)
4. Thiolytische Spaltung

Lösung

- β -Oxidation der Fettsäuren
- Isoleucin-Abbau

Variationen/Teilaspekte des Themas findet man z.B. in folgenden Wegen:

- Citratzyklus (ohne 4.)
- Lysin-Abbau (zusätzliche Decarboxylierung bei 1.)
- Valin-Abbau (zusätzlich Abspaltung von CoA-SH zwischen 2. und 3. und statt 4. erfolgt eine dehydrierende Decarboxylierung)

Die Folat-abhängige Methylierung von 2'-Deoxyuridin-5'-monophosphat (dUMP) liefert ... ?

Lösung

2'-Deoxythymidin-5'-monophosphat (dTMP)

Welche Aufgabe erfüllt die DOPA-Decarboxylase?

Lösung

Bildung biogener Amine wie z.B. Tyramin, Dopamin, Tryptamin, Serotonin und Histamin.

Welche Aufgabe erfüllt die Monoamino-Oxidase (MAO)?

Lösung

Inaktivierung biogener Amine (oxidative Desaminierung).

Welche Aufgabe erfüllt die Catechol-O-Methyltransferase (COMT)?

Lösung

Die COMT ist am Abbau der Katecholamine (Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin) beteiligt.

Welche Aufgabe erfüllt das Malat-Enzym bei der Biosynthese von Fettsäuren?

Lösung

Für die Bildung von Fettsäuren wird NADPH/H⁺ benötigt. Wenn der NADPH/H⁺-Zufluss aus dem Pentosephosphatweg nicht ausreicht, dann kann mit Hilfe des Malat-Enzyms NADPH/H⁺ aus NADH/H⁺ gebildet werden. Das Malat-Enzym selbst decarboxyliert Malat zu Pyruvat und reduziert dabei NADP⁺ zu NADPH/H⁺. Das Malat entsteht bei der Reduktion von Oxalacetat mit NADH/H⁺.

UDP-Glucose wird für die Biosynthese von Glycogen, Glucuronsäure und Lactose benötigt. Die Bildung von UDP-Glucose erfolgt aus UTP und ... ?

Lösung

Glucose-1-phosphat. Glucose-1-phosphat entsteht durch Isomerisierung von Glucose-6-phosphat oder wird beim Glycogen-Abbau freigesetzt.

Beim Katabolismus dominieren meist oxidative, beim Anabolismus reduktive Prozesse. In beiden Fällen spielen bei den Redoxreaktionen Elektronen-Carrier eine große Rolle. Welche Elektronen-Carrier sind üblicherweise an Abbaureaktionen (2) und Biosynthesen (1) beteiligt? Welche weiteren Redox-Systeme erfüllen im Körper wichtige Aufgaben? (3)

Lösung

Abbau:

- NAD⁺ - NADH/H⁺
- FAD - FADH₂

Aufbau:

- NADP⁺ - NADPH/H⁺

Sonstige:

- Glutathion (GSH)
- Ascorbinsäure (C) und Tocopherol (E)
- Ubichinon (Q)
- Tetrahydrobiopterin (BH₄)

104.0.8 Fragen 71 - 80

Über N- und O-glycosidische Bindungen werden Peptide/Proteine mit Glycanen verbunden. Welche Aminosäuren stellen üblicherweise die Verbindungsstellen? (1 + 2)

Lösung

- N-glycosidische Bindungen: Asparagin
- O-glycosidische Bindungen: Serin und Threonin

Welche Stoffe können aus dem Terpenoid Farnesylpyrophosphat gebildet werden? (3)

Lösung

- Cholesterin
- Dolicholphosphat
- Ubichinon (Coenzym Q)

Von welchem Molekül leiten sich D-Xylose und L-Iduronat ab?

Lösung

D-Xylose und L-Iduronat kommen in Glycanen vor. Sie entstehen aus D-Glucuronat: L-Iduronat durch Epimerisierung, D-Xylose durch Decarboxylierung. D-Glucuronat entsteht wiederum (formal) durch Oxidation von D-Glucose.

Welches ist die wichtigste Reaktion, mit der im Körper freies Ammoniak gebunden wird?

Lösung

α -Ketoglutarat + NH₃ \Leftrightarrow Glutamat

Katalysiert wird die Reaktion von der Glutamatdehydrogenase (GLDH)

Welches ist das zentrale Vitamin des Aminosäurenstoffwechsels?

Lösung

Pyridoxalphosphat (Vitamin B6)

Welche Aminosäuren entstehen durch nur eine Reaktion aus Intermediaten der Glycolyse bzw. des Citratzyklus?

Lösung

- L-Alanin aus Pyruvat (mittels ALAT bzw. GPT, Cofaktor PALP)
- L-Aspartat aus Oxalacetat (mittels ASAT bzw. GOT, Cofaktor PALP)
- L-Glutamat aus α -Ketoglutarat (mittels GLDH)

Welche zwei nicht-essentielle Aminosäuren werden aus essentiellen Aminosäuren gebildet?

Lösung

- Cystein im Methion-Abbauweg
- Tyrosin aus Phenylalanin

Welche zwei Stoffwechselwege beginnen mit der Biosynthese von Carbamoylphosphat?

Lösung

- Pyrimidin-Biosynthese (Bildung von UMP)
- Harnstoffzyklus

Nennen Sie wenigstens zwei Möglichkeiten, wie die Heteropolysaccharidkette der Glycosaminoglycane nach ihrer Bildung weiter modifiziert werden kann ?

Lösung

- Sulfatierung
- Epimerisierung von D-Glucuronat zu L-Iduronat
- Deacetylierung von N-Acetyl-D-Glucosamin (GlcNAc) zu D-Glucosamin (GlcN)

Welches Enzym nutzt Molybdopterin als Cofaktor?

Lösung

Die Xanthin-Oxidase

104.0.9 Fragen 81 - 90

Bringen Sie folgende Intermediate in die richtige Reihenfolge zur Biosynthese von Glycogen, Glucuronsäure oder Galactose:

- Glucose-6-phosphat
- UDP-Glucose
- Glucose-1-phosphat

- Glucose

Lösung

Glucose -> Glucose-6-phosphat -> Glucose-1-phosphat -> UDP-Glucose

Wofür wird PRPP (α -D-5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat) benötigt? (3)

Lösung

- Biosynthese und Recycling von Purinen
- Biosynthese von Pyrimidinen
- Biosynthese von NAD(P)^+

Woher stammen die zwei Stickstoff-Atome im Harnstoff, der im Harnstoffzyklus gebildet wird?

Lösung

- Carbamoylphosphat - Carbamoylphosphat wird im Mitochondrium ATP-abhängig gebildet und auf Ornithin übertragen, dabei entsteht Citrullin.
- Aspartat - Aspartatzylus: Citrullin wird unter ATP-Verbrauch mit Aspartat zu L-Argininosuccinat verbunden, das danach in Arginin und Fumarat gespalten wird.

Wieviele energiereiche Phosphorsäureanhydrid-Bindungen kostet die Bildung eines Harnstoffmoleküls im Harnstoffzyklus (ohne Berücksichtigung anhängender Reaktionen)?

Lösung

4 - jeweils 2 an der Carbamoylphosphat-Synthase ($2 \text{ ATP} \rightarrow 2 \text{ ADP} + 2 \text{ P}_i$) und an der Argininosuccinat-Synthase ($\text{ATP} \rightarrow \text{AMP} + \text{PP}_i$).

Die Biosynthese von Fettsäuren am Multienzymkomplex unterscheidet sich in mehreren Punkten von der gegenläufigen β -Oxidation. Nennen Sie 3 Beispiele!

Lösung

Fettsäuren-Biosynthese:

- Findet im Zytosol statt
- Verwendet Malonyl-CoA (Decarboxylierung)
- Nutzt NADPH/H^+

β -Oxidation:

- Findet im Mitochondrium (Peroxisom) statt

- Liefert Acetyl-CoA
- Nutzt NAD⁺ bzw. FAD

Was bedeutet Substratkettenphosphorylierung? Unter welchen Umständen ist dies besonders bedeutsam?

Lösung

Der Energieträger ATP (GTP) wird nicht in der Atmungskette (an der ATP-Synthase) regeneriert, sondern bei anderen Reaktionen des Intermediärstoffwechsels. Beispiele:

- Glycolyse:
 - 1,3-Bisphosphoglycerat + ADP = 3-Phosphoglycerat + ATP (Phosphoglycerat-Kinase)
 - Phosphoenolpyruvat + ADP = Pyruvat + ATP (Pyruvat-Kinase)
- Citratzyklus:
 - Succinyl-CoA + GDP + P_i = Succinat + CoA-SH + GTP (Succinyl-CoA-Synthetase)

Bei Sauerstoffmangel z.B. im ausbelasteten Skelettmuskel ist die Substratkettenphosphorylierung in der Glycolyse die einzige Möglichkeit, die Energieversorgung der Zelle aufrechtzuerhalten.

Wie wird Stickstoff am ehesten vom Skelettmuskel zur Leber transportiert?

Lösung

Über Alanin (Glucose-Alanin-Zyklus)

Was versteht man unter dem Cori-Zyklus?

Lösung

Glucose-Abbau im Muskel bis zum Lactat -> Lactat-Transport zur Leber -> Dort wird aus Lactat wieder Glucose gebildet -> Glucose-Transport zum Muskel.

Wieviel NADPH/H⁺ liefert die vollständige Decarboxylierung eines Glucosemoleküls im HMP-Weg?

Lösung

Da jede Decarboxylierung im oxidativen Teil des HMP-Weges mit der Bildung von 2 NADPH/H⁺ einhergeht, liefert der Abbau einer Hexose 12 NADPH/H⁺.

Zum Vergleich: Die Biosynthese eines Cholesterin-Moleküls aus 18 Acetyl-CoA kostet 25 Reduktionsäquivalente und 18 ATP.

Wie heißen die vier aromatischen proteinogenen Aminosäuren?

Lösung

Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Histidin.

104.0.10 Fragen 91 - 100

Welche 4 typischen Symptome/Krankheitsbilder können bei Störungen der Glycolyse / Gluconeogenese beobachtet werden?

Lösung

Beeinträchtigung der Glycolyse:

- Hämolytische Anämie
- Myopathie
- Neurologische Störungen

Beeinträchtigung der Gluconeogenese:

- Hypoglycämie

105 Literatur und Weblinks

105.1 Weblinks

Datenbanken:

- Stoffwechselwege:
 - PathCase¹
- Reaktionen:
 - Reactome - a curated knowledgebase of biological pathways²
- Enzyme:
 - Enzyme Structures Database³
 - KEGG⁴
 - IntEnz⁵
 - ExPASy⁶
 - BRENDA⁷
- Proteine:
 - PDBsum⁸
 - Protein Data Bank (PDB)⁹
 - Human Protein Atlas¹⁰
 - Proteopedia¹¹
- Gene:
 - Entrez Genome database¹²
 - OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man¹³
- Krankheiten:
 - OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man¹⁴

Karten:

-
- 1 <http://nashua.case.edu/PathwaysKegg/>
 - 2 <http://www.genomeknowledge.org/>
 - 3 <http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/enzymes>
 - 4 http://www.genome.ad.jp/dbget-bin/www_bfind?enzyme
 - 5 <http://www.ebi.ac.uk/intenz/>
 - 6 <http://www.expasy.org/enzyme/>
 - 7 <http://www.brenda.uni-koeln.de/>
 - 8 <http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/pdbsum/>
 - 9 <http://www.rcsb.org/pdb/>
 - 10 <http://www.proteinatlas.org/>
 - 11 <http://www.proteopedia.org>
 - 12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>
 - 13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>
 - 14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

- KEGG Pathway¹⁵
- ExPASy Biochemical Pathways - Metabolic Pathways¹⁶. Von Gerhard Michal.
- Maps & Charts created by Donald Nicholson¹⁷

Allgemein:

- A general overview of the major metabolic pathways von Prof. Doutor Pedro Silva¹⁸
- The Medical Biochemistry Page von Michael W. King, Ph.D / IU School of Medicine¹⁹
- Biochemistry of Metabolism - Instructional materials for a studio-format course²⁰
- Homepage zu Stryer, „Biochemistry“ mit Molekülmodellen u. a.²¹
- The Biochemists' Songbook MP3 Files²²

105.2 Literatur

- Bajorat, Brandenburger: *Fallbuch Biochemie*. Thieme, Stuttgart (2006). ISBN 3131401915²³
- Berg, Tymoczko, Stryer: *Biochemie*. Spektrum Akademischer Verlag (2007). ISBN 3827418003²⁴
- Christen, Jaussi: *Biochemie: Eine Einführung mit 40 Lerneinheiten*. Springer, Berlin (2004). ISBN 3540211640²⁵
- Dettmer, Folkerts, Kächler, Sönnichsen: *Intensivkurs Biochemie*. Urban & Fischer Bei Elsevier (2006). ISBN 3437444506²⁶
- Garrett and Grisham: *Biochemistry*. 2nd ed. Volltext online²⁷
- Hofmann: *Medizinische Biochemie systematisch*. Uni-Med, Bremen (2006). ISBN 3895991643²⁸
- Horn, Lindenmeier, Moc, Grillhösl, Berghold, Schneider, Münster: *Biochemie des Menschen*. Thieme, Stuttgart (2005). ISBN 3131308834²⁹
- Horton, Moran, Scrimgeour, Perry, Rawn, Biele: *Biochemie*. Pearson Studium (2008). ISBN 3827373123³⁰
- Karlson, Doenecke, Koolman, Fuchs, Gerok: *Karlsons Biochemie und Pathobiochemie*. Thieme, Stuttgart (2005). ISBN 3133578154³¹

15 <http://www.genome.jp/kegg/pathway.html>
16 http://www.expasy.org/cgi-bin/show_thumbnails.pl
17 <http://www.iubmb-nicholson.org>
18 <http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/integration.htm>
19 <http://themedicalbiochemistrypage.org/>
20 <http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb1/MB1index.html>
21 <http://bcs.whfreeman.com/biochem6>
22 <http://www.csulb.edu/~cohlberg/songbook.html>
23 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3131401915>
24 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3827418003>
25 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3540211640>
26 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3437444506>
27 <http://www.web.virginia.edu/Heidi/home.htm>
28 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3895991643>
29 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3131308834>
30 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3827373123>
31 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3133578154>

- Königshoff, Brandenburger: *Kurzlehrbuch Biochemie*. Thieme, Stuttgart (2007). ISBN 3131364122³²
- Koolman, Röhm: *Taschenatlas der Biochemie*. Thieme, Stuttgart (2002). ISBN 3137594030³³
- Kremer: *Crashkurs Biochemie: Repetitorium mit Einarbeitung der wichtigsten Prüfungsfakten*. Urban & Fischer Bei Elsevier (2005). ISBN 3437435000³⁴
- Linnemann, Kühl, Güler: *Biochemie für Mediziner: Ein Lern- und Arbeitsbuch mit klinischem Bezug*. Springer, Berlin (2004). ISBN 3540211764³⁵
- Löffler, Petrides: *Biochemie & Pathobiochemie*. Springer-Verlag (2006). ISBN 3540326804³⁶
- Michal: *Biochemie-Atlas; Biochemical Pathways, German ed.* Spektrum Akademischer Verlag (1999). ISBN 3860252399³⁷
- Müller-Esterl, Brandt, Anderka, Kieß: *Biochemie. Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*. Spektrum Akademischer Verlag (2004). ISBN 3827405343³⁸
- Rasso, Hauser, Netzker, Deutzmann: *Biochemie*. Thieme, Stuttgart (2008). ISBN 3131253525³⁹
- Rehm, Hammar: *Biochemie light*. Deutsch Harri (2007). ISBN 3817118198⁴⁰
- Röthgens, Kreibich: *Biochemie in Frage und Antwort*. Urban & Fischer Bei Elsevier (2003). ISBN 3437432400⁴¹

Achtung! Evtl. gibt es aktuellere Auflagen!

32 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3131364122>
33 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3137594030>
34 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3437435000>
35 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3540211764>
36 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3540326804>
37 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3860252399>
38 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3827405343>
39 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3131253525>
40 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3817118198>
41 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3437432400>

106 Autoren, Quellen und Bildnachweise

106.1 Autoren und Bildnachweise

Text:

- Benutzer:C64¹
- Benutzer:Ayacop²
- Benutzer:NEUROtiker³

Abbildungen:

- Benutzer:NEUROtiker⁴ - Strukturformeln (Public Domain)
- User:OnkelDagobert⁵ - Abbildung Atmungskette (GNU-FDL)
- User:Rozzychan⁶ - Abbildung Atmungskette (cc-by-sa-2.5⁷)
- User:David D.⁸ - Abbildung Malat-Aspartat-Shuttle (GNU-FDL)
- User:Gromer (PD Dr. med. habil. Stephan Gromer Shown)⁹ - Abbildung Folsäure-B12-Schnittstelle (cc-by-sa-2.5¹⁰)

Der Text steht unter der Lizenz der GNU-FDL¹¹. Die Textbeiträge von Benutzer:C64¹² sind public domain. Die Lizenzen der Abbildungen können davon abweichen. Diese entnehmen Sie bitte den entsprechenden Bildbeschreibungsseiten auf Wikimedia Commons¹³.

106.2 Quellen

Online:

- KEGG PATHWAY Database¹⁴ - Pathways, Enzyme, Gene, Reaktionen, Cofaktoren

-
- 1 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:C64>
 - 2 <https://de.wikibooks.org/w/index.php?title=Benutzer:Ayacop&action=edit&redlink=1>
 - 3 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:NEUROtiker>
 - 4 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:NEUROtiker>
 - 5 <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=User:OnkelDagobert>
 - 6 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:Rozzychan>
 - 7 <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.5/>
 - 8 https://en.wikipedia.org/wiki/User:David_D.
 - 9 <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=User:Gromer>
 - 10 <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.5/>
 - 11 https://en.wikipedia.org/wiki/GNU_Free_Documentation_License
 - 12 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:C64>
 - 13 <https://commons.wikimedia.org/wiki/Hauptseite>
 - 14 <http://www.genome.jp/kegg/pathway.html>

- Enzyme Structures Database (EC->PDB)¹⁵ - Enzyme, Reaktionen, Cofaktoren
- GNF SymAtlas¹⁶ - Expressionsmuster
- OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man¹⁷ - Gene, Erkrankungen
- Protein Data Bank (PDB) - Molecule of the Month by David S. Goodsell¹⁸ - Proteine
- A general overview of the major metabolic pathways by Prof. Doutor Pedro Silva¹⁹ - Reaktionswege
- Wikipedia²⁰ - Verschiedenes
- Fachartikel, gefunden mit PubMed²¹ (in den jeweiligen Kapiteln aufgeführt)

Print-Medien:

- Löffler, Petrides: *Biochemie & Pathobiochemie*. Springer-Verlag (2002). ISBN 3540422951²² - Verschiedenes

Weitere Quellen und weiterführende Literatur siehe unter Literatur und Weblinks²³.

- Diese Seite wurde zuletzt am 11. Oktober 2015 um 08:44 Uhr bearbeitet.
- Der Text ist unter der Lizenz Creative Commons Namensnennung – Weitergabe unter gleichen Bedingungen²⁴ verfügbar. Zusätzliche Bedingungen können gelten. Einzelheiten sind in den Nutzungsbedingungen²⁵ beschrieben.

15 <http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/enzymes>

16 <http://symatlas.gnf.org/>

17 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

18 http://www.rcsb.org/pdb/static.do?p=education_discussion/molecule_of_the_month/index.html

19 <http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/integration.htm>

20 <https://de.wikipedia.org/wiki/Wikipedia:Hauptseite>

21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

22 <https://de.wikibooks.org/wiki/Spezial:ISBN-Suche/3540422951>

23 https://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Literatur_und_Weblinks

24 <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.de>

25 https://foundation.wikimedia.org/wiki/Special:MyLanguage/Policy:Terms_of_Use/de

107 Autoren

Edits	User
1	Axpde ¹
39	Ayacop ²
1	Benjamin tscheuschner ³
1	Bodhi-Baum ⁴
1	Busp ⁵
2258	C64 ⁶
1	Chem Sim 2001 ⁷
1	Chirak ⁸
64	CommonsDelinker ⁹
2	Dirk Huenniger ¹⁰
1	Edgar181 ¹¹
1	Fridolin freudenfett ¹²
2	Glypho45 ¹³
6	Heuler06 ¹⁴
1	Hjh1 ¹⁵
2	Hoffmeier ¹⁶
1	Hydro ¹⁷
2	Innerstream ¹⁸
1	JWBE ¹⁹
7	JamesP ²⁰

-
- 1 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Axpde>
 - 2 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Ayacop&action=edit&redlink=1>
 - 3 https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Benjamin_tscheuschner&action=edit&redlink=1
 - 4 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Bodhi-Baum>
 - 5 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Busp&action=edit&redlink=1>
 - 6 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:C64>
 - 7 https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Chem_Sim_2001
 - 8 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Chirak>
 - 9 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:CommonsDelinker>
 - 10 https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Dirk_Huenniger
 - 11 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Edgar181>
 - 12 https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Fridolin_freudenfett
 - 13 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Glypho45&action=edit&redlink=1>
 - 14 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Heuler06>
 - 15 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Hjh1&action=edit&redlink=1>
 - 16 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Hoffmeier>
 - 17 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Hydro>
 - 18 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Innerstream>
 - 19 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:JWBE&action=edit&redlink=1>
 - 20 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:JamesP>

- 1 JuTa²¹
- 8 Juetho²²
- 1 Kenny~dewikibooks²³
- 1 Kersti Nebelsiek²⁴
- 18 Klartext²⁵
- 7 Klaus Eifert²⁶
- 1 Kopiersperre²⁷
- 1 Leyo²⁸
- 2 Lucasstade²⁹
- 1 MagicCarl³⁰
- 3 Magnus Manske³¹
- 1 Makee³²
- 6 Marceloz29³³
- 8 Matthias M.³⁴
- 3 MichaelFrey³⁵
- 1 MichaelFreyTool³⁶
- 1 Minorax³⁷
- 27 NEUROtiker³⁸
- 3 Nowotoj³⁹
- 9 OnkelDagobert⁴⁰
- 1 Pmeierhi⁴¹
- 1 Qua3cyclan⁴²
- 1 Salatgurke~dewikibooks⁴³
- 1 Sarang⁴⁴

-
- 21 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:JuTa>
 - 22 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Juetho>
 - 23 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Kenny~dewikibooks&action=edit&redlink=1>
 - 24 https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzerin:Kersti_Nebelsiek
 - 25 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Klartext>
 - 26 https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Klaus_Eifert
 - 27 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Kopiersperre>
 - 28 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Leyo>
 - 29 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Lucasstade&action=edit&redlink=1>
 - 30 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:MagicCarl&action=edit&redlink=1>
 - 31 https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Magnus_Manske
 - 32 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Makee>
 - 33 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Marceloz29&action=edit&redlink=1>
 - 34 https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Matthias_M.
 - 35 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:MichaelFrey>
 - 36 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:MichaelFreyTool>
 - 37 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Minorax>
 - 38 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:NEUROtiker>
 - 39 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Nowotoj>
 - 40 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:OnkelDagobert>
 - 41 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Pmeierhi&action=edit&redlink=1>
 - 42 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Qua3cyclan&action=edit&redlink=1>
 - 43 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Salatgurke~dewikibooks&action=edit&redlink=1>
 - 44 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:Sarang>

-
- 1 ScuFlo⁴⁵
 - 1 Telefon19⁴⁶
 - 8 ThePacker⁴⁷
 - 1 Thomes3-3⁴⁸
 - 1 Tinavogel⁴⁹
 - 1 VitaminDDoc⁵⁰
 - 3 Yikrazuul⁵¹

45 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:ScuFlo&action=edit&redlink=1>

46 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Telefon19&action=edit&redlink=1>

47 <https://de.wikibooks.org/wiki/Benutzer:ThePacker>

48 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Thomes3-3&action=edit&redlink=1>

49 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Tinavogel&action=edit&redlink=1>

50 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:VitaminDDoc&action=edit&redlink=1>

51 <https://de.wikibooks.org/w/index.php%3ftitle=Benutzer:Yikrazuul&action=edit&redlink=1>

Abbildungsverzeichnis

- GFDL: Gnu Free Documentation License. <http://www.gnu.org/licenses/fdl.html>
- cc-by-sa-3.0: Creative Commons Attribution ShareAlike 3.0 License. <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>
- cc-by-sa-2.5: Creative Commons Attribution ShareAlike 2.5 License. <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.5/>
- cc-by-sa-2.0: Creative Commons Attribution ShareAlike 2.0 License. <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/>
- cc-by-sa-1.0: Creative Commons Attribution ShareAlike 1.0 License. <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/1.0/>
- cc-by-2.0: Creative Commons Attribution 2.0 License. <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>
- cc-by-2.0: Creative Commons Attribution 2.0 License. <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/deed.en>
- cc-by-2.5: Creative Commons Attribution 2.5 License. <http://creativecommons.org/licenses/by/2.5/deed.en>
- cc-by-3.0: Creative Commons Attribution 3.0 License. <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.en>
- GPL: GNU General Public License. <http://www.gnu.org/licenses/gpl-2.0.txt>
- LGPL: GNU Lesser General Public License. <http://www.gnu.org/licenses/lgpl.html>
- PD: This image is in the public domain.
- ATTR: The copyright holder of this file allows anyone to use it for any purpose, provided that the copyright holder is properly attributed. Redistribution, derivative work, commercial use, and all other use is permitted.
- EURO: This is the common (reverse) face of a euro coin. The copyright on the design of the common face of the euro coins belongs to the European Commission. Authorised is reproduction in a format without relief (drawings, paintings, films) provided they are not detrimental to the image of the euro.
- LFK: Lizenz Freie Kunst. <http://artlibre.org/licence/lal/de>
- CFR: Copyright free use.

- EPL: Eclipse Public License. <http://www.eclipse.org/org/documents/epl-v10.php>

Copies of the GPL, the LGPL as well as a GFDL are included in chapter Licenses⁵². Please note that images in the public domain do not require attribution. You may click on the image numbers in the following table to open the webpage of the images in your webbrowser.

52 Kapitel 108 auf Seite 793

1	Markus Schweiss ⁵³ , Markus Schweiss ⁵⁴	GFDL
2	Matthias M. ⁵⁵ , Matthias M. ⁵⁶	GFDL
3	Magnus Manske ⁵⁷ , Magnus Manske ⁵⁸	GFDL
4	Pro bug catcher ⁵⁹ in der Wikipedia auf Englisch ⁶⁰ , Pro bug catcher ⁶¹ at English Wikipedia ⁶²	GFDL
5	SchlurcheBot, BotMultichill, JarektBot, Hazard-Bot, Perhelion, Cwbn (commons), Matthias M., Emijrpbot, Ephraim33, MarquardtM	PD
6	Тинкер, Fdelrio89~commonswiki, Iketsi, A455bcd9, BotMultichillT, Blythwood, JarektBot, Hazard-Bot, Bilderbot, InfoCan, Emijrpbot, MGA73bot2, TimVickers	GFDL
7	Authored by Jerry Crimson Mann ⁶³ , modified by TimVickers ⁶⁴ , vectorized ⁶⁵ by Fvasconcellos ⁶⁶ and made into international version by myself (User:PatríciaR ⁶⁷ , Authored by Jerry Crimson Mann ⁶⁸ , modified by TimVickers ⁶⁹ , vectorized ⁷⁰ by Fvasconcellos ⁷¹ and made into international version by myself (User:PatríciaR ⁷²	PD

53 http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Markus_Schweiss

54 https://wiki/User:Markus_Schweiss

55 http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Matthias_M.

56 https://wiki/User:Matthias_M.

57 http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Magnus_Manske

58 https://wiki/User:Magnus_Manske

59 https://en.wikipedia.org/wiki/User:Pro_bug_catcher

60 <https://en.wikipedia.org/wiki/>

61 https://en.wikipedia.org/wiki/User:Pro_bug_catcher

62 <https://en.wikipedia.org/wiki/>

63 https://en.wikipedia.org/wiki/User:Mcy_jerry

64 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:TimVickers>

65 https://en.wikipedia.org/wiki/vector_graphics

66 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Fvasconcellos>

67 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Patr%C3%ADciaR>

68 https://en.wikipedia.org/wiki/User:Mcy_jerry

69 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:TimVickers>

70 https://en.wikipedia.org/wiki/vector_graphics

71 <https://wiki/User:Fvasconcellos>

72 <https://wiki/User:Patr%C3%ADciaR>

8	<ul style="list-style-type: none"> • srhat⁷³ (Diskussion⁷⁴ · Beiträge⁷⁵) • File:Comp_inhib.svg⁷⁶: <ul style="list-style-type: none"> • SVG version: Srhat⁷⁷ (Diskussion⁷⁸ · Beiträge⁷⁹) • PNG version: Jerry Crimson Mann⁸⁰ at en.wikipedia⁸¹ • srhat⁸² (talk⁸³ · contribs⁸⁴) • File:Comp_inhib.svg⁸⁵: <ul style="list-style-type: none"> • SVG version: Srhat⁸⁶ (talk⁸⁷ · contribs⁸⁸) • PNG version: Jerry Crimson Mann⁸⁹ at en.wikipedia⁹⁰ 	PD
9	Der ursprünglich hochladende Benutzer war Prisonblues ⁹¹ in der Wikipedia auf Englisch ⁹² , The original uploader was Prisonblues ⁹³ at English Wikipedia ⁹⁴ .	GFDL
10	User Meiquer	GFDL
11	Arpingstone ⁹⁵ , Arpingstone ⁹⁶	PD

73 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Srhat>
74 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:Srhat
75 <http://commons.wikimedia.org/wiki/Special:Contributions/Srhat>
76 http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Comp_inhib.svg
77 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Srhat>
78 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:Srhat
79 <http://commons.wikimedia.org/wiki/Special:Contributions/Srhat>
80 https://en.wikipedia.org/wiki/User:Mcy_jerry
81 <https://en.wikipedia.org>
82 <https://wiki/User:Srhat>
83 https://wiki/User_talk:Srhat
84 <https://wiki/Special:Contributions/Srhat>
85 https://wiki/File:Comp_inhib.svg
86 <https://wiki/User:Srhat>
87 https://wiki/User_talk:Srhat
88 <https://wiki/Special:Contributions/Srhat>
89 https://en.wikipedia.org/wiki/User:Mcy_jerry
90 <https://en.wikipedia.org>
91 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:Prisonblues>
92 <https://en.wikipedia.org/wiki/>
93 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:Prisonblues>
94 <https://en.wikipedia.org/wiki/>
95 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Arpingstone>
96 <https://wiki/User:Arpingstone>

12	<ul style="list-style-type: none"> • Catabolism_schematic.svg⁹⁷: Tim Vickers⁹⁸, vectorized by Fvasconcellos⁹⁹ • derivative work: Matt¹⁰⁰ (talk¹⁰¹) (translation) • Catabolism_schematic.svg¹⁰²: Tim Vickers¹⁰³, vectorized by Fvasconcellos¹⁰⁴ • derivative work: Matt¹⁰⁵ (talk¹⁰⁶) (translation) 	PD
13	NEUROtiker ¹⁰⁷ , NEUROtiker ¹⁰⁸	PD
14	NEUROtiker ¹⁰⁹ , NEUROtiker ¹¹⁰	PD
15	NEUROtiker ¹¹¹ , NEUROtiker ¹¹²	PD
16	NEUROtiker ¹¹³ , NEUROtiker ¹¹⁴	PD
17	NEUROtiker ¹¹⁵ , NEUROtiker ¹¹⁶	PD
18	NEUROtiker ¹¹⁷ , NEUROtiker ¹¹⁸	PD
19	NEUROtiker ¹¹⁹ , NEUROtiker ¹²⁰	PD
20	NEUROtiker ¹²¹ , NEUROtiker ¹²²	PD
21	NEUROtiker ¹²³ , NEUROtiker ¹²⁴	PD
22	NEUROtiker ¹²⁵ , NEUROtiker ¹²⁶	PD
23	NEUROtiker ¹²⁷ , NEUROtiker ¹²⁸	PD

97 http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Catabolism_schematic.svg

98 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:TimVickers>

99 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Fvasconcellos>

100 http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Matthias_M.

101 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:Matthias_M.

102 https://wiki/File:Catabolism_schematic.svg

103 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:TimVickers>

104 <https://wiki/User:Fvasconcellos>

105 https://wiki/User:Matthias_M.

106 https://wiki/User_talk:Matthias_M.

107 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

108 <https://wiki/User:NEUROtiker>

109 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

110 <https://wiki/User:NEUROtiker>

111 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

112 <https://wiki/User:NEUROtiker>

113 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

114 <https://wiki/User:NEUROtiker>

115 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

116 <https://wiki/User:NEUROtiker>

117 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

118 <https://wiki/User:NEUROtiker>

119 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

120 <https://wiki/User:NEUROtiker>

121 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

122 <https://wiki/User:NEUROtiker>

123 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

124 <https://wiki/User:NEUROtiker>

125 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

126 <https://wiki/User:NEUROtiker>

127 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

128 <https://wiki/User:NEUROtiker>

24	NEUROtiker ¹²⁹ , NEUROtiker ¹³⁰	PD
25	NEUROtiker ¹³¹ , NEUROtiker ¹³²	PD
26	NEUROtiker ¹³³ , NEUROtiker ¹³⁴	PD
27	NEUROtiker ¹³⁵ , NEUROtiker ¹³⁶	PD
28	NEUROtiker ¹³⁷ , NEUROtiker ¹³⁸	PD
29	NEUROtiker ¹³⁹ , NEUROtiker ¹⁴⁰	PD
30	NEUROtiker ¹⁴¹ , NEUROtiker ¹⁴²	PD
31	NEUROtiker ¹⁴³ , NEUROtiker ¹⁴⁴	PD
32	NEUROtiker ¹⁴⁵ , NEUROtiker ¹⁴⁶	PD
33	NEUROtiker ¹⁴⁷ , NEUROtiker ¹⁴⁸	PD
34	NEUROtiker ¹⁴⁹ , NEUROtiker ¹⁵⁰	PD
35	NEUROtiker ¹⁵¹ , NEUROtiker ¹⁵²	PD
36	NEUROtiker ¹⁵³ , NEUROtiker ¹⁵⁴	PD
37	NEUROtiker ¹⁵⁵ , NEUROtiker ¹⁵⁶	PD
38	NEUROtiker ¹⁵⁷ , NEUROtiker ¹⁵⁸	PD
39	NEUROtiker ¹⁵⁹ , NEUROtiker ¹⁶⁰	PD
40	NEUROtiker ¹⁶¹ , NEUROtiker ¹⁶²	PD

129 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

130 <https://wiki/User:NEUROtiker>

131 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

132 <https://wiki/User:NEUROtiker>

133 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

134 <https://wiki/User:NEUROtiker>

135 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

136 <https://wiki/User:NEUROtiker>

137 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

138 <https://wiki/User:NEUROtiker>

139 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

140 <https://wiki/User:NEUROtiker>

141 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

142 <https://wiki/User:NEUROtiker>

143 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

144 <https://wiki/User:NEUROtiker>

145 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

146 <https://wiki/User:NEUROtiker>

147 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

148 <https://wiki/User:NEUROtiker>

149 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

150 <https://wiki/User:NEUROtiker>

151 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

152 <https://wiki/User:NEUROtiker>

153 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

154 <https://wiki/User:NEUROtiker>

155 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

156 <https://wiki/User:NEUROtiker>

157 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

158 <https://wiki/User:NEUROtiker>

159 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

160 <https://wiki/User:NEUROtiker>

161 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

162 <https://wiki/User:NEUROtiker>

41	<ul style="list-style-type: none"> • Malateasparateshuttle.png¹⁶³: WikipedianProlific¹⁶⁴ at en.wikipedia¹⁶⁵. • derivative work: David D.¹⁶⁶ at en.wikipedia¹⁶⁷, • Malateasparateshuttle.png¹⁶⁸: WikipedianProlific¹⁶⁹ at en.wikipedia¹⁷⁰. • derivative work: David D.¹⁷¹ at en.wikipedia¹⁷² 	GFDL
42	NEUROtiker ¹⁷³ , NEUROtiker ¹⁷⁴	PD
43	NEUROtiker ¹⁷⁵ , NEUROtiker ¹⁷⁶	PD
44	NEUROtiker ¹⁷⁷ , NEUROtiker ¹⁷⁸	PD
45	NEUROtiker ¹⁷⁹ , NEUROtiker ¹⁸⁰	PD
46	NEUROtiker ¹⁸¹ , NEUROtiker ¹⁸²	PD
47	NEUROtiker ¹⁸³ , NEUROtiker ¹⁸⁴	PD
48	NEUROtiker ¹⁸⁵ , NEUROtiker ¹⁸⁶	PD
49	NEUROtiker ¹⁸⁷ , NEUROtiker ¹⁸⁸	PD
50	NEUROtiker ¹⁸⁹ , NEUROtiker ¹⁹⁰	PD
51	NEUROtiker ¹⁹¹ , NEUROtiker ¹⁹²	PD
52	NEUROtiker ¹⁹³ , NEUROtiker ¹⁹⁴	PD

163 <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Malateasparateshuttle.png>

164 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:WikipedianProlific>

165 <https://en.wikipedia.org>

166 https://en.wikipedia.org/wiki/User:David_D.

167 <https://en.wikipedia.org>

168 <https://wiki/File:Malateasparateshuttle.png>

169 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:WikipedianProlific>

170 <https://en.wikipedia.org>

171 https://en.wikipedia.org/wiki/User:David_D.

172 <https://en.wikipedia.org>

173 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

174 <https://wiki/User:NEUROtiker>

175 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

176 <https://wiki/User:NEUROtiker>

177 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

178 <https://wiki/User:NEUROtiker>

179 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

180 <https://wiki/User:NEUROtiker>

181 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

182 <https://wiki/User:NEUROtiker>

183 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

184 <https://wiki/User:NEUROtiker>

185 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

186 <https://wiki/User:NEUROtiker>

187 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

188 <https://wiki/User:NEUROtiker>

189 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

190 <https://wiki/User:NEUROtiker>

191 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

192 <https://wiki/User:NEUROtiker>

193 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

194 <https://wiki/User:NEUROtiker>

53	NEUROtiker ¹⁹⁵ , NEUROtiker ¹⁹⁶	PD
54	NEUROtiker ¹⁹⁷ , NEUROtiker ¹⁹⁸	PD
55	NEUROtiker ¹⁹⁹ , NEUROtiker ²⁰⁰	PD
56	NEUROtiker ²⁰¹ , NEUROtiker ²⁰²	PD
57	NEUROtiker ²⁰³ , NEUROtiker ²⁰⁴	PD
58	NEUROtiker ²⁰⁵ , NEUROtiker ²⁰⁶	PD
59	NEUROtiker ²⁰⁷ , NEUROtiker ²⁰⁸	PD
60	NEUROtiker ²⁰⁹ , NEUROtiker ²¹⁰	PD
61	NEUROtiker ²¹¹ , NEUROtiker ²¹²	PD
62	NEUROtiker ²¹³ , NEUROtiker ²¹⁴	PD
63	NEUROtiker ²¹⁵ , NEUROtiker ²¹⁶	PD
64	NEUROtiker ²¹⁷ , NEUROtiker ²¹⁸	PD
65	NEUROtiker ²¹⁹ , NEUROtiker ²²⁰	PD
66	NEUROtiker ²²¹ , NEUROtiker ²²²	PD
67	NEUROtiker ²²³ , NEUROtiker ²²⁴	PD
68	NEUROtiker ²²⁵ , NEUROtiker ²²⁶	PD
69	NEUROtiker ²²⁷ , NEUROtiker ²²⁸	PD

-
- 195 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
196 <https://wiki/User:NEUROtiker>
197 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
198 <https://wiki/User:NEUROtiker>
199 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
200 <https://wiki/User:NEUROtiker>
201 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
202 <https://wiki/User:NEUROtiker>
203 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
204 <https://wiki/User:NEUROtiker>
205 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
206 <https://wiki/User:NEUROtiker>
207 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
208 <https://wiki/User:NEUROtiker>
209 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
210 <https://wiki/User:NEUROtiker>
211 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
212 <https://wiki/User:NEUROtiker>
213 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
214 <https://wiki/User:NEUROtiker>
215 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
216 <https://wiki/User:NEUROtiker>
217 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
218 <https://wiki/User:NEUROtiker>
219 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
220 <https://wiki/User:NEUROtiker>
221 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
222 <https://wiki/User:NEUROtiker>
223 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
224 <https://wiki/User:NEUROtiker>
225 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
226 <https://wiki/User:NEUROtiker>
227 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
228 <https://wiki/User:NEUROtiker>

70	NEUROtiker ²²⁹ , NEUROtiker ²³⁰	PD
71	NEUROtiker ²³¹ , NEUROtiker ²³²	PD
72	NEUROtiker ²³³ , NEUROtiker ²³⁴	PD
73	NEUROtiker ²³⁵ , NEUROtiker ²³⁶	PD
74	NEUROtiker ²³⁷ , NEUROtiker ²³⁸	PD
75	NEUROtiker ²³⁹ , NEUROtiker ²⁴⁰	PD
76	NEUROtiker ²⁴¹ , NEUROtiker ²⁴²	PD
77	NEUROtiker ²⁴³ , NEUROtiker ²⁴⁴	PD
78	NEUROtiker ²⁴⁵ , NEUROtiker ²⁴⁶	PD
79	NEUROtiker ²⁴⁷ , NEUROtiker ²⁴⁸	PD
80	NEUROtiker ²⁴⁹ , NEUROtiker ²⁵⁰	PD
81	NEUROtiker ²⁵¹ , NEUROtiker ²⁵²	PD
82	NEUROtiker ²⁵³ , NEUROtiker ²⁵⁴	PD
83	NEUROtiker ²⁵⁵ , NEUROtiker ²⁵⁶	PD
84	NEUROtiker ²⁵⁷ , NEUROtiker ²⁵⁸	PD
85	NEUROtiker ²⁵⁹ , NEUROtiker ²⁶⁰	PD
86	NEUROtiker ²⁶¹ , NEUROtiker ²⁶²	PD

229 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

230 <https://wiki/User:NEUROtiker>

231 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

232 <https://wiki/User:NEUROtiker>

233 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

234 <https://wiki/User:NEUROtiker>

235 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

236 <https://wiki/User:NEUROtiker>

237 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

238 <https://wiki/User:NEUROtiker>

239 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

240 <https://wiki/User:NEUROtiker>

241 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

242 <https://wiki/User:NEUROtiker>

243 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

244 <https://wiki/User:NEUROtiker>

245 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

246 <https://wiki/User:NEUROtiker>

247 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

248 <https://wiki/User:NEUROtiker>

249 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

250 <https://wiki/User:NEUROtiker>

251 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

252 <https://wiki/User:NEUROtiker>

253 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

254 <https://wiki/User:NEUROtiker>

255 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

256 <https://wiki/User:NEUROtiker>

257 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

258 <https://wiki/User:NEUROtiker>

259 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

260 <https://wiki/User:NEUROtiker>

261 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

262 <https://wiki/User:NEUROtiker>

87	NEUROtiker ²⁶³ , NEUROtiker ²⁶⁴	PD
88	NEUROtiker ²⁶⁵ , NEUROtiker ²⁶⁶	PD
89	NEUROtiker ²⁶⁷ , NEUROtiker ²⁶⁸	PD
90	NEUROtiker ²⁶⁹ , NEUROtiker ²⁷⁰	PD
91	NEUROtiker ²⁷¹ , NEUROtiker ²⁷²	PD
92	NEUROtiker ²⁷³ , NEUROtiker ²⁷⁴	PD
93	NEUROtiker ²⁷⁵ , NEUROtiker ²⁷⁶	PD
94	NEUROtiker ²⁷⁷ , NEUROtiker ²⁷⁸	PD
95	NEUROtiker ²⁷⁹ , NEUROtiker ²⁸⁰	PD
96	NEUROtiker ²⁸¹ , NEUROtiker ²⁸²	PD
97	NEUROtiker ²⁸³ (talk ²⁸⁴), NEUROtiker ²⁸⁵ (talk ²⁸⁶)	PD
98	NEUROtiker ²⁸⁷ , NEUROtiker ²⁸⁸	PD
99	NEUROtiker ²⁸⁹ , NEUROtiker ²⁹⁰	PD
100	Yikrazuul ²⁹¹ , Yikrazuul ²⁹²	PD
101	NEUROtiker ²⁹³ , NEUROtiker ²⁹⁴	PD
102	NEUROtiker ²⁹⁵ , NEUROtiker ²⁹⁶	PD
103	NEUROtiker ²⁹⁷ , NEUROtiker ²⁹⁸	PD

263 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
264 <https://wiki/User:NEUROtiker>
265 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
266 <https://wiki/User:NEUROtiker>
267 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
268 <https://wiki/User:NEUROtiker>
269 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
270 <https://wiki/User:NEUROtiker>
271 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
272 <https://wiki/User:NEUROtiker>
273 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
274 <https://wiki/User:NEUROtiker>
275 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
276 <https://wiki/User:NEUROtiker>
277 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
278 <https://wiki/User:NEUROtiker>
279 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
280 <https://wiki/User:NEUROtiker>
281 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
282 <https://wiki/User:NEUROtiker>
283 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
284 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
285 <https://wiki/User:NEUROtiker>
286 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
287 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
288 <https://wiki/User:NEUROtiker>
289 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
290 <https://wiki/User:NEUROtiker>
291 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Yikrazuul>
292 <https://wiki/User:Yikrazuul>
293 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
294 <https://wiki/User:NEUROtiker>
295 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
296 <https://wiki/User:NEUROtiker>
297 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
298 <https://wiki/User:NEUROtiker>

104	NEUROtiker ²⁹⁹ , NEUROtiker ³⁰⁰	PD
105	NEUROtiker ³⁰¹ , NEUROtiker ³⁰²	PD
106	NEUROtiker ³⁰³ , NEUROtiker ³⁰⁴	PD
107	NEUROtiker ³⁰⁵ , NEUROtiker ³⁰⁶	PD
108	NEUROtiker ³⁰⁷ , NEUROtiker ³⁰⁸	PD
109	NEUROtiker ³⁰⁹ , NEUROtiker ³¹⁰	PD
110	Ayacop ³¹¹ , Ayacop ³¹²	PD
111	NEUROtiker ³¹³ , NEUROtiker ³¹⁴	PD
112	NEUROtiker ³¹⁵ , NEUROtiker ³¹⁶	PD
113	NEUROtiker ³¹⁷ , NEUROtiker ³¹⁸	PD
114	NEUROtiker ³¹⁹ , NEUROtiker ³²⁰	PD
115	NEUROtiker ³²¹ , NEUROtiker ³²²	PD
116	NEUROtiker ³²³ , NEUROtiker ³²⁴	PD
117	NEUROtiker ³²⁵ , NEUROtiker ³²⁶	PD
118	NEUROtiker ³²⁷ , NEUROtiker ³²⁸	PD
119	NEUROtiker ³²⁹ , NEUROtiker ³³⁰	PD
120	NEUROtiker ³³¹ , NEUROtiker ³³²	PD

299 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

300 <https://wiki/User:NEUROtiker>

301 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

302 <https://wiki/User:NEUROtiker>

303 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

304 <https://wiki/User:NEUROtiker>

305 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

306 <https://wiki/User:NEUROtiker>

307 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

308 <https://wiki/User:NEUROtiker>

309 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

310 <https://wiki/User:NEUROtiker>

311 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Ayacop>

312 <https://wiki/User:Ayacop>

313 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

314 <https://wiki/User:NEUROtiker>

315 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

316 <https://wiki/User:NEUROtiker>

317 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

318 <https://wiki/User:NEUROtiker>

319 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

320 <https://wiki/User:NEUROtiker>

321 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

322 <https://wiki/User:NEUROtiker>

323 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

324 <https://wiki/User:NEUROtiker>

325 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

326 <https://wiki/User:NEUROtiker>

327 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

328 <https://wiki/User:NEUROtiker>

329 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

330 <https://wiki/User:NEUROtiker>

331 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

332 <https://wiki/User:NEUROtiker>

121	NEUROtiker ³³³ , NEUROtiker ³³⁴	PD
122	NEUROtiker ³³⁵ , NEUROtiker ³³⁶	PD
123	NEUROtiker ³³⁷ , NEUROtiker ³³⁸	PD
124	NEUROtiker ³³⁹ , NEUROtiker ³⁴⁰	PD
125	NEUROtiker ³⁴¹ , NEUROtiker ³⁴²	PD
126	NEUROtiker ³⁴³ , NEUROtiker ³⁴⁴	PD
127	<p>³⁴⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> • This SVG image was created by Medium69³⁴⁶. • Cette image SVG a été créée par Medium69³⁴⁷. <p>Please credit this : <i>William Crochot</i> ³⁴⁸</p> <p>,</p> <p>³⁴⁹</p> <ul style="list-style-type: none"> • This SVG image was created by Medium69³⁵⁰. • Cette image SVG a été créée par Medium69³⁵¹. <p>Please credit this : <i>William Crochot</i> ³⁵²</p>	PD
128	NEUROtiker ³⁵³ , NEUROtiker ³⁵⁴	PD
129	NEUROtiker ³⁵⁵ , NEUROtiker ³⁵⁶	PD
130	NEUROtiker ³⁵⁷ , NEUROtiker ³⁵⁸	PD
131	NEUROtiker ³⁵⁹ , NEUROtiker ³⁶⁰	PD
132	NEUROtiker ³⁶¹ , NEUROtiker ³⁶²	PD

333 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

334 <https://wiki/User:NEUROtiker>

335 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

336 <https://wiki/User:NEUROtiker>

337 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

338 <https://wiki/User:NEUROtiker>

339 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

340 <https://wiki/User:NEUROtiker>

341 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

342 <https://wiki/User:NEUROtiker>

343 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

344 <https://wiki/User:NEUROtiker>

345 http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Biochem_reaction_arrow_reversible_NNNN_horiz_med.svg

346 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Medium69>

347 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Medium69>

348 http://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Images_by_Medium69

349 https://wiki/File:Biochem_reaction_arrow_reversible_NNNN_horiz_med.svg

350 <https://wiki/User:Medium69>

351 <https://wiki/User:Medium69>

352 https://wiki/Category:Images_by_Medium69

353 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

354 <https://wiki/User:NEUROtiker>

355 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

356 <https://wiki/User:NEUROtiker>

357 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

358 <https://wiki/User:NEUROtiker>

359 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

360 <https://wiki/User:NEUROtiker>

361 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

362 <https://wiki/User:NEUROtiker>

133	NEUROtiker ³⁶³ , NEUROtiker ³⁶⁴	PD
134	NEUROtiker ³⁶⁵ , NEUROtiker ³⁶⁶	PD
135	NEUROtiker ³⁶⁷ , NEUROtiker ³⁶⁸	PD
136	NEUROtiker ³⁶⁹ , NEUROtiker ³⁷⁰	PD
137	NEUROtiker ³⁷¹ , NEUROtiker ³⁷²	PD
138	NEUROtiker ³⁷³ , NEUROtiker ³⁷⁴	PD
139	NEUROtiker ³⁷⁵ , NEUROtiker ³⁷⁶	PD
140	NEUROtiker ³⁷⁷ , NEUROtiker ³⁷⁸	PD
141	NEUROtiker ³⁷⁹ , NEUROtiker ³⁸⁰	PD
142	NEUROtiker ³⁸¹ , NEUROtiker ³⁸²	PD
143	NEUROtiker ³⁸³ , NEUROtiker ³⁸⁴	PD
144	NEUROtiker ³⁸⁵ , NEUROtiker ³⁸⁶	PD
145	NEUROtiker ³⁸⁷ , NEUROtiker ³⁸⁸	PD
146	NEUROtiker ³⁸⁹ , NEUROtiker ³⁹⁰	PD
147	NEUROtiker ³⁹¹ , NEUROtiker ³⁹²	PD
148	NEUROtiker ³⁹³ , NEUROtiker ³⁹⁴	PD
149	NEUROtiker ³⁹⁵ , NEUROtiker ³⁹⁶	PD

363 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

364 <https://wiki/User:NEUROtiker>

365 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

366 <https://wiki/User:NEUROtiker>

367 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

368 <https://wiki/User:NEUROtiker>

369 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

370 <https://wiki/User:NEUROtiker>

371 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

372 <https://wiki/User:NEUROtiker>

373 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

374 <https://wiki/User:NEUROtiker>

375 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

376 <https://wiki/User:NEUROtiker>

377 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

378 <https://wiki/User:NEUROtiker>

379 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

380 <https://wiki/User:NEUROtiker>

381 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

382 <https://wiki/User:NEUROtiker>

383 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

384 <https://wiki/User:NEUROtiker>

385 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

386 <https://wiki/User:NEUROtiker>

387 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

388 <https://wiki/User:NEUROtiker>

389 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

390 <https://wiki/User:NEUROtiker>

391 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

392 <https://wiki/User:NEUROtiker>

393 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

394 <https://wiki/User:NEUROtiker>

395 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

396 <https://wiki/User:NEUROtiker>

150	NEUROtiker ³⁹⁷ , NEUROtiker ³⁹⁸	PD
151	NEUROtiker ³⁹⁹ , NEUROtiker ⁴⁰⁰	PD
152	NEUROtiker ⁴⁰¹ , NEUROtiker ⁴⁰²	PD
153	NEUROtiker ⁴⁰³ , NEUROtiker ⁴⁰⁴	PD
154	NEUROtiker ⁴⁰⁵ , NEUROtiker ⁴⁰⁶	PD
155	NEUROtiker ⁴⁰⁷ , NEUROtiker ⁴⁰⁸	PD
156	NEUROtiker ⁴⁰⁹ (talk ⁴¹⁰), NEUROtiker ⁴¹¹ (talk ⁴¹²)	PD
157	NEUROtiker ⁴¹³ , NEUROtiker ⁴¹⁴	PD
158	NEUROtiker ⁴¹⁵ , NEUROtiker ⁴¹⁶	PD
159	NEUROtiker ⁴¹⁷ , NEUROtiker ⁴¹⁸	PD
160	NEUROtiker ⁴¹⁹ , NEUROtiker ⁴²⁰	PD
161	NEUROtiker ⁴²¹ , NEUROtiker ⁴²²	PD
162	NEUROtiker ⁴²³ , NEUROtiker ⁴²⁴	PD
163	NEUROtiker ⁴²⁵ , NEUROtiker ⁴²⁶	PD
164	NEUROtiker ⁴²⁷ , NEUROtiker ⁴²⁸	PD
165	NEUROtiker ⁴²⁹ , NEUROtiker ⁴³⁰	PD
166	NEUROtiker ⁴³¹ , NEUROtiker ⁴³²	PD

397 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
398 <https://wiki/User:NEUROtiker>
399 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
400 <https://wiki/User:NEUROtiker>
401 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
402 <https://wiki/User:NEUROtiker>
403 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
404 <https://wiki/User:NEUROtiker>
405 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
406 <https://wiki/User:NEUROtiker>
407 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
408 <https://wiki/User:NEUROtiker>
409 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
410 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
411 <https://wiki/User:NEUROtiker>
412 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
413 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
414 <https://wiki/User:NEUROtiker>
415 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
416 <https://wiki/User:NEUROtiker>
417 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
418 <https://wiki/User:NEUROtiker>
419 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
420 <https://wiki/User:NEUROtiker>
421 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
422 <https://wiki/User:NEUROtiker>
423 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
424 <https://wiki/User:NEUROtiker>
425 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
426 <https://wiki/User:NEUROtiker>
427 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
428 <https://wiki/User:NEUROtiker>
429 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
430 <https://wiki/User:NEUROtiker>
431 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
432 <https://wiki/User:NEUROtiker>

167	NEUROtiker ⁴³³ , NEUROtiker ⁴³⁴	PD
168	NEUROtiker ⁴³⁵ , NEUROtiker ⁴³⁶	PD
169	NEUROtiker ⁴³⁷ , NEUROtiker ⁴³⁸	PD
170	NEUROtiker ⁴³⁹ , NEUROtiker ⁴⁴⁰	PD
171	NEUROtiker ⁴⁴¹ , NEUROtiker ⁴⁴²	PD
172	NEUROtiker ⁴⁴³ , NEUROtiker ⁴⁴⁴	PD
173	NEUROtiker ⁴⁴⁵ , NEUROtiker ⁴⁴⁶	PD
174	NEUROtiker ⁴⁴⁷ , NEUROtiker ⁴⁴⁸	PD
175	NEUROtiker ⁴⁴⁹ , NEUROtiker ⁴⁵⁰	PD
176	NEUROtiker ⁴⁵¹ , NEUROtiker ⁴⁵²	PD
177	NEUROtiker ⁴⁵³ , NEUROtiker ⁴⁵⁴	PD
178	NEUROtiker ⁴⁵⁵ , NEUROtiker ⁴⁵⁶	PD
179	NEUROtiker ⁴⁵⁷ , NEUROtiker ⁴⁵⁸	PD
180	NEUROtiker ⁴⁵⁹ , NEUROtiker ⁴⁶⁰	PD
181	NEUROtiker ⁴⁶¹ , NEUROtiker ⁴⁶²	PD
182	NEUROtiker ⁴⁶³ , NEUROtiker ⁴⁶⁴	PD
183	NEUROtiker ⁴⁶⁵ , NEUROtiker ⁴⁶⁶	PD

433 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

434 <https://wiki/User:NEUROtiker>

435 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

436 <https://wiki/User:NEUROtiker>

437 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

438 <https://wiki/User:NEUROtiker>

439 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

440 <https://wiki/User:NEUROtiker>

441 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

442 <https://wiki/User:NEUROtiker>

443 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

444 <https://wiki/User:NEUROtiker>

445 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

446 <https://wiki/User:NEUROtiker>

447 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

448 <https://wiki/User:NEUROtiker>

449 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

450 <https://wiki/User:NEUROtiker>

451 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

452 <https://wiki/User:NEUROtiker>

453 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

454 <https://wiki/User:NEUROtiker>

455 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

456 <https://wiki/User:NEUROtiker>

457 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

458 <https://wiki/User:NEUROtiker>

459 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

460 <https://wiki/User:NEUROtiker>

461 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

462 <https://wiki/User:NEUROtiker>

463 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

464 <https://wiki/User:NEUROtiker>

465 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

466 <https://wiki/User:NEUROtiker>

184	NEUROtiker ⁴⁶⁷ , NEUROtiker ⁴⁶⁸	PD
185	NEUROtiker ⁴⁶⁹ , NEUROtiker ⁴⁷⁰	PD
186	NEUROtiker ⁴⁷¹ , NEUROtiker ⁴⁷²	PD
187	NEUROtiker ⁴⁷³ , NEUROtiker ⁴⁷⁴	PD
188	NEUROtiker ⁴⁷⁵ , NEUROtiker ⁴⁷⁶	PD
189	NEUROtiker ⁴⁷⁷ , NEUROtiker ⁴⁷⁸	PD
190	NEUROtiker ⁴⁷⁹ , NEUROtiker ⁴⁸⁰	PD
191	NEUROtiker ⁴⁸¹ , NEUROtiker ⁴⁸²	PD
192	NEUROtiker ⁴⁸³ , NEUROtiker ⁴⁸⁴	PD
193	NEUROtiker ⁴⁸⁵ , NEUROtiker ⁴⁸⁶	PD
194	NEUROtiker ⁴⁸⁷ , NEUROtiker ⁴⁸⁸	PD
195	NEUROtiker ⁴⁸⁹ , NEUROtiker ⁴⁹⁰	PD
196	NEUROtiker ⁴⁹¹ , NEUROtiker ⁴⁹²	PD
197	NEUROtiker ⁴⁹³ , NEUROtiker ⁴⁹⁴	PD
198	NEUROtiker ⁴⁹⁵ , NEUROtiker ⁴⁹⁶	PD
199	NEUROtiker ⁴⁹⁷ , NEUROtiker ⁴⁹⁸	PD
200	NEUROtiker ⁴⁹⁹ , NEUROtiker ⁵⁰⁰	PD

467 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
468 <https://wiki/User:NEUROtiker>
469 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
470 <https://wiki/User:NEUROtiker>
471 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
472 <https://wiki/User:NEUROtiker>
473 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
474 <https://wiki/User:NEUROtiker>
475 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
476 <https://wiki/User:NEUROtiker>
477 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
478 <https://wiki/User:NEUROtiker>
479 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
480 <https://wiki/User:NEUROtiker>
481 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
482 <https://wiki/User:NEUROtiker>
483 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
484 <https://wiki/User:NEUROtiker>
485 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
486 <https://wiki/User:NEUROtiker>
487 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
488 <https://wiki/User:NEUROtiker>
489 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
490 <https://wiki/User:NEUROtiker>
491 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
492 <https://wiki/User:NEUROtiker>
493 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
494 <https://wiki/User:NEUROtiker>
495 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
496 <https://wiki/User:NEUROtiker>
497 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
498 <https://wiki/User:NEUROtiker>
499 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
500 <https://wiki/User:NEUROtiker>

201	NEUROtiker ⁵⁰¹ , NEUROtiker ⁵⁰²	PD
202	NEUROtiker ⁵⁰³ , NEUROtiker ⁵⁰⁴	PD
203	NEUROtiker ⁵⁰⁵ , NEUROtiker ⁵⁰⁶	PD
204	NEUROtiker ⁵⁰⁷ , NEUROtiker ⁵⁰⁸	PD
205	NEUROtiker ⁵⁰⁹ , NEUROtiker ⁵¹⁰	PD
206	NEUROtiker ⁵¹¹ , NEUROtiker ⁵¹²	PD
207	NEUROtiker ⁵¹³ , NEUROtiker ⁵¹⁴	PD
208	NEUROtiker ⁵¹⁵ , NEUROtiker ⁵¹⁶	PD
209	NEUROtiker ⁵¹⁷ , NEUROtiker ⁵¹⁸	PD
210	NEUROtiker ⁵¹⁹ , NEUROtiker ⁵²⁰	PD
211	NEUROtiker ⁵²¹ , NEUROtiker ⁵²²	PD
212	NEUROtiker ⁵²³ , NEUROtiker ⁵²⁴	PD
213	NEUROtiker ⁵²⁵ , NEUROtiker ⁵²⁶	PD
214	NEUROtiker ⁵²⁷ , NEUROtiker ⁵²⁸	PD
215	NEUROtiker ⁵²⁹ , NEUROtiker ⁵³⁰	PD
216	NEUROtiker ⁵³¹ , NEUROtiker ⁵³²	PD
217	NEUROtiker ⁵³³ , NEUROtiker ⁵³⁴	PD

501 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

502 <https://wiki/User:NEUROtiker>

503 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

504 <https://wiki/User:NEUROtiker>

505 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

506 <https://wiki/User:NEUROtiker>

507 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

508 <https://wiki/User:NEUROtiker>

509 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

510 <https://wiki/User:NEUROtiker>

511 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

512 <https://wiki/User:NEUROtiker>

513 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

514 <https://wiki/User:NEUROtiker>

515 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

516 <https://wiki/User:NEUROtiker>

517 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

518 <https://wiki/User:NEUROtiker>

519 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

520 <https://wiki/User:NEUROtiker>

521 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

522 <https://wiki/User:NEUROtiker>

523 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

524 <https://wiki/User:NEUROtiker>

525 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

526 <https://wiki/User:NEUROtiker>

527 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

528 <https://wiki/User:NEUROtiker>

529 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

530 <https://wiki/User:NEUROtiker>

531 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

532 <https://wiki/User:NEUROtiker>

533 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

534 <https://wiki/User:NEUROtiker>

218	NEUROtiker ⁵³⁵ , NEUROtiker ⁵³⁶	PD
219	NEUROtiker ⁵³⁷ , NEUROtiker ⁵³⁸	PD
220	NEUROtiker ⁵³⁹ , NEUROtiker ⁵⁴⁰	PD
221	NEUROtiker ⁵⁴¹ , NEUROtiker ⁵⁴²	PD
222	NEUROtiker ⁵⁴³ , NEUROtiker ⁵⁴⁴	PD
223	NEUROtiker ⁵⁴⁵ , NEUROtiker ⁵⁴⁶	PD
224	NEUROtiker ⁵⁴⁷ , NEUROtiker ⁵⁴⁸	PD
225	NEUROtiker ⁵⁴⁹ , NEUROtiker ⁵⁵⁰	PD
226	NEUROtiker ⁵⁵¹ , NEUROtiker ⁵⁵²	PD
227	NEUROtiker ⁵⁵³ , NEUROtiker ⁵⁵⁴	PD
228	NEUROtiker ⁵⁵⁵ , NEUROtiker ⁵⁵⁶	PD
229	NEUROtiker ⁵⁵⁷ , NEUROtiker ⁵⁵⁸	PD
230	NEUROtiker ⁵⁵⁹ , NEUROtiker ⁵⁶⁰	PD
231	NEUROtiker ⁵⁶¹ , NEUROtiker ⁵⁶²	PD
232	NEUROtiker ⁵⁶³ , NEUROtiker ⁵⁶⁴	PD
233	NEUROtiker ⁵⁶⁵ , NEUROtiker ⁵⁶⁶	PD
234	NEUROtiker ⁵⁶⁷ , NEUROtiker ⁵⁶⁸	PD

535 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

536 <https://wiki/User:NEUROtiker>

537 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

538 <https://wiki/User:NEUROtiker>

539 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

540 <https://wiki/User:NEUROtiker>

541 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

542 <https://wiki/User:NEUROtiker>

543 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

544 <https://wiki/User:NEUROtiker>

545 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

546 <https://wiki/User:NEUROtiker>

547 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

548 <https://wiki/User:NEUROtiker>

549 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

550 <https://wiki/User:NEUROtiker>

551 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

552 <https://wiki/User:NEUROtiker>

553 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

554 <https://wiki/User:NEUROtiker>

555 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

556 <https://wiki/User:NEUROtiker>

557 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

558 <https://wiki/User:NEUROtiker>

559 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

560 <https://wiki/User:NEUROtiker>

561 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

562 <https://wiki/User:NEUROtiker>

563 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

564 <https://wiki/User:NEUROtiker>

565 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

566 <https://wiki/User:NEUROtiker>

567 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

568 <https://wiki/User:NEUROtiker>

235	NEUROtiker ⁵⁶⁹ , NEUROtiker ⁵⁷⁰	PD
236	NEUROtiker ⁵⁷¹ , NEUROtiker ⁵⁷²	PD
237	NEUROtiker ⁵⁷³ , NEUROtiker ⁵⁷⁴	PD
238	NEUROtiker ⁵⁷⁵ , NEUROtiker ⁵⁷⁶	PD
239	NEUROtiker ⁵⁷⁷ , NEUROtiker ⁵⁷⁸	PD
240	NEUROtiker ⁵⁷⁹ , NEUROtiker ⁵⁸⁰	PD
241	NEUROtiker ⁵⁸¹ , NEUROtiker ⁵⁸²	PD
242	NEUROtiker ⁵⁸³ , NEUROtiker ⁵⁸⁴	PD
243	NEUROtiker ⁵⁸⁵ , NEUROtiker ⁵⁸⁶	PD
244	NEUROtiker ⁵⁸⁷ , NEUROtiker ⁵⁸⁸	PD
245	NEUROtiker ⁵⁸⁹ , NEUROtiker ⁵⁹⁰	PD
246	NEUROtiker ⁵⁹¹ , NEUROtiker ⁵⁹²	PD
247	NEUROtiker ⁵⁹³ , NEUROtiker ⁵⁹⁴	PD
248	NEUROtiker ⁵⁹⁵ , NEUROtiker ⁵⁹⁶	PD
249	NEUROtiker ⁵⁹⁷ , NEUROtiker ⁵⁹⁸	PD
250	NEUROtiker ⁵⁹⁹ , NEUROtiker ⁶⁰⁰	PD
251	NEUROtiker ⁶⁰¹ , NEUROtiker ⁶⁰²	PD

569 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

570 <https://wiki/User:NEUROtiker>

571 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

572 <https://wiki/User:NEUROtiker>

573 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

574 <https://wiki/User:NEUROtiker>

575 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

576 <https://wiki/User:NEUROtiker>

577 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

578 <https://wiki/User:NEUROtiker>

579 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

580 <https://wiki/User:NEUROtiker>

581 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

582 <https://wiki/User:NEUROtiker>

583 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

584 <https://wiki/User:NEUROtiker>

585 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

586 <https://wiki/User:NEUROtiker>

587 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

588 <https://wiki/User:NEUROtiker>

589 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

590 <https://wiki/User:NEUROtiker>

591 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

592 <https://wiki/User:NEUROtiker>

593 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

594 <https://wiki/User:NEUROtiker>

595 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

596 <https://wiki/User:NEUROtiker>

597 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

598 <https://wiki/User:NEUROtiker>

599 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

600 <https://wiki/User:NEUROtiker>

601 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

602 <https://wiki/User:NEUROtiker>

252	NEUROtiker ⁶⁰³ , NEUROtiker ⁶⁰⁴	PD
253	NEUROtiker ⁶⁰⁵ , NEUROtiker ⁶⁰⁶	PD
254	NEUROtiker ⁶⁰⁷ , NEUROtiker ⁶⁰⁸	PD
255	NEUROtiker ⁶⁰⁹ , NEUROtiker ⁶¹⁰	PD
256	NEUROtiker ⁶¹¹ , NEUROtiker ⁶¹²	PD
257	NEUROtiker ⁶¹³ , NEUROtiker ⁶¹⁴	PD
258	NEUROtiker ⁶¹⁵ , NEUROtiker ⁶¹⁶	PD
259	NEUROtiker ⁶¹⁷ , NEUROtiker ⁶¹⁸	PD
260	NEUROtiker ⁶¹⁹ , NEUROtiker ⁶²⁰	PD
261	NEUROtiker ⁶²¹ , NEUROtiker ⁶²²	PD
262	NEUROtiker ⁶²³ , NEUROtiker ⁶²⁴	PD
263	NEUROtiker ⁶²⁵ , NEUROtiker ⁶²⁶	PD
264	NEUROtiker ⁶²⁷ , NEUROtiker ⁶²⁸	PD
265	NEUROtiker ⁶²⁹ , NEUROtiker ⁶³⁰	PD
266	NEUROtiker ⁶³¹ , NEUROtiker ⁶³²	PD
267	NEUROtiker ⁶³³ , NEUROtiker ⁶³⁴	PD
268	NEUROtiker ⁶³⁵ , NEUROtiker ⁶³⁶	PD

603 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
604 <https://wiki/User:NEUROtiker>
605 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
606 <https://wiki/User:NEUROtiker>
607 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
608 <https://wiki/User:NEUROtiker>
609 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
610 <https://wiki/User:NEUROtiker>
611 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
612 <https://wiki/User:NEUROtiker>
613 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
614 <https://wiki/User:NEUROtiker>
615 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
616 <https://wiki/User:NEUROtiker>
617 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
618 <https://wiki/User:NEUROtiker>
619 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
620 <https://wiki/User:NEUROtiker>
621 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
622 <https://wiki/User:NEUROtiker>
623 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
624 <https://wiki/User:NEUROtiker>
625 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
626 <https://wiki/User:NEUROtiker>
627 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
628 <https://wiki/User:NEUROtiker>
629 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
630 <https://wiki/User:NEUROtiker>
631 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
632 <https://wiki/User:NEUROtiker>
633 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
634 <https://wiki/User:NEUROtiker>
635 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
636 <https://wiki/User:NEUROtiker>

269	NEUROtiker ⁶³⁷ , NEUROtiker ⁶³⁸	PD
270	NEUROtiker ⁶³⁹ , NEUROtiker ⁶⁴⁰	PD
271	NEUROtiker ⁶⁴¹ , NEUROtiker ⁶⁴²	PD
272	NEUROtiker ⁶⁴³ , NEUROtiker ⁶⁴⁴	PD
273	NEUROtiker ⁶⁴⁵ , NEUROtiker ⁶⁴⁶	PD
274	NEUROtiker ⁶⁴⁷ , NEUROtiker ⁶⁴⁸	PD
275	NEUROtiker ⁶⁴⁹ , NEUROtiker ⁶⁵⁰	PD
276	NEUROtiker ⁶⁵¹ , NEUROtiker ⁶⁵²	PD
277	NEUROtiker ⁶⁵³ , NEUROtiker ⁶⁵⁴	PD
278	NEUROtiker ⁶⁵⁵ , NEUROtiker ⁶⁵⁶	PD
279	NEUROtiker ⁶⁵⁷ , NEUROtiker ⁶⁵⁸	PD
280	NEUROtiker ⁶⁵⁹ , NEUROtiker ⁶⁶⁰	PD
281	NEUROtiker ⁶⁶¹ , NEUROtiker ⁶⁶²	PD
282	NEUROtiker ⁶⁶³ , NEUROtiker ⁶⁶⁴	PD
283	NEUROtiker ⁶⁶⁵ , NEUROtiker ⁶⁶⁶	PD
284	NEUROtiker ⁶⁶⁷ , NEUROtiker ⁶⁶⁸	PD
285	NEUROtiker ⁶⁶⁹ , NEUROtiker ⁶⁷⁰	PD

637 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

638 <https://wiki/User:NEUROtiker>

639 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

640 <https://wiki/User:NEUROtiker>

641 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

642 <https://wiki/User:NEUROtiker>

643 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

644 <https://wiki/User:NEUROtiker>

645 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

646 <https://wiki/User:NEUROtiker>

647 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

648 <https://wiki/User:NEUROtiker>

649 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

650 <https://wiki/User:NEUROtiker>

651 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

652 <https://wiki/User:NEUROtiker>

653 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

654 <https://wiki/User:NEUROtiker>

655 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

656 <https://wiki/User:NEUROtiker>

657 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

658 <https://wiki/User:NEUROtiker>

659 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

660 <https://wiki/User:NEUROtiker>

661 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

662 <https://wiki/User:NEUROtiker>

663 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

664 <https://wiki/User:NEUROtiker>

665 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

666 <https://wiki/User:NEUROtiker>

667 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

668 <https://wiki/User:NEUROtiker>

669 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

670 <https://wiki/User:NEUROtiker>

286	NEUROtiker ⁶⁷¹ , NEUROtiker ⁶⁷²	PD
287	NEUROtiker ⁶⁷³ , NEUROtiker ⁶⁷⁴	PD
288	NEUROtiker ⁶⁷⁵ , NEUROtiker ⁶⁷⁶	PD
289	NEUROtiker ⁶⁷⁷ , NEUROtiker ⁶⁷⁸	PD
290	NEUROtiker ⁶⁷⁹ , NEUROtiker ⁶⁸⁰	PD
291	NEUROtiker ⁶⁸¹ , NEUROtiker ⁶⁸²	PD
292	NEUROtiker ⁶⁸³ , NEUROtiker ⁶⁸⁴	PD
293	NEUROtiker ⁶⁸⁵ , NEUROtiker ⁶⁸⁶	PD
294	NEUROtiker ⁶⁸⁷ , NEUROtiker ⁶⁸⁸	PD
295	NEUROtiker ⁶⁸⁹ , NEUROtiker ⁶⁹⁰	PD
296	NEUROtiker ⁶⁹¹ , NEUROtiker ⁶⁹²	PD
297	NEUROtiker ⁶⁹³ , NEUROtiker ⁶⁹⁴	PD
298	NEUROtiker ⁶⁹⁵ , NEUROtiker ⁶⁹⁶	PD
299	NEUROtiker ⁶⁹⁷ , NEUROtiker ⁶⁹⁸	PD
300	NEUROtiker ⁶⁹⁹ , NEUROtiker ⁷⁰⁰	PD
301	NEUROtiker ⁷⁰¹ , NEUROtiker ⁷⁰²	PD
302	NEUROtiker ⁷⁰³ , NEUROtiker ⁷⁰⁴	PD

671 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

672 <https://wiki/User:NEUROtiker>

673 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

674 <https://wiki/User:NEUROtiker>

675 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

676 <https://wiki/User:NEUROtiker>

677 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

678 <https://wiki/User:NEUROtiker>

679 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

680 <https://wiki/User:NEUROtiker>

681 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

682 <https://wiki/User:NEUROtiker>

683 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

684 <https://wiki/User:NEUROtiker>

685 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

686 <https://wiki/User:NEUROtiker>

687 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

688 <https://wiki/User:NEUROtiker>

689 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

690 <https://wiki/User:NEUROtiker>

691 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

692 <https://wiki/User:NEUROtiker>

693 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

694 <https://wiki/User:NEUROtiker>

695 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

696 <https://wiki/User:NEUROtiker>

697 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

698 <https://wiki/User:NEUROtiker>

699 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

700 <https://wiki/User:NEUROtiker>

701 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

702 <https://wiki/User:NEUROtiker>

703 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

704 <https://wiki/User:NEUROtiker>

303	NEUROtiker ⁷⁰⁵ , NEUROtiker ⁷⁰⁶	PD
304	NEUROtiker ⁷⁰⁷ , NEUROtiker ⁷⁰⁸	PD
305	NEUROtiker ⁷⁰⁹ , NEUROtiker ⁷¹⁰	PD
306	NEUROtiker ⁷¹¹ , NEUROtiker ⁷¹²	PD
307	NEUROtiker ⁷¹³ , NEUROtiker ⁷¹⁴	PD
308	NEUROtiker ⁷¹⁵ , NEUROtiker ⁷¹⁶	PD
309	NEUROtiker ⁷¹⁷ , NEUROtiker ⁷¹⁸	PD
310	NEUROtiker ⁷¹⁹ , NEUROtiker ⁷²⁰	PD
311	NEUROtiker ⁷²¹ , NEUROtiker ⁷²²	PD
312	NEUROtiker ⁷²³ , NEUROtiker ⁷²⁴	PD
313	NEUROtiker ⁷²⁵ , NEUROtiker ⁷²⁶	PD
314	NEUROtiker ⁷²⁷ , NEUROtiker ⁷²⁸	PD
315	NEUROtiker ⁷²⁹ , NEUROtiker ⁷³⁰	PD
316	NEUROtiker ⁷³¹ , NEUROtiker ⁷³²	PD
317	NEUROtiker ⁷³³ , NEUROtiker ⁷³⁴	PD
318	NEUROtiker ⁷³⁵ , NEUROtiker ⁷³⁶	PD
319	NEUROtiker ⁷³⁷ , NEUROtiker ⁷³⁸	PD

705 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

706 <https://wiki/User:NEUROtiker>

707 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

708 <https://wiki/User:NEUROtiker>

709 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

710 <https://wiki/User:NEUROtiker>

711 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

712 <https://wiki/User:NEUROtiker>

713 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

714 <https://wiki/User:NEUROtiker>

715 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

716 <https://wiki/User:NEUROtiker>

717 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

718 <https://wiki/User:NEUROtiker>

719 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

720 <https://wiki/User:NEUROtiker>

721 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

722 <https://wiki/User:NEUROtiker>

723 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

724 <https://wiki/User:NEUROtiker>

725 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

726 <https://wiki/User:NEUROtiker>

727 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

728 <https://wiki/User:NEUROtiker>

729 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

730 <https://wiki/User:NEUROtiker>

731 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

732 <https://wiki/User:NEUROtiker>

733 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

734 <https://wiki/User:NEUROtiker>

735 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

736 <https://wiki/User:NEUROtiker>

737 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

738 <https://wiki/User:NEUROtiker>

320	NEUROtiker ⁷³⁹ , NEUROtiker ⁷⁴⁰	PD
321	NEUROtiker ⁷⁴¹ , NEUROtiker ⁷⁴²	PD
322	NEUROtiker ⁷⁴³ , NEUROtiker ⁷⁴⁴	PD
323	NEUROtiker ⁷⁴⁵ , NEUROtiker ⁷⁴⁶	PD
324	NEUROtiker ⁷⁴⁷ , NEUROtiker ⁷⁴⁸	PD
325	NEUROtiker ⁷⁴⁹ , NEUROtiker ⁷⁵⁰	PD
326	Louisa Howard	PD
327	User:Rozzychan ⁷⁵¹	CC-BY-SA-2.5
328	OnkelDagobert ⁷⁵² , OnkelDagobert ⁷⁵³	GFDL
329	NEUROtiker ⁷⁵⁴ , NEUROtiker ⁷⁵⁵	PD
330	Tim Vickers ⁷⁵⁶ , after YOUNG IS, McENENY J (2001). "LIPOPROTEIN OXIDATION AND ATHEROSCLEROSIS ⁷⁵⁷ ". <i>Biochem Soc Trans</i> 29 (Pt 2): 358–62. PMID 11356183 ⁷⁵⁸ . , Tim Vickers ⁷⁵⁹ , after YOUNG IS, McENENY J (2001). "LIPOPROTEIN OXIDATION AND ATHEROSCLEROSIS ⁷⁶⁰ ". <i>Biochem Soc Trans</i> 29 (Pt 2): 358–62. PMID 11356183 ⁷⁶¹ . Vectorized by Fvasconcellos ⁷⁶² .	PD
331	NEUROtiker ⁷⁶³ , NEUROtiker ⁷⁶⁴	PD
332	NEUROtiker ⁷⁶⁵ , NEUROtiker ⁷⁶⁶	PD
333	NEUROtiker ⁷⁶⁷ , NEUROtiker ⁷⁶⁸	PD

739 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

740 <https://wiki/User:NEUROtiker>

741 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

742 <https://wiki/User:NEUROtiker>

743 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

744 <https://wiki/User:NEUROtiker>

745 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

746 <https://wiki/User:NEUROtiker>

747 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

748 <https://wiki/User:NEUROtiker>

749 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

750 <https://wiki/User:NEUROtiker>

751 <https://en.wikipedia.org/wiki/en>User:Rozzychan>

752 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:OnkelDagobert>

753 <https://wiki/User:OnkelDagobert>

754 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

755 <https://wiki/User:NEUROtiker>

756 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:TimVickers>

757 <http://www.biochemsoctrans.org/bst/029/0358/bst0290358.htm>

758 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11356183?dopt=Abstract>

759 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:TimVickers>

760 <http://www.biochemsoctrans.org/bst/029/0358/bst0290358.htm>

761 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11356183?dopt=Abstract>

762 <https://wiki/User:Fvasconcellos>

763 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

764 <https://wiki/User:NEUROtiker>

765 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

766 <https://wiki/User:NEUROtiker>

767 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

768 <https://wiki/User:NEUROtiker>

334	NEUROtiker ⁷⁶⁹ , NEUROtiker ⁷⁷⁰	PD
335	NEUROtiker ⁷⁷¹ , NEUROtiker ⁷⁷²	PD
336	NEUROtiker ⁷⁷³ , NEUROtiker ⁷⁷⁴	PD
337	NEUROtiker ⁷⁷⁵ , NEUROtiker ⁷⁷⁶	PD
338	NEUROtiker ⁷⁷⁷ , NEUROtiker ⁷⁷⁸	PD
339	NEUROtiker ⁷⁷⁹ , NEUROtiker ⁷⁸⁰	PD
340	NEUROtiker ⁷⁸¹ , NEUROtiker ⁷⁸²	PD
341	NEUROtiker ⁷⁸³ , NEUROtiker ⁷⁸⁴	PD
342	NEUROtiker ⁷⁸⁵ , NEUROtiker ⁷⁸⁶	PD
343	NEUROtiker ⁷⁸⁷ , NEUROtiker ⁷⁸⁸	PD
344	NEUROtiker ⁷⁸⁹ , NEUROtiker ⁷⁹⁰	PD
345	NEUROtiker ⁷⁹¹ , NEUROtiker ⁷⁹²	PD
346	NEUROtiker ⁷⁹³ , NEUROtiker ⁷⁹⁴	PD
347	NEUROtiker ⁷⁹⁵ , NEUROtiker ⁷⁹⁶	PD
348	NEUROtiker ⁷⁹⁷ , NEUROtiker ⁷⁹⁸	PD
349	NEUROtiker ⁷⁹⁹ , NEUROtiker ⁸⁰⁰	PD
350	NEUROtiker ⁸⁰¹ , NEUROtiker ⁸⁰²	PD

769 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

770 <https://wiki/User:NEUROtiker>

771 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

772 <https://wiki/User:NEUROtiker>

773 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

774 <https://wiki/User:NEUROtiker>

775 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

776 <https://wiki/User:NEUROtiker>

777 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

778 <https://wiki/User:NEUROtiker>

779 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

780 <https://wiki/User:NEUROtiker>

781 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

782 <https://wiki/User:NEUROtiker>

783 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

784 <https://wiki/User:NEUROtiker>

785 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

786 <https://wiki/User:NEUROtiker>

787 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

788 <https://wiki/User:NEUROtiker>

789 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

790 <https://wiki/User:NEUROtiker>

791 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

792 <https://wiki/User:NEUROtiker>

793 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

794 <https://wiki/User:NEUROtiker>

795 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

796 <https://wiki/User:NEUROtiker>

797 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

798 <https://wiki/User:NEUROtiker>

799 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

800 <https://wiki/User:NEUROtiker>

801 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

802 <https://wiki/User:NEUROtiker>

351	NEUROtiker ⁸⁰³ , NEUROtiker ⁸⁰⁴	PD
352	NEUROtiker ⁸⁰⁵ , NEUROtiker ⁸⁰⁶	PD
353	NEUROtiker ⁸⁰⁷ , NEUROtiker ⁸⁰⁸	PD
354	NEUROtiker ⁸⁰⁹ , NEUROtiker ⁸¹⁰	PD
355	NEUROtiker ⁸¹¹ , NEUROtiker ⁸¹²	PD
356	NEUROtiker ⁸¹³ , NEUROtiker ⁸¹⁴	PD
357	NEUROtiker ⁸¹⁵ , NEUROtiker ⁸¹⁶	PD
358	NEUROtiker ⁸¹⁷ , NEUROtiker ⁸¹⁸	PD
359	NEUROtiker ⁸¹⁹ , NEUROtiker ⁸²⁰	PD
360	NEUROtiker ⁸²¹ , NEUROtiker ⁸²²	PD
361	NEUROtiker ⁸²³ , NEUROtiker ⁸²⁴	PD
362	NEUROtiker ⁸²⁵ , NEUROtiker ⁸²⁶	PD
363	NEUROtiker ⁸²⁷ , NEUROtiker ⁸²⁸	PD
364	NEUROtiker ⁸²⁹ , NEUROtiker ⁸³⁰	PD
365	NEUROtiker ⁸³¹ , NEUROtiker ⁸³²	PD
366	NEUROtiker ⁸³³ , NEUROtiker ⁸³⁴	PD
367	NEUROtiker ⁸³⁵ , NEUROtiker ⁸³⁶	PD

803 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
804 <https://wiki/User:NEUROtiker>
805 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
806 <https://wiki/User:NEUROtiker>
807 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
808 <https://wiki/User:NEUROtiker>
809 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
810 <https://wiki/User:NEUROtiker>
811 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
812 <https://wiki/User:NEUROtiker>
813 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
814 <https://wiki/User:NEUROtiker>
815 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
816 <https://wiki/User:NEUROtiker>
817 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
818 <https://wiki/User:NEUROtiker>
819 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
820 <https://wiki/User:NEUROtiker>
821 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
822 <https://wiki/User:NEUROtiker>
823 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
824 <https://wiki/User:NEUROtiker>
825 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
826 <https://wiki/User:NEUROtiker>
827 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
828 <https://wiki/User:NEUROtiker>
829 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
830 <https://wiki/User:NEUROtiker>
831 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
832 <https://wiki/User:NEUROtiker>
833 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
834 <https://wiki/User:NEUROtiker>
835 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
836 <https://wiki/User:NEUROtiker>

368	NEUROtiker ⁸³⁷ , NEUROtiker ⁸³⁸	PD
369	NEUROtiker ⁸³⁹ , NEUROtiker ⁸⁴⁰	PD
370	NEUROtiker ⁸⁴¹ , NEUROtiker ⁸⁴²	PD
371	NEUROtiker ⁸⁴³ , NEUROtiker ⁸⁴⁴	PD
372	NEUROtiker ⁸⁴⁵ , NEUROtiker ⁸⁴⁶	PD
373	NEUROtiker ⁸⁴⁷ , NEUROtiker ⁸⁴⁸	PD
374	NEUROtiker ⁸⁴⁹ , NEUROtiker ⁸⁵⁰	PD
375	NEUROtiker ⁸⁵¹ , NEUROtiker ⁸⁵²	PD
376	NEUROtiker ⁸⁵³ , NEUROtiker ⁸⁵⁴	PD
377	NEUROtiker ⁸⁵⁵ , NEUROtiker ⁸⁵⁶	PD
378	NEUROtiker ⁸⁵⁷ , NEUROtiker ⁸⁵⁸	PD
379	NEUROtiker ⁸⁵⁹ , NEUROtiker ⁸⁶⁰	PD
380	NEUROtiker ⁸⁶¹ , NEUROtiker ⁸⁶²	PD
381	NEUROtiker ⁸⁶³ , NEUROtiker ⁸⁶⁴	PD
382	NEUROtiker ⁸⁶⁵ , NEUROtiker ⁸⁶⁶	PD
383	NEUROtiker ⁸⁶⁷ , NEUROtiker ⁸⁶⁸	PD
384	NEUROtiker ⁸⁶⁹ , NEUROtiker ⁸⁷⁰	PD

837 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

838 <https://wiki/User:NEUROtiker>

839 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

840 <https://wiki/User:NEUROtiker>

841 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

842 <https://wiki/User:NEUROtiker>

843 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

844 <https://wiki/User:NEUROtiker>

845 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

846 <https://wiki/User:NEUROtiker>

847 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

848 <https://wiki/User:NEUROtiker>

849 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

850 <https://wiki/User:NEUROtiker>

851 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

852 <https://wiki/User:NEUROtiker>

853 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

854 <https://wiki/User:NEUROtiker>

855 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

856 <https://wiki/User:NEUROtiker>

857 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

858 <https://wiki/User:NEUROtiker>

859 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

860 <https://wiki/User:NEUROtiker>

861 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

862 <https://wiki/User:NEUROtiker>

863 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

864 <https://wiki/User:NEUROtiker>

865 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

866 <https://wiki/User:NEUROtiker>

867 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

868 <https://wiki/User:NEUROtiker>

869 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

870 <https://wiki/User:NEUROtiker>

385	NEUROtiker ⁸⁷¹ , NEUROtiker ⁸⁷²	PD
386	NEUROtiker ⁸⁷³ , NEUROtiker ⁸⁷⁴	PD
387	NEUROtiker ⁸⁷⁵ , NEUROtiker ⁸⁷⁶	PD
388	NEUROtiker ⁸⁷⁷ , NEUROtiker ⁸⁷⁸	PD
389	NEUROtiker ⁸⁷⁹ , NEUROtiker ⁸⁸⁰	PD
390	NEUROtiker ⁸⁸¹ , NEUROtiker ⁸⁸²	PD
391	NEUROtiker ⁸⁸³ , NEUROtiker ⁸⁸⁴	PD
392	NEUROtiker ⁸⁸⁵ , NEUROtiker ⁸⁸⁶	PD
393	NEUROtiker ⁸⁸⁷ , NEUROtiker ⁸⁸⁸	PD
394	NEUROtiker ⁸⁸⁹ , NEUROtiker ⁸⁹⁰	PD
395	NEUROtiker ⁸⁹¹ , NEUROtiker ⁸⁹²	PD
396	NEUROtiker ⁸⁹³ , NEUROtiker ⁸⁹⁴	PD
397	NEUROtiker ⁸⁹⁵ , NEUROtiker ⁸⁹⁶	PD
398	NEUROtiker ⁸⁹⁷ , NEUROtiker ⁸⁹⁸	PD
399	NEUROtiker ⁸⁹⁹ , NEUROtiker ⁹⁰⁰	PD
400	NEUROtiker ⁹⁰¹ , NEUROtiker ⁹⁰²	PD
401	NEUROtiker ⁹⁰³ , NEUROtiker ⁹⁰⁴	PD

871 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
872 <https://wiki/User:NEUROtiker>
873 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
874 <https://wiki/User:NEUROtiker>
875 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
876 <https://wiki/User:NEUROtiker>
877 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
878 <https://wiki/User:NEUROtiker>
879 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
880 <https://wiki/User:NEUROtiker>
881 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
882 <https://wiki/User:NEUROtiker>
883 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
884 <https://wiki/User:NEUROtiker>
885 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
886 <https://wiki/User:NEUROtiker>
887 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
888 <https://wiki/User:NEUROtiker>
889 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
890 <https://wiki/User:NEUROtiker>
891 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
892 <https://wiki/User:NEUROtiker>
893 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
894 <https://wiki/User:NEUROtiker>
895 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
896 <https://wiki/User:NEUROtiker>
897 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
898 <https://wiki/User:NEUROtiker>
899 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
900 <https://wiki/User:NEUROtiker>
901 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
902 <https://wiki/User:NEUROtiker>
903 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
904 <https://wiki/User:NEUROtiker>

402	NEUROtiker ⁹⁰⁵ , NEUROtiker ⁹⁰⁶	PD
403	NEUROtiker ⁹⁰⁷ , NEUROtiker ⁹⁰⁸	PD
404	NEUROtiker ⁹⁰⁹ , NEUROtiker ⁹¹⁰	PD
405	NEUROtiker ⁹¹¹ , NEUROtiker ⁹¹²	PD
406	NEUROtiker ⁹¹³ , NEUROtiker ⁹¹⁴	PD
407	NEUROtiker ⁹¹⁵ , NEUROtiker ⁹¹⁶	PD
408	NEUROtiker ⁹¹⁷ , NEUROtiker ⁹¹⁸	PD
409	NEUROtiker ⁹¹⁹ , NEUROtiker ⁹²⁰	PD
410	NEUROtiker ⁹²¹ , NEUROtiker ⁹²²	PD
411	NEUROtiker ⁹²³ , NEUROtiker ⁹²⁴	PD
412	NEUROtiker ⁹²⁵ , NEUROtiker ⁹²⁶	PD
413	NEUROtiker ⁹²⁷ , NEUROtiker ⁹²⁸	PD
414	NEUROtiker ⁹²⁹ , NEUROtiker ⁹³⁰	PD
415	NEUROtiker ⁹³¹ , NEUROtiker ⁹³²	PD
416	NEUROtiker ⁹³³ , NEUROtiker ⁹³⁴	PD
417	NEUROtiker ⁹³⁵ , NEUROtiker ⁹³⁶	PD
418	NEUROtiker ⁹³⁷ , NEUROtiker ⁹³⁸	PD

905 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

906 <https://wiki/User:NEUROtiker>

907 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

908 <https://wiki/User:NEUROtiker>

909 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

910 <https://wiki/User:NEUROtiker>

911 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

912 <https://wiki/User:NEUROtiker>

913 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

914 <https://wiki/User:NEUROtiker>

915 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

916 <https://wiki/User:NEUROtiker>

917 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

918 <https://wiki/User:NEUROtiker>

919 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

920 <https://wiki/User:NEUROtiker>

921 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

922 <https://wiki/User:NEUROtiker>

923 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

924 <https://wiki/User:NEUROtiker>

925 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

926 <https://wiki/User:NEUROtiker>

927 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

928 <https://wiki/User:NEUROtiker>

929 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

930 <https://wiki/User:NEUROtiker>

931 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

932 <https://wiki/User:NEUROtiker>

933 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

934 <https://wiki/User:NEUROtiker>

935 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

936 <https://wiki/User:NEUROtiker>

937 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

938 <https://wiki/User:NEUROtiker>

419	NEUROtiker ⁹³⁹ , NEUROtiker ⁹⁴⁰	PD
420	NEUROtiker ⁹⁴¹ , NEUROtiker ⁹⁴²	PD
421	NEUROtiker ⁹⁴³ , NEUROtiker ⁹⁴⁴	PD
422	NEUROtiker ⁹⁴⁵ , NEUROtiker ⁹⁴⁶	PD
423	NEUROtiker ⁹⁴⁷ , NEUROtiker ⁹⁴⁸	PD
424	NEUROtiker ⁹⁴⁹ , NEUROtiker ⁹⁵⁰	PD
425	NEUROtiker ⁹⁵¹ , NEUROtiker ⁹⁵²	PD
426	NEUROtiker ⁹⁵³ , NEUROtiker ⁹⁵⁴	PD
427	NEUROtiker ⁹⁵⁵ , NEUROtiker ⁹⁵⁶	PD
428	NEUROtiker ⁹⁵⁷ , NEUROtiker ⁹⁵⁸	PD
429	NEUROtiker ⁹⁵⁹ , NEUROtiker ⁹⁶⁰	PD
430	NEUROtiker ⁹⁶¹ , NEUROtiker ⁹⁶²	PD
431	NEUROtiker ⁹⁶³ , NEUROtiker ⁹⁶⁴	PD
432	NEUROtiker ⁹⁶⁵ , NEUROtiker ⁹⁶⁶	PD
433	NEUROtiker ⁹⁶⁷ , NEUROtiker ⁹⁶⁸	PD
434	NEUROtiker ⁹⁶⁹ , NEUROtiker ⁹⁷⁰	PD
435	NEUROtiker ⁹⁷¹ , NEUROtiker ⁹⁷²	PD

939 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 940 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 941 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 942 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 943 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 944 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 945 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 946 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 947 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 948 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 949 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 950 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 951 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 952 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 953 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 954 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 955 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 956 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 957 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 958 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 959 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 960 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 961 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 962 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 963 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 964 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 965 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 966 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 967 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 968 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 969 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 970 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 971 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 972 <https://wiki/User:NEUROtiker>

436	NEUROtiker ⁹⁷³ , NEUROtiker ⁹⁷⁴	PD
437	NEUROtiker ⁹⁷⁵ , NEUROtiker ⁹⁷⁶	PD
438	Yikrazuul ⁹⁷⁷ , Yikrazuul ⁹⁷⁸	CC-BY-SA-3.0
439	NEUROtiker ⁹⁷⁹ , NEUROtiker ⁹⁸⁰	PD
440	NEUROtiker ⁹⁸¹ , NEUROtiker ⁹⁸²	PD
441	NEUROtiker ⁹⁸³ , NEUROtiker ⁹⁸⁴	PD
442	NEUROtiker ⁹⁸⁵ , NEUROtiker ⁹⁸⁶	PD
443	NEUROtiker ⁹⁸⁷ , NEUROtiker ⁹⁸⁸	PD
444	NEUROtiker ⁹⁸⁹ , NEUROtiker ⁹⁹⁰	PD
445	NEUROtiker ⁹⁹¹ , NEUROtiker ⁹⁹²	PD
446	NEUROtiker ⁹⁹³ , NEUROtiker ⁹⁹⁴	PD
447	NEUROtiker ⁹⁹⁵ , NEUROtiker ⁹⁹⁶	PD
448	NEUROtiker ⁹⁹⁷ , NEUROtiker ⁹⁹⁸	PD
449	NEUROtiker ⁹⁹⁹ , NEUROtiker ¹⁰⁰⁰	PD
450	NEUROtiker ¹⁰⁰¹ , NEUROtiker ¹⁰⁰²	PD
451	NEUROtiker ¹⁰⁰³ , NEUROtiker ¹⁰⁰⁴	PD
452	NEUROtiker ¹⁰⁰⁵ , NEUROtiker ¹⁰⁰⁶	PD

973 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 974 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 975 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 976 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 977 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Yikrazuul>
 978 <https://wiki/User:Yikrazuul>
 979 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 980 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 981 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 982 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 983 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 984 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 985 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 986 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 987 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 988 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 989 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 990 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 991 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 992 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 993 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 994 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 995 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 996 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 997 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 998 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 999 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 1000 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 1001 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 1002 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 1003 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 1004 <https://wiki/User:NEUROtiker>
 1005 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
 1006 <https://wiki/User:NEUROtiker>

453	NEUROtiker ¹⁰⁰⁷ , NEUROtiker ¹⁰⁰⁸	PD
454	NEUROtiker ¹⁰⁰⁹ , NEUROtiker ¹⁰¹⁰	PD
455	NEUROtiker ¹⁰¹¹ , NEUROtiker ¹⁰¹²	PD
456	NEUROtiker ¹⁰¹³ , NEUROtiker ¹⁰¹⁴	PD
457	NEUROtiker ¹⁰¹⁵ , NEUROtiker ¹⁰¹⁶	PD
458	NEUROtiker ¹⁰¹⁷ , NEUROtiker ¹⁰¹⁸	PD
459	NEUROtiker ¹⁰¹⁹ , NEUROtiker ¹⁰²⁰	PD
460	NEUROtiker ¹⁰²¹ , NEUROtiker ¹⁰²²	PD
461	NEUROtiker ¹⁰²³ , NEUROtiker ¹⁰²⁴	PD
462	NEUROtiker ¹⁰²⁵ , NEUROtiker ¹⁰²⁶	PD
463	NEUROtiker ¹⁰²⁷ , NEUROtiker ¹⁰²⁸	PD
464	Edgar181 ¹⁰²⁹ , Edgar181 ¹⁰³⁰	PD
465	NEUROtiker ¹⁰³¹ , NEUROtiker ¹⁰³²	PD
466	NEUROtiker ¹⁰³³ , NEUROtiker ¹⁰³⁴	PD
467	Edward the Confessor ¹⁰³⁵ , Edward the Confessor ¹⁰³⁶	GFDL,CC-BY-SA-3.0
468	NEUROtiker ¹⁰³⁷ , NEUROtiker ¹⁰³⁸	PD
469	NEUROtiker ¹⁰³⁹ , NEUROtiker ¹⁰⁴⁰	PD

1007 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1008 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1009 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1010 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1011 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1012 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1013 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1014 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1015 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1016 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1017 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1018 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1019 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1020 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1021 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1022 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1023 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1024 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1025 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1026 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1027 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1028 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1029 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Edgar181>
1030 <https://wiki/User:Edgar181>
1031 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1032 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1033 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1034 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1035 http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Edward_the_Confessor
1036 https://wiki/User:Edward_the_Confessor
1037 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1038 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1039 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1040 <https://wiki/User:NEUROtiker>

470	NEUROtiker ¹⁰⁴¹ , NEUROtiker ¹⁰⁴²	PD
471	NEUROtiker ¹⁰⁴³ , NEUROtiker ¹⁰⁴⁴	PD
472	NEUROtiker ¹⁰⁴⁵ , NEUROtiker ¹⁰⁴⁶	PD
473	NEUROtiker ¹⁰⁴⁷ , NEUROtiker ¹⁰⁴⁸	PD
474	SchlurcherBot, BotMultichillT, JarektBot, Cwbm (commons), Leyo, Emijrpbot, BotMultichill, Rhadamante, Aya-cop, Foobar~commonswiki	GFDL
475	NEUROtiker ¹⁰⁴⁹ , NEUROtiker ¹⁰⁵⁰	PD
476	NEUROtiker ¹⁰⁵¹ , NEUROtiker ¹⁰⁵²	PD
477	SchlurcherBot, BotMultichill, Riccardo Rovinetti, Jarekt-Bot, Benjah-bmm27, Panoramix303, Stannered, Gpvos	PD
478	NEUROtiker ¹⁰⁵³ , NEUROtiker ¹⁰⁵⁴	PD
479	NEUROtiker ¹⁰⁵⁵ , NEUROtiker ¹⁰⁵⁶	PD
480	NEUROtiker ¹⁰⁵⁷ , NEUROtiker ¹⁰⁵⁸	PD
481	NEUROtiker ¹⁰⁵⁹ , NEUROtiker ¹⁰⁶⁰	PD
482	NEUROtiker ¹⁰⁶¹ , NEUROtiker ¹⁰⁶²	PD
483	NEUROtiker ¹⁰⁶³ , NEUROtiker ¹⁰⁶⁴	PD
484	NEUROtiker ¹⁰⁶⁵ , NEUROtiker ¹⁰⁶⁶	PD
485	NEUROtiker ¹⁰⁶⁷ , NEUROtiker ¹⁰⁶⁸	PD
486	NEUROtiker ¹⁰⁶⁹ , NEUROtiker ¹⁰⁷⁰	PD
487	NEUROtiker ¹⁰⁷¹ , NEUROtiker ¹⁰⁷²	PD

1041 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1042 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1043 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1044 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1045 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1046 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1047 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1048 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1049 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1050 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1051 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1052 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1053 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1054 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1055 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1056 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1057 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1058 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1059 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1060 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1061 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1062 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1063 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1064 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1065 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1066 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1067 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1068 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1069 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1070 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1071 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1072 <https://wiki/User:NEUROtiker>

488	NEUROtiker ¹⁰⁷³ , NEUROtiker ¹⁰⁷⁴	PD
489	NEUROtiker ¹⁰⁷⁵ , NEUROtiker ¹⁰⁷⁶	PD
490	Edward the Confessor ¹⁰⁷⁷ , Edward the Confessor ¹⁰⁷⁸	GFDL,CC-BY-SA-3.0
491	NEUROtiker ¹⁰⁷⁹ , NEUROtiker ¹⁰⁸⁰	PD
492	Calvero.	PD
493	NEUROtiker ¹⁰⁸¹ , NEUROtiker ¹⁰⁸²	PD
494	Calvero ¹⁰⁸³ , Calvero ¹⁰⁸⁴	PD
495	NEUROtiker ¹⁰⁸⁵ , NEUROtiker ¹⁰⁸⁶	PD
496	Die Autorenschaft wurde nicht in einer maschinell lesbaren Form angegeben. Es wird Foobar~commonswiki ¹⁰⁸⁷ als Autor angenommen (basierend auf den Rechteinhaber-Angaben)., No machine-readable author provided. Foobar~commonswiki ¹⁰⁸⁸ assumed (based on copyright claims).	GFDL
497	Calvero ¹⁰⁸⁹ , Calvero ¹⁰⁹⁰	PD
498	NEUROtiker ¹⁰⁹¹ , NEUROtiker ¹⁰⁹²	PD
499	Calvero.	PD
500	NEUROtiker ¹⁰⁹³ , NEUROtiker ¹⁰⁹⁴	PD
501	Calvero.	PD
502	NEUROtiker ¹⁰⁹⁵ , NEUROtiker ¹⁰⁹⁶	PD
503	Calvero.	PD
504	Originally User:Benjah-bmm27 ¹⁰⁹⁷ , Originally User:Benjah-bmm27 ¹⁰⁹⁸	PD
505	NEUROtiker ¹⁰⁹⁹ , NEUROtiker ¹¹⁰⁰	PD

1073 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1074 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1075 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1076 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1077 http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Edward_the_Confessor
1078 https://wiki/User:Edward_the_Confessor
1079 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1080 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1081 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1082 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1083 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Calvero>
1084 <https://wiki/User:Calvero>
1085 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1086 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1087 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Foobar~commonswiki>
1088 <https://wiki/User:Foobar~commonswiki>
1089 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Calvero>
1090 <https://wiki/User:Calvero>
1091 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1092 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1093 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1094 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1095 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1096 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1097 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Benjah-bmm27>
1098 <https://wiki/User:Benjah-bmm27>
1099 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1100 <https://wiki/User:NEUROtiker>

506	NEUROtiker ¹¹⁰¹ , NEUROtiker ¹¹⁰²	PD
507	NEUROtiker ¹¹⁰³ , NEUROtiker ¹¹⁰⁴	PD
508	NEUROtiker ¹¹⁰⁵ , NEUROtiker ¹¹⁰⁶	PD
509	NEUROtiker ¹¹⁰⁷ , NEUROtiker ¹¹⁰⁸	PD
510	NEUROtiker ¹¹⁰⁹ , NEUROtiker ¹¹¹⁰	PD
511	NEUROtiker ¹¹¹¹ , NEUROtiker ¹¹¹²	PD
512	NEUROtiker ¹¹¹³ , NEUROtiker ¹¹¹⁴	PD
513	NEUROtiker ¹¹¹⁵ , NEUROtiker ¹¹¹⁶	PD
514	NEUROtiker ¹¹¹⁷ , NEUROtiker ¹¹¹⁸	PD
515	NEUROtiker ¹¹¹⁹ , NEUROtiker ¹¹²⁰	PD
516	NEUROtiker ¹¹²¹ , NEUROtiker ¹¹²²	PD
517	NEUROtiker ¹¹²³ , NEUROtiker ¹¹²⁴	PD
518	NEUROtiker ¹¹²⁵ , NEUROtiker ¹¹²⁶	PD
519	NEUROtiker ¹¹²⁷ , NEUROtiker ¹¹²⁸	PD
520	NEUROtiker ¹¹²⁹ , NEUROtiker ¹¹³⁰	PD
521	NEUROtiker ¹¹³¹ , NEUROtiker ¹¹³²	PD
522	NEUROtiker ¹¹³³ , NEUROtiker ¹¹³⁴	PD

1101 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1102 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1103 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1104 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1105 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1106 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1107 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1108 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1109 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1110 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1111 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1112 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1113 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1114 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1115 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1116 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1117 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1118 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1119 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1120 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1121 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1122 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1123 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1124 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1125 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1126 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1127 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1128 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1129 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1130 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1131 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1132 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1133 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1134 <https://wiki/User:NEUROtiker>

523	NEUROtiker ¹¹³⁵ , NEUROtiker ¹¹³⁶	PD
524	NEUROtiker ¹¹³⁷ , NEUROtiker ¹¹³⁸	PD
525	NEUROtiker ¹¹³⁹ , NEUROtiker ¹¹⁴⁰	PD
526	NEUROtiker ¹¹⁴¹ , NEUROtiker ¹¹⁴²	PD
527	NEUROtiker ¹¹⁴³ , NEUROtiker ¹¹⁴⁴	PD
528	NEUROtiker ¹¹⁴⁵ , NEUROtiker ¹¹⁴⁶	PD
529	NEUROtiker ¹¹⁴⁷ , NEUROtiker ¹¹⁴⁸	PD
530	NEUROtiker ¹¹⁴⁹ , NEUROtiker ¹¹⁵⁰	PD
531	NEUROtiker ¹¹⁵¹ , NEUROtiker ¹¹⁵²	PD
532	NEUROtiker ¹¹⁵³ , NEUROtiker ¹¹⁵⁴	PD
533	NEUROtiker ¹¹⁵⁵ , NEUROtiker ¹¹⁵⁶	PD
534	NEUROtiker ¹¹⁵⁷ , NEUROtiker ¹¹⁵⁸	PD
535	NEUROtiker ¹¹⁵⁹ , NEUROtiker ¹¹⁶⁰	PD
536	NEUROtiker ¹¹⁶¹ , NEUROtiker ¹¹⁶²	PD
537	NEUROtiker ¹¹⁶³ , NEUROtiker ¹¹⁶⁴	PD
538	NEUROtiker ¹¹⁶⁵ , NEUROtiker ¹¹⁶⁶	PD
539	NEUROtiker ¹¹⁶⁷ , NEUROtiker ¹¹⁶⁸	PD

1135 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1136 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1137 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1138 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1139 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1140 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1141 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1142 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1143 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1144 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1145 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1146 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1147 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1148 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1149 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1150 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1151 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1152 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1153 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1154 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1155 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1156 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1157 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1158 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1159 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1160 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1161 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1162 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1163 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1164 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1165 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1166 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1167 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1168 <https://wiki/User:NEUROtiker>

540	NEUROtiker ¹¹⁶⁹ , NEUROtiker ¹¹⁷⁰	PD
541	NEUROtiker ¹¹⁷¹ , NEUROtiker ¹¹⁷²	PD
542	NEUROtiker ¹¹⁷³ , NEUROtiker ¹¹⁷⁴	PD
543	NEUROtiker ¹¹⁷⁵ , NEUROtiker ¹¹⁷⁶	PD
544	NEUROtiker ¹¹⁷⁷ , NEUROtiker ¹¹⁷⁸	PD
545	NEUROtiker ¹¹⁷⁹ , NEUROtiker ¹¹⁸⁰	PD
546	NEUROtiker ¹¹⁸¹ , NEUROtiker ¹¹⁸²	PD
547	NEUROtiker ¹¹⁸³ , NEUROtiker ¹¹⁸⁴	PD
548	NEUROtiker ¹¹⁸⁵ , NEUROtiker ¹¹⁸⁶	PD
549	NEUROtiker ¹¹⁸⁷ , NEUROtiker ¹¹⁸⁸	PD
550	NEUROtiker ¹¹⁸⁹ , NEUROtiker ¹¹⁹⁰	PD
551	NEUROtiker ¹¹⁹¹ , NEUROtiker ¹¹⁹²	PD
552	NEUROtiker ¹¹⁹³ , NEUROtiker ¹¹⁹⁴	PD
553	NEUROtiker ¹¹⁹⁵ , NEUROtiker ¹¹⁹⁶	PD
554	NEUROtiker ¹¹⁹⁷ , NEUROtiker ¹¹⁹⁸	PD
555	NEUROtiker ¹¹⁹⁹ , NEUROtiker ¹²⁰⁰	PD
556	NEUROtiker ¹²⁰¹ , NEUROtiker ¹²⁰²	PD

1169 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1170 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1171 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1172 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1173 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1174 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1175 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1176 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1177 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1178 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1179 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1180 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1181 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1182 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1183 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1184 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1185 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1186 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1187 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1188 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1189 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1190 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1191 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1192 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1193 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1194 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1195 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1196 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1197 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1198 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1199 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1200 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1201 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1202 <https://wiki/User:NEUROtiker>

557	NEUROtiker ¹²⁰³ , NEUROtiker ¹²⁰⁴	PD
558	NEUROtiker ¹²⁰⁵ , NEUROtiker ¹²⁰⁶	PD
559	NEUROtiker ¹²⁰⁷ , NEUROtiker ¹²⁰⁸	PD
560	NEUROtiker ¹²⁰⁹ , NEUROtiker ¹²¹⁰	PD
561	NEUROtiker ¹²¹¹ , NEUROtiker ¹²¹²	PD
562	NEUROtiker ¹²¹³ , NEUROtiker ¹²¹⁴	PD
563	NEUROtiker ¹²¹⁵ , NEUROtiker ¹²¹⁶	PD
564	NEUROtiker ¹²¹⁷ , NEUROtiker ¹²¹⁸	PD
565	NEUROtiker ¹²¹⁹ , NEUROtiker ¹²²⁰	PD
566	NEUROtiker ¹²²¹ , NEUROtiker ¹²²²	PD
567	NEUROtiker ¹²²³ , NEUROtiker ¹²²⁴	PD
568	NEUROtiker ¹²²⁵ , NEUROtiker ¹²²⁶	PD
569	NEUROtiker ¹²²⁷ , NEUROtiker ¹²²⁸	PD
570	NEUROtiker ¹²²⁹ , NEUROtiker ¹²³⁰	PD
571	NEUROtiker ¹²³¹ , NEUROtiker ¹²³²	PD
572	NEUROtiker ¹²³³ , NEUROtiker ¹²³⁴	PD
573	NEUROtiker ¹²³⁵ , NEUROtiker ¹²³⁶	PD

1203 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1204 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1205 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1206 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1207 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1208 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1209 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1210 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1211 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1212 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1213 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1214 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1215 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1216 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1217 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1218 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1219 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1220 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1221 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1222 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1223 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1224 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1225 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1226 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1227 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1228 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1229 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1230 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1231 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1232 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1233 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1234 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1235 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1236 <https://wiki/User:NEUROtiker>

574	NEUROtiker ¹²³⁷ , NEUROtiker ¹²³⁸	PD
575	NEUROtiker ¹²³⁹ , NEUROtiker ¹²⁴⁰	PD
576	NEUROtiker ¹²⁴¹ , NEUROtiker ¹²⁴²	PD
577	NEUROtiker ¹²⁴³ , NEUROtiker ¹²⁴⁴	PD
578	NEUROtiker ¹²⁴⁵ , NEUROtiker ¹²⁴⁶	PD
579	NEUROtiker ¹²⁴⁷ , NEUROtiker ¹²⁴⁸	PD
580	Die Autorenschaft wurde nicht in einer maschinell lesbaren Form angegeben. Es wird Ayacop ¹²⁴⁹ als Autor angenommen (basierend auf den Rechteinhaber-Angaben)., No machine-readable author provided. Ayacop ¹²⁵⁰ assumed (based on copyright claims).	PD
581	user:Benjah-bmm27 ¹²⁵¹ , user:Benjah-bmm27 ¹²⁵²	PD
582	NEUROtiker ¹²⁵³ , NEUROtiker ¹²⁵⁴	PD
583	NEUROtiker ¹²⁵⁵ , NEUROtiker ¹²⁵⁶	PD
584	NEUROtiker ¹²⁵⁷ , NEUROtiker ¹²⁵⁸	PD
585	NEUROtiker ¹²⁵⁹ , NEUROtiker ¹²⁶⁰	PD
586	NEUROtiker ¹²⁶¹ , NEUROtiker ¹²⁶²	PD
587	NEUROtiker ¹²⁶³ , NEUROtiker ¹²⁶⁴	PD
588	NEUROtiker ¹²⁶⁵ , NEUROtiker ¹²⁶⁶	PD
589	NEUROtiker ¹²⁶⁷ , NEUROtiker ¹²⁶⁸	PD

1237 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1238 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1239 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1240 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1241 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1242 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1243 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1244 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1245 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1246 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1247 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1248 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1249 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Ayacop>
1250 <https://wiki/User:Ayacop>
1251 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Benjah-bmm27>
1252 <https://wiki/User:Benjah-bmm27>
1253 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1254 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1255 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1256 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1257 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1258 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1259 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1260 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1261 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1262 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1263 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1264 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1265 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1266 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1267 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1268 <https://wiki/User:NEUROtiker>

590	NEUROtiker ¹²⁶⁹ , NEUROtiker ¹²⁷⁰	PD
591	NEUROtiker ¹²⁷¹ , NEUROtiker ¹²⁷²	PD
592	NEUROtiker ¹²⁷³ , NEUROtiker ¹²⁷⁴	PD
593	NEUROtiker ¹²⁷⁵ , NEUROtiker ¹²⁷⁶	PD
594	NEUROtiker ¹²⁷⁷ , NEUROtiker ¹²⁷⁸	PD
595	NEUROtiker ¹²⁷⁹ , NEUROtiker ¹²⁸⁰	PD
596	NEUROtiker ¹²⁸¹ , NEUROtiker ¹²⁸²	PD
597	NEUROtiker ¹²⁸³ , NEUROtiker ¹²⁸⁴	PD
598	NEUROtiker ¹²⁸⁵ , NEUROtiker ¹²⁸⁶	PD
599	NEUROtiker ¹²⁸⁷ , NEUROtiker ¹²⁸⁸	PD
600	Wereon ¹²⁸⁹ , Wereon ¹²⁹⁰	PD
601	NEUROtiker ¹²⁹¹ , NEUROtiker ¹²⁹²	PD
602	NEUROtiker ¹²⁹³ , NEUROtiker ¹²⁹⁴	PD
603	NEUROtiker ¹²⁹⁵ , NEUROtiker ¹²⁹⁶	PD
604	Ed ¹²⁹⁷ , Ed ¹²⁹⁸	PD
605	Die Autorenschaft wurde nicht in einer maschinell lesbaren Form angegeben. Es wird Lennert B ¹²⁹⁹ als Autor angenommen (basierend auf den Rechteinhaber-Angaben)., No machine-readable author provided. Lennert B ¹³⁰⁰ assumed (based on copyright claims).	PD

1269 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1270 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1271 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1272 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1273 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1274 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1275 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1276 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1277 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1278 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1279 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1280 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1281 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1282 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1283 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1284 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1285 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1286 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1287 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1288 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1289 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Wereon>
1290 <https://wiki/User:Wereon>
1291 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1292 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1293 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1294 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1295 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1296 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1297 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Edgar181>
1298 <https://wiki/User:Edgar181>
1299 http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Lennert_B
1300 https://wiki/User:Lennert_B

606	NEUROtiker ¹³⁰¹ , NEUROtiker ¹³⁰²	PD
607	NEUROtiker ¹³⁰³ , NEUROtiker ¹³⁰⁴	PD
608	NEUROtiker ¹³⁰⁵ , NEUROtiker ¹³⁰⁶	PD
609	NEUROtiker ¹³⁰⁷ , NEUROtiker ¹³⁰⁸	PD
610	NEUROtiker ¹³⁰⁹ , NEUROtiker ¹³¹⁰	PD
611	NEUROtiker ¹³¹¹ , NEUROtiker ¹³¹²	PD
612	NEUROtiker ¹³¹³ , NEUROtiker ¹³¹⁴	PD
613	NEUROtiker ¹³¹⁵ , NEUROtiker ¹³¹⁶	PD
614	NEUROtiker ¹³¹⁷ , NEUROtiker ¹³¹⁸	PD
615	NEUROtiker ¹³¹⁹ , NEUROtiker ¹³²⁰	PD
616	NEUROtiker ¹³²¹ , NEUROtiker ¹³²²	PD
617	NEUROtiker ¹³²³ , NEUROtiker ¹³²⁴	PD
618	NEUROtiker ¹³²⁵ , NEUROtiker ¹³²⁶	PD
619	NEUROtiker ¹³²⁷ , NEUROtiker ¹³²⁸	PD
620	NEUROtiker ¹³²⁹ , NEUROtiker ¹³³⁰	PD
621	NEUROtiker ¹³³¹ , NEUROtiker ¹³³²	PD
622	NEUROtiker ¹³³³ , NEUROtiker ¹³³⁴	PD

1301 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1302 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1303 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1304 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1305 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1306 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1307 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1308 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1309 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1310 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1311 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1312 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1313 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1314 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1315 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1316 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1317 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1318 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1319 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1320 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1321 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1322 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1323 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1324 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1325 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1326 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1327 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1328 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1329 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1330 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1331 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1332 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1333 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1334 <https://wiki/User:NEUROtiker>

623	NEUROtiker ¹³³⁵ , NEUROtiker ¹³³⁶	PD
624	NEUROtiker ¹³³⁷ , NEUROtiker ¹³³⁸	PD
625	NEUROtiker ¹³³⁹ , NEUROtiker ¹³⁴⁰	PD
626	NEUROtiker ¹³⁴¹ , NEUROtiker ¹³⁴²	PD
627	NEUROtiker ¹³⁴³ , NEUROtiker ¹³⁴⁴	PD
628	NEUROtiker ¹³⁴⁵ , NEUROtiker ¹³⁴⁶	PD
629	NEUROtiker ¹³⁴⁷ , NEUROtiker ¹³⁴⁸	PD
630	NEUROtiker ¹³⁴⁹ , NEUROtiker ¹³⁵⁰	PD
631	NEUROtiker ¹³⁵¹ , NEUROtiker ¹³⁵²	PD
632	NEUROtiker ¹³⁵³ , NEUROtiker ¹³⁵⁴	PD
633	NEUROtiker ¹³⁵⁵ , NEUROtiker ¹³⁵⁶	PD
634	NEUROtiker ¹³⁵⁷ , NEUROtiker ¹³⁵⁸	PD
635	NEUROtiker ¹³⁵⁹ , NEUROtiker ¹³⁶⁰	PD
636	NEUROtiker ¹³⁶¹ , NEUROtiker ¹³⁶²	PD
637	NEUROtiker ¹³⁶³ , NEUROtiker ¹³⁶⁴	PD
638	NEUROtiker ¹³⁶⁵ , NEUROtiker ¹³⁶⁶	PD
639	NEUROtiker ¹³⁶⁷ , NEUROtiker ¹³⁶⁸	PD

1335 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1336 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1337 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1338 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1339 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1340 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1341 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1342 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1343 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1344 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1345 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1346 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1347 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1348 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1349 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1350 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1351 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1352 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1353 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1354 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1355 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1356 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1357 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1358 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1359 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1360 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1361 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1362 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1363 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1364 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1365 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1366 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1367 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1368 <https://wiki/User:NEUROtiker>

640	NEUROtiker ¹³⁶⁹ , NEUROtiker ¹³⁷⁰	PD
641	NEUROtiker ¹³⁷¹ , NEUROtiker ¹³⁷²	PD
642	NEUROtiker ¹³⁷³ , NEUROtiker ¹³⁷⁴	PD
643	NEUROtiker ¹³⁷⁵ , NEUROtiker ¹³⁷⁶	PD
644	NEUROtiker ¹³⁷⁷ , NEUROtiker ¹³⁷⁸	PD
645	NEUROtiker ¹³⁷⁹ , NEUROtiker ¹³⁸⁰	PD
646	NEUROtiker ¹³⁸¹ , NEUROtiker ¹³⁸²	PD
647	NEUROtiker ¹³⁸³ , NEUROtiker ¹³⁸⁴	PD
648	NEUROtiker ¹³⁸⁵ , NEUROtiker ¹³⁸⁶	PD
649	NEUROtiker ¹³⁸⁷ , NEUROtiker ¹³⁸⁸	PD
650	NEUROtiker ¹³⁸⁹ , NEUROtiker ¹³⁹⁰	PD
651	NEUROtiker ¹³⁹¹ , NEUROtiker ¹³⁹²	PD
652	NEUROtiker ¹³⁹³ , NEUROtiker ¹³⁹⁴	PD
653	NEUROtiker ¹³⁹⁵ , NEUROtiker ¹³⁹⁶	PD
654	NEUROtiker ¹³⁹⁷ , NEUROtiker ¹³⁹⁸	PD
655	NEUROtiker ¹³⁹⁹ , NEUROtiker ¹⁴⁰⁰	PD
656	NEUROtiker ¹⁴⁰¹ , NEUROtiker ¹⁴⁰²	PD

¹³⁶⁹ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁷⁰ <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁷¹ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁷² <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁷³ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁷⁴ <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁷⁵ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁷⁶ <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁷⁷ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁷⁸ <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁷⁹ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁸⁰ <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁸¹ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁸² <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁸³ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁸⁴ <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁸⁵ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁸⁶ <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁸⁷ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁸⁸ <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁸⁹ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁹⁰ <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁹¹ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁹² <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁹³ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁹⁴ <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁹⁵ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁹⁶ <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁹⁷ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁹⁸ <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹³⁹⁹ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹⁴⁰⁰ <https://wiki/User:NEUROtiker>

¹⁴⁰¹ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

¹⁴⁰² <https://wiki/User:NEUROtiker>

657	NEUROtiker ¹⁴⁰³ , NEUROtiker ¹⁴⁰⁴	PD
658	NEUROtiker ¹⁴⁰⁵ , NEUROtiker ¹⁴⁰⁶	PD
659	NEUROtiker ¹⁴⁰⁷ , NEUROtiker ¹⁴⁰⁸	PD
660	NEUROtiker ¹⁴⁰⁹ , NEUROtiker ¹⁴¹⁰	PD
661	NEUROtiker ¹⁴¹¹ , NEUROtiker ¹⁴¹²	PD
662	NEUROtiker ¹⁴¹³ , NEUROtiker ¹⁴¹⁴	PD
663	NEUROtiker ¹⁴¹⁵ , NEUROtiker ¹⁴¹⁶	PD
664	NEUROtiker ¹⁴¹⁷ , NEUROtiker ¹⁴¹⁸	PD
665	NEUROtiker ¹⁴¹⁹ , NEUROtiker ¹⁴²⁰	PD
666	NEUROtiker ¹⁴²¹ , NEUROtiker ¹⁴²²	PD
667	NEUROtiker ¹⁴²³ , NEUROtiker ¹⁴²⁴	PD
668	NEUROtiker ¹⁴²⁵ , NEUROtiker ¹⁴²⁶	PD
669	NEUROtiker ¹⁴²⁷ , NEUROtiker ¹⁴²⁸	PD
670	NEUROtiker ¹⁴²⁹ , NEUROtiker ¹⁴³⁰	PD
671	NEUROtiker ¹⁴³¹ , NEUROtiker ¹⁴³²	PD
672	NEUROtiker ¹⁴³³ , NEUROtiker ¹⁴³⁴	PD
673	NEUROtiker ¹⁴³⁵ , NEUROtiker ¹⁴³⁶	PD

1403 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1404 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1405 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1406 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1407 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1408 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1409 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1410 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1411 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1412 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1413 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1414 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1415 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1416 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1417 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1418 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1419 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1420 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1421 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1422 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1423 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1424 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1425 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1426 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1427 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1428 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1429 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1430 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1431 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1432 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1433 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1434 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1435 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1436 <https://wiki/User:NEUROtiker>

674	NEUROtiker ¹⁴³⁷ , NEUROtiker ¹⁴³⁸	PD
675	NEUROtiker ¹⁴³⁹ , NEUROtiker ¹⁴⁴⁰	PD
676	NEUROtiker ¹⁴⁴¹ , NEUROtiker ¹⁴⁴²	PD
677	NEUROtiker ¹⁴⁴³ , NEUROtiker ¹⁴⁴⁴	PD
678	NEUROtiker ¹⁴⁴⁵ , NEUROtiker ¹⁴⁴⁶	PD
679	NEUROtiker ¹⁴⁴⁷ , NEUROtiker ¹⁴⁴⁸	PD
680	NEUROtiker ¹⁴⁴⁹ , NEUROtiker ¹⁴⁵⁰	PD
681	NEUROtiker ¹⁴⁵¹ , NEUROtiker ¹⁴⁵²	PD
682	NEUROtiker ¹⁴⁵³ , NEUROtiker ¹⁴⁵⁴	PD
683	NEUROtiker ¹⁴⁵⁵ , NEUROtiker ¹⁴⁵⁶	PD
684	NEUROtiker ¹⁴⁵⁷ , NEUROtiker ¹⁴⁵⁸	PD
685	NEUROtiker ¹⁴⁵⁹ , NEUROtiker ¹⁴⁶⁰	PD
686	NEUROtiker ¹⁴⁶¹ , NEUROtiker ¹⁴⁶²	PD
687	NEUROtiker ¹⁴⁶³ , NEUROtiker ¹⁴⁶⁴	PD
688	NEUROtiker ¹⁴⁶⁵ , NEUROtiker ¹⁴⁶⁶	PD
689	NEUROtiker ¹⁴⁶⁷ , NEUROtiker ¹⁴⁶⁸	PD
690	NEUROtiker ¹⁴⁶⁹ , NEUROtiker ¹⁴⁷⁰	PD

1437 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1438 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1439 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1440 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1441 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1442 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1443 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1444 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1445 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1446 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1447 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1448 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1449 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1450 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1451 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1452 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1453 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1454 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1455 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1456 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1457 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1458 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1459 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1460 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1461 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1462 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1463 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1464 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1465 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1466 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1467 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1468 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1469 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1470 <https://wiki/User:NEUROtiker>

691	NEUROtiker ¹⁴⁷¹ , NEUROtiker ¹⁴⁷²	PD
692	NEUROtiker ¹⁴⁷³ , NEUROtiker ¹⁴⁷⁴	PD
693	NEUROtiker ¹⁴⁷⁵ , NEUROtiker ¹⁴⁷⁶	PD
694	NEUROtiker ¹⁴⁷⁷ , NEUROtiker ¹⁴⁷⁸	PD
695	NEUROtiker ¹⁴⁷⁹ , NEUROtiker ¹⁴⁸⁰	PD
696	NEUROtiker ¹⁴⁸¹ , NEUROtiker ¹⁴⁸²	PD
697	NEUROtiker ¹⁴⁸³ , NEUROtiker ¹⁴⁸⁴	PD
698	NEUROtiker ¹⁴⁸⁵ , NEUROtiker ¹⁴⁸⁶	PD
699	NEUROtiker ¹⁴⁸⁷ , NEUROtiker ¹⁴⁸⁸	PD
700	NEUROtiker ¹⁴⁸⁹ , NEUROtiker ¹⁴⁹⁰	PD
701	NEUROtiker ¹⁴⁹¹ , NEUROtiker ¹⁴⁹²	PD
702	NEUROtiker ¹⁴⁹³ , NEUROtiker ¹⁴⁹⁴	PD
703	NEUROtiker ¹⁴⁹⁵ , NEUROtiker ¹⁴⁹⁶	PD
704	NEUROtiker ¹⁴⁹⁷ , NEUROtiker ¹⁴⁹⁸	PD
705	NEUROtiker ¹⁴⁹⁹ , NEUROtiker ¹⁵⁰⁰	PD
706	NEUROtiker ¹⁵⁰¹ , NEUROtiker ¹⁵⁰²	PD
707	NEUROtiker ¹⁵⁰³ , NEUROtiker ¹⁵⁰⁴	PD

1471 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1472 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1473 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1474 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1475 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1476 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1477 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1478 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1479 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1480 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1481 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1482 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1483 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1484 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1485 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1486 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1487 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1488 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1489 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1490 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1491 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1492 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1493 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1494 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1495 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1496 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1497 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1498 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1499 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1500 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1501 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1502 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1503 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1504 <https://wiki/User:NEUROtiker>

708	NEUROtiker ¹⁵⁰⁵ , NEUROtiker ¹⁵⁰⁶	PD
709	NEUROtiker ¹⁵⁰⁷ , NEUROtiker ¹⁵⁰⁸	PD
710	NEUROtiker ¹⁵⁰⁹ , NEUROtiker ¹⁵¹⁰	PD
711	NEUROtiker ¹⁵¹¹ , NEUROtiker ¹⁵¹²	PD
712	NEUROtiker ¹⁵¹³ , NEUROtiker ¹⁵¹⁴	PD
713	NEUROtiker ¹⁵¹⁵ , NEUROtiker ¹⁵¹⁶	PD
714	NEUROtiker ¹⁵¹⁷ , NEUROtiker ¹⁵¹⁸	PD
715	NEUROtiker ¹⁵¹⁹ , NEUROtiker ¹⁵²⁰	PD
716	NEUROtiker ¹⁵²¹ , NEUROtiker ¹⁵²²	PD
717	NEUROtiker ¹⁵²³ , NEUROtiker ¹⁵²⁴	PD
718	NEUROtiker ¹⁵²⁵ , NEUROtiker ¹⁵²⁶	PD
719	NEUROtiker ¹⁵²⁷ , NEUROtiker ¹⁵²⁸	PD
720	NEUROtiker ¹⁵²⁹ , NEUROtiker ¹⁵³⁰	PD
721	NEUROtiker ¹⁵³¹ , NEUROtiker ¹⁵³²	PD
722	NEUROtiker ¹⁵³³ , NEUROtiker ¹⁵³⁴	PD
723	NEUROtiker ¹⁵³⁵ , NEUROtiker ¹⁵³⁶	PD
724	NEUROtiker ¹⁵³⁷ , NEUROtiker ¹⁵³⁸	PD

1505 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1506 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1507 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1508 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1509 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1510 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1511 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1512 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1513 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1514 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1515 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1516 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1517 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1518 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1519 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1520 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1521 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1522 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1523 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1524 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1525 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1526 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1527 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1528 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1529 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1530 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1531 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1532 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1533 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1534 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1535 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1536 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1537 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1538 <https://wiki/User:NEUROtiker>

725	NEUROtiker ¹⁵³⁹ , NEUROtiker ¹⁵⁴⁰	PD
726	NEUROtiker ¹⁵⁴¹ , NEUROtiker ¹⁵⁴²	PD
727	NEUROtiker ¹⁵⁴³ , NEUROtiker ¹⁵⁴⁴	PD
728	NEUROtiker ¹⁵⁴⁵ , NEUROtiker ¹⁵⁴⁶	PD
729	NEUROtiker ¹⁵⁴⁷ , NEUROtiker ¹⁵⁴⁸	PD
730	NEUROtiker ¹⁵⁴⁹ , NEUROtiker ¹⁵⁵⁰	PD
731	NEUROtiker ¹⁵⁵¹ , NEUROtiker ¹⁵⁵²	PD
732	NEUROtiker ¹⁵⁵³ , NEUROtiker ¹⁵⁵⁴	PD
733	NEUROtiker ¹⁵⁵⁵ , NEUROtiker ¹⁵⁵⁶	PD
734	NEUROtiker ¹⁵⁵⁷ , NEUROtiker ¹⁵⁵⁸	PD
735	NEUROtiker ¹⁵⁵⁹ , NEUROtiker ¹⁵⁶⁰	PD
736	NEUROtiker ¹⁵⁶¹ , NEUROtiker ¹⁵⁶²	PD
737	NEUROtiker ¹⁵⁶³ , NEUROtiker ¹⁵⁶⁴	PD
738	NEUROtiker ¹⁵⁶⁵ , NEUROtiker ¹⁵⁶⁶	PD
739	NEUROtiker ¹⁵⁶⁷ , NEUROtiker ¹⁵⁶⁸	PD
740	NEUROtiker ¹⁵⁶⁹ , NEUROtiker ¹⁵⁷⁰	PD
741	NEUROtiker ¹⁵⁷¹ , NEUROtiker ¹⁵⁷²	PD

1539 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1540 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1541 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1542 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1543 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1544 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1545 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1546 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1547 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1548 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1549 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1550 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1551 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1552 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1553 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1554 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1555 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1556 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1557 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1558 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1559 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1560 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1561 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1562 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1563 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1564 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1565 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1566 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1567 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1568 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1569 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1570 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1571 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1572 <https://wiki/User:NEUROtiker>

742	NEUROtiker ¹⁵⁷³ , NEUROtiker ¹⁵⁷⁴	PD
743	NEUROtiker ¹⁵⁷⁵ , NEUROtiker ¹⁵⁷⁶	PD
744	NEUROtiker ¹⁵⁷⁷ , NEUROtiker ¹⁵⁷⁸	PD
745	NEUROtiker ¹⁵⁷⁹ , NEUROtiker ¹⁵⁸⁰	PD
746	NEUROtiker ¹⁵⁸¹ , NEUROtiker ¹⁵⁸²	PD
747	NEUROtiker ¹⁵⁸³ , NEUROtiker ¹⁵⁸⁴	PD
748	NEUROtiker ¹⁵⁸⁵ , NEUROtiker ¹⁵⁸⁶	PD
749	NEUROtiker ¹⁵⁸⁷ , NEUROtiker ¹⁵⁸⁸	PD
750	NEUROtiker ¹⁵⁸⁹ , NEUROtiker ¹⁵⁹⁰	PD
751	NEUROtiker ¹⁵⁹¹ , NEUROtiker ¹⁵⁹²	PD
752	NEUROtiker ¹⁵⁹³ , NEUROtiker ¹⁵⁹⁴	PD
753	NEUROtiker ¹⁵⁹⁵ , NEUROtiker ¹⁵⁹⁶	PD
754	NEUROtiker ¹⁵⁹⁷ , NEUROtiker ¹⁵⁹⁸	PD
755	NEUROtiker ¹⁵⁹⁹ , NEUROtiker ¹⁶⁰⁰	PD
756	NEUROtiker ¹⁶⁰¹ , NEUROtiker ¹⁶⁰²	PD
757	NEUROtiker ¹⁶⁰³ , NEUROtiker ¹⁶⁰⁴	PD
758	NEUROtiker ¹⁶⁰⁵ , NEUROtiker ¹⁶⁰⁶	PD

1573 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1574 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1575 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1576 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1577 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1578 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1579 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1580 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1581 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1582 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1583 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1584 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1585 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1586 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1587 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1588 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1589 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1590 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1591 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1592 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1593 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1594 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1595 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1596 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1597 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1598 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1599 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1600 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1601 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1602 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1603 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1604 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1605 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1606 <https://wiki/User:NEUROtiker>

759	NEUROtiker ¹⁶⁰⁷ , NEUROtiker ¹⁶⁰⁸	PD
760	NEUROtiker ¹⁶⁰⁹ , NEUROtiker ¹⁶¹⁰	PD
761	NEUROtiker ¹⁶¹¹ , NEUROtiker ¹⁶¹²	PD
762	NEUROtiker ¹⁶¹³ , NEUROtiker ¹⁶¹⁴	PD
763	NEUROtiker ¹⁶¹⁵ , NEUROtiker ¹⁶¹⁶	PD
764	NEUROtiker ¹⁶¹⁷ , NEUROtiker ¹⁶¹⁸	PD
765	NEUROtiker ¹⁶¹⁹ , NEUROtiker ¹⁶²⁰	PD
766	NEUROtiker ¹⁶²¹ , NEUROtiker ¹⁶²²	PD
767	NEUROtiker ¹⁶²³ , NEUROtiker ¹⁶²⁴	PD
768	NEUROtiker ¹⁶²⁵ , NEUROtiker ¹⁶²⁶	PD
769	NEUROtiker ¹⁶²⁷ , NEUROtiker ¹⁶²⁸	PD
770	NEUROtiker ¹⁶²⁹ , NEUROtiker ¹⁶³⁰	PD
771	NEUROtiker ¹⁶³¹ , NEUROtiker ¹⁶³²	PD
772	NEUROtiker ¹⁶³³ , NEUROtiker ¹⁶³⁴	PD
773	NEUROtiker ¹⁶³⁵ , NEUROtiker ¹⁶³⁶	PD
774	NEUROtiker ¹⁶³⁷ , NEUROtiker ¹⁶³⁸	PD
775	NEUROtiker ¹⁶³⁹ , NEUROtiker ¹⁶⁴⁰	PD

1607 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1608 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1609 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1610 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1611 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1612 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1613 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1614 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1615 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1616 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1617 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1618 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1619 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1620 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1621 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1622 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1623 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1624 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1625 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1626 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1627 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1628 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1629 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1630 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1631 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1632 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1633 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1634 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1635 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1636 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1637 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1638 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1639 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1640 <https://wiki/User:NEUROtiker>

776	NEUROtiker ¹⁶⁴¹ , NEUROtiker ¹⁶⁴²	PD
777	NEUROtiker ¹⁶⁴³ , NEUROtiker ¹⁶⁴⁴	PD
778	NEUROtiker ¹⁶⁴⁵ , NEUROtiker ¹⁶⁴⁶	PD
779	NEUROtiker ¹⁶⁴⁷ , NEUROtiker ¹⁶⁴⁸	PD
780	NEUROtiker ¹⁶⁴⁹ , NEUROtiker ¹⁶⁵⁰	PD
781	NEUROtiker ¹⁶⁵¹ , NEUROtiker ¹⁶⁵²	PD
782	NEUROtiker ¹⁶⁵³ , NEUROtiker ¹⁶⁵⁴	PD
783	NEUROtiker ¹⁶⁵⁵ , NEUROtiker ¹⁶⁵⁶	PD
784	NEUROtiker ¹⁶⁵⁷ , NEUROtiker ¹⁶⁵⁸	PD
785	NEUROtiker ¹⁶⁵⁹ , NEUROtiker ¹⁶⁶⁰	PD
786	NEUROtiker ¹⁶⁶¹ , NEUROtiker ¹⁶⁶²	PD
787	NEUROtiker ¹⁶⁶³ , NEUROtiker ¹⁶⁶⁴	PD
788	NEUROtiker ¹⁶⁶⁵ , NEUROtiker ¹⁶⁶⁶	PD
789	NEUROtiker ¹⁶⁶⁷ , NEUROtiker ¹⁶⁶⁸	PD
790	NEUROtiker ¹⁶⁶⁹ , NEUROtiker ¹⁶⁷⁰	PD
791	NEUROtiker ¹⁶⁷¹ , NEUROtiker ¹⁶⁷²	PD
792	NEUROtiker ¹⁶⁷³ , NEUROtiker ¹⁶⁷⁴	PD

1641 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1642 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1643 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1644 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1645 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1646 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1647 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1648 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1649 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1650 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1651 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1652 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1653 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1654 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1655 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1656 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1657 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1658 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1659 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1660 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1661 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1662 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1663 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1664 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1665 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1666 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1667 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1668 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1669 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1670 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1671 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1672 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1673 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1674 <https://wiki/User:NEUROtiker>

793	NEUROtiker ¹⁶⁷⁵ , NEUROtiker ¹⁶⁷⁶	PD
794	NEUROtiker ¹⁶⁷⁷ , NEUROtiker ¹⁶⁷⁸	PD
795	NEUROtiker ¹⁶⁷⁹ , NEUROtiker ¹⁶⁸⁰	PD
796	NEUROtiker ¹⁶⁸¹ , NEUROtiker ¹⁶⁸²	PD
797	NEUROtiker ¹⁶⁸³ , NEUROtiker ¹⁶⁸⁴	PD
798	NEUROtiker ¹⁶⁸⁵ , NEUROtiker ¹⁶⁸⁶	PD
799	NEUROtiker ¹⁶⁸⁷ , NEUROtiker ¹⁶⁸⁸	PD
800	NEUROtiker ¹⁶⁸⁹ , NEUROtiker ¹⁶⁹⁰	PD
801	NEUROtiker ¹⁶⁹¹ , NEUROtiker ¹⁶⁹²	PD
802	NEUROtiker ¹⁶⁹³ , NEUROtiker ¹⁶⁹⁴	PD
803	NEUROtiker ¹⁶⁹⁵ , NEUROtiker ¹⁶⁹⁶	PD
804	NEUROtiker ¹⁶⁹⁷ , NEUROtiker ¹⁶⁹⁸	PD
805	NEUROtiker ¹⁶⁹⁹ , NEUROtiker ¹⁷⁰⁰	PD
806	NEUROtiker ¹⁷⁰¹ , NEUROtiker ¹⁷⁰²	PD
807	NEUROtiker ¹⁷⁰³ , NEUROtiker ¹⁷⁰⁴	PD
808	NEUROtiker ¹⁷⁰⁵ , NEUROtiker ¹⁷⁰⁶	PD
809	NEUROtiker ¹⁷⁰⁷ , NEUROtiker ¹⁷⁰⁸	PD

1675 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1676 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1677 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1678 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1679 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1680 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1681 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1682 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1683 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1684 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1685 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1686 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1687 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1688 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1689 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1690 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1691 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1692 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1693 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1694 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1695 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1696 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1697 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1698 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1699 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1700 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1701 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1702 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1703 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1704 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1705 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1706 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1707 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1708 <https://wiki/User:NEUROtiker>

810	NEUROtiker ¹⁷⁰⁹ , NEUROtiker ¹⁷¹⁰	PD
811	NEUROtiker ¹⁷¹¹ , NEUROtiker ¹⁷¹²	PD
812	NEUROtiker ¹⁷¹³ , NEUROtiker ¹⁷¹⁴	PD
813	NEUROtiker ¹⁷¹⁵ , NEUROtiker ¹⁷¹⁶	PD
814	NEUROtiker ¹⁷¹⁷ , NEUROtiker ¹⁷¹⁸	PD
815	NEUROtiker ¹⁷¹⁹ , NEUROtiker ¹⁷²⁰	PD
816	NEUROtiker ¹⁷²¹ , NEUROtiker ¹⁷²²	PD
817	NEUROtiker ¹⁷²³ , NEUROtiker ¹⁷²⁴	PD
818	NEUROtiker ¹⁷²⁵ , NEUROtiker ¹⁷²⁶	PD
819	NEUROtiker ¹⁷²⁷ , NEUROtiker ¹⁷²⁸	PD
820	NEUROtiker ¹⁷²⁹ , NEUROtiker ¹⁷³⁰	PD
821	NEUROtiker ¹⁷³¹ , NEUROtiker ¹⁷³²	PD
822	NEUROtiker ¹⁷³³ , NEUROtiker ¹⁷³⁴	PD
823	NEUROtiker ¹⁷³⁵ , NEUROtiker ¹⁷³⁶	PD
824	NEUROtiker ¹⁷³⁷ , NEUROtiker ¹⁷³⁸	PD
825	NEUROtiker ¹⁷³⁹ , NEUROtiker ¹⁷⁴⁰	PD
826	NEUROtiker ¹⁷⁴¹ , NEUROtiker ¹⁷⁴²	PD

1709 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1710 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1711 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1712 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1713 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1714 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1715 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1716 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1717 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1718 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1719 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1720 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1721 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1722 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1723 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1724 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1725 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1726 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1727 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1728 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1729 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1730 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1731 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1732 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1733 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1734 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1735 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1736 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1737 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1738 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1739 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1740 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1741 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1742 <https://wiki/User:NEUROtiker>

827	NEUROtiker ¹⁷⁴³ , NEUROtiker ¹⁷⁴⁴	PD
828	NEUROtiker ¹⁷⁴⁵ , NEUROtiker ¹⁷⁴⁶	PD
829	NEUROtiker ¹⁷⁴⁷ , NEUROtiker ¹⁷⁴⁸	PD
830	NEUROtiker ¹⁷⁴⁹ , NEUROtiker ¹⁷⁵⁰	PD
831	NEUROtiker ¹⁷⁵¹ , NEUROtiker ¹⁷⁵²	PD
832	NEUROtiker ¹⁷⁵³ , NEUROtiker ¹⁷⁵⁴	PD
833	NEUROtiker ¹⁷⁵⁵ , NEUROtiker ¹⁷⁵⁶	PD
834	NEUROtiker ¹⁷⁵⁷ , NEUROtiker ¹⁷⁵⁸	PD
835	NEUROtiker ¹⁷⁵⁹ , NEUROtiker ¹⁷⁶⁰	PD
836	NEUROtiker ¹⁷⁶¹ , NEUROtiker ¹⁷⁶²	PD
837	NEUROtiker ¹⁷⁶³ , NEUROtiker ¹⁷⁶⁴	PD
838	NEUROtiker ¹⁷⁶⁵ , NEUROtiker ¹⁷⁶⁶	PD
839	NEUROtiker ¹⁷⁶⁷ , NEUROtiker ¹⁷⁶⁸	PD
840	NEUROtiker ¹⁷⁶⁹ , NEUROtiker ¹⁷⁷⁰	PD
841	NEUROtiker ¹⁷⁷¹ , NEUROtiker ¹⁷⁷²	PD
842	NEUROtiker ¹⁷⁷³ , NEUROtiker ¹⁷⁷⁴	PD
843	NEUROtiker ¹⁷⁷⁵ , NEUROtiker ¹⁷⁷⁶	PD

1743 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1744 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1745 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1746 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1747 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1748 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1749 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1750 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1751 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1752 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1753 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1754 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1755 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1756 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1757 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1758 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1759 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1760 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1761 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1762 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1763 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1764 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1765 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1766 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1767 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1768 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1769 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1770 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1771 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1772 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1773 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1774 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1775 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1776 <https://wiki/User:NEUROtiker>

844	NEUROtiker ¹⁷⁷⁷ , NEUROtiker ¹⁷⁷⁸	PD
845	NEUROtiker ¹⁷⁷⁹ , NEUROtiker ¹⁷⁸⁰	PD
846	NEUROtiker ¹⁷⁸¹ , NEUROtiker ¹⁷⁸²	PD
847	NEUROtiker ¹⁷⁸³ , NEUROtiker ¹⁷⁸⁴	PD
848	NEUROtiker ¹⁷⁸⁵ , NEUROtiker ¹⁷⁸⁶	PD
849	NEUROtiker ¹⁷⁸⁷ , NEUROtiker ¹⁷⁸⁸	PD
850	NEUROtiker ¹⁷⁸⁹ , NEUROtiker ¹⁷⁹⁰	PD
851	NEUROtiker ¹⁷⁹¹ , NEUROtiker ¹⁷⁹²	PD
852	NEUROtiker ¹⁷⁹³ , NEUROtiker ¹⁷⁹⁴	PD
853	NEUROtiker ¹⁷⁹⁵ , NEUROtiker ¹⁷⁹⁶	PD
854	NEUROtiker ¹⁷⁹⁷ , NEUROtiker ¹⁷⁹⁸	PD
855	NEUROtiker ¹⁷⁹⁹ , NEUROtiker ¹⁸⁰⁰	PD
856	NEUROtiker ¹⁸⁰¹ , NEUROtiker ¹⁸⁰²	PD
857	NEUROtiker ¹⁸⁰³ , NEUROtiker ¹⁸⁰⁴	PD
858	NEUROtiker ¹⁸⁰⁵ , NEUROtiker ¹⁸⁰⁶	PD
859	NEUROtiker ¹⁸⁰⁷ , NEUROtiker ¹⁸⁰⁸	PD
860	NEUROtiker ¹⁸⁰⁹ , NEUROtiker ¹⁸¹⁰	PD

1777 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1778 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1779 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1780 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1781 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1782 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1783 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1784 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1785 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1786 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1787 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1788 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1789 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1790 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1791 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1792 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1793 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1794 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1795 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1796 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1797 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1798 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1799 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1800 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1801 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1802 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1803 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1804 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1805 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1806 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1807 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1808 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1809 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1810 <https://wiki/User:NEUROtiker>

861	NEUROtiker ¹⁸¹¹ , NEUROtiker ¹⁸¹²	PD
862	NEUROtiker ¹⁸¹³ , NEUROtiker ¹⁸¹⁴	PD
863	NEUROtiker ¹⁸¹⁵ , NEUROtiker ¹⁸¹⁶	PD
864	NEUROtiker ¹⁸¹⁷ , NEUROtiker ¹⁸¹⁸	PD
865	NEUROtiker ¹⁸¹⁹ , NEUROtiker ¹⁸²⁰	PD
866	NEUROtiker ¹⁸²¹ , NEUROtiker ¹⁸²²	PD
867	NEUROtiker ¹⁸²³ , NEUROtiker ¹⁸²⁴	PD
868	NEUROtiker ¹⁸²⁵ , NEUROtiker ¹⁸²⁶	PD
869	NEUROtiker ¹⁸²⁷ , NEUROtiker ¹⁸²⁸	PD
870	NEUROtiker ¹⁸²⁹ , NEUROtiker ¹⁸³⁰	PD
871	NEUROtiker ¹⁸³¹ , NEUROtiker ¹⁸³²	PD
872	NEUROtiker ¹⁸³³ , NEUROtiker ¹⁸³⁴	PD
873	NEUROtiker ¹⁸³⁵ , NEUROtiker ¹⁸³⁶	PD
874	NEUROtiker ¹⁸³⁷ , NEUROtiker ¹⁸³⁸	PD
875	NEUROtiker ¹⁸³⁹ , NEUROtiker ¹⁸⁴⁰	PD
876	NEUROtiker ¹⁸⁴¹ , NEUROtiker ¹⁸⁴²	PD
877	NEUROtiker ¹⁸⁴³ , NEUROtiker ¹⁸⁴⁴	PD

1811 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1812 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1813 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1814 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1815 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1816 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1817 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1818 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1819 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1820 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1821 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1822 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1823 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1824 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1825 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1826 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1827 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1828 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1829 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1830 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1831 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1832 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1833 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1834 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1835 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1836 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1837 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1838 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1839 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1840 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1841 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1842 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1843 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1844 <https://wiki/User:NEUROtiker>

878	NEUROtiker ¹⁸⁴⁵ , NEUROtiker ¹⁸⁴⁶	PD
879	NEUROtiker ¹⁸⁴⁷ , NEUROtiker ¹⁸⁴⁸	PD
880	NEUROtiker ¹⁸⁴⁹ , NEUROtiker ¹⁸⁵⁰	PD
881	NEUROtiker ¹⁸⁵¹ , NEUROtiker ¹⁸⁵²	PD
882	NEUROtiker ¹⁸⁵³ , NEUROtiker ¹⁸⁵⁴	PD
883	NEUROtiker ¹⁸⁵⁵ , NEUROtiker ¹⁸⁵⁶	PD
884	NEUROtiker ¹⁸⁵⁷ , NEUROtiker ¹⁸⁵⁸	PD
885	NEUROtiker ¹⁸⁵⁹ , NEUROtiker ¹⁸⁶⁰	PD
886	NEUROtiker ¹⁸⁶¹ , NEUROtiker ¹⁸⁶²	PD
887	NEUROtiker ¹⁸⁶³ , NEUROtiker ¹⁸⁶⁴	PD
888	NEUROtiker ¹⁸⁶⁵ , NEUROtiker ¹⁸⁶⁶	PD
889	NEUROtiker ¹⁸⁶⁷ , NEUROtiker ¹⁸⁶⁸	PD
890	NEUROtiker ¹⁸⁶⁹ , NEUROtiker ¹⁸⁷⁰	PD
891	NEUROtiker ¹⁸⁷¹ , NEUROtiker ¹⁸⁷²	PD
892	NEUROtiker ¹⁸⁷³ , NEUROtiker ¹⁸⁷⁴	PD
893	NEUROtiker ¹⁸⁷⁵ , NEUROtiker ¹⁸⁷⁶	PD
894	NEUROtiker ¹⁸⁷⁷ , NEUROtiker ¹⁸⁷⁸	PD

1845 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1846 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1847 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1848 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1849 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1850 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1851 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1852 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1853 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1854 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1855 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1856 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1857 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1858 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1859 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1860 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1861 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1862 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1863 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1864 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1865 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1866 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1867 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1868 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1869 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1870 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1871 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1872 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1873 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1874 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1875 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1876 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1877 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1878 <https://wiki/User:NEUROtiker>

895	NEUROtiker ¹⁸⁷⁹ , NEUROtiker ¹⁸⁸⁰	PD
896	NEUROtiker ¹⁸⁸¹ , NEUROtiker ¹⁸⁸²	PD
897	NEUROtiker ¹⁸⁸³ , NEUROtiker ¹⁸⁸⁴	PD
898	NEUROtiker ¹⁸⁸⁵ , NEUROtiker ¹⁸⁸⁶	PD
899	NEUROtiker ¹⁸⁸⁷ , NEUROtiker ¹⁸⁸⁸	PD
900	NEUROtiker ¹⁸⁸⁹ , NEUROtiker ¹⁸⁹⁰	PD
901	NEUROtiker ¹⁸⁹¹ , NEUROtiker ¹⁸⁹²	PD
902	NEUROtiker ¹⁸⁹³ , NEUROtiker ¹⁸⁹⁴	PD
903	NEUROtiker ¹⁸⁹⁵ , NEUROtiker ¹⁸⁹⁶	PD
904	NEUROtiker ¹⁸⁹⁷ , NEUROtiker ¹⁸⁹⁸	PD
905	NEUROtiker ¹⁸⁹⁹ , NEUROtiker ¹⁹⁰⁰	PD
906	NEUROtiker ¹⁹⁰¹ , NEUROtiker ¹⁹⁰²	PD
907	NEUROtiker ¹⁹⁰³ , NEUROtiker ¹⁹⁰⁴	PD
908	NEUROtiker ¹⁹⁰⁵ , NEUROtiker ¹⁹⁰⁶	PD
909	NEUROtiker ¹⁹⁰⁷ , NEUROtiker ¹⁹⁰⁸	PD
910	NEUROtiker ¹⁹⁰⁹ , NEUROtiker ¹⁹¹⁰	PD
911	Fvasconcellos ¹⁹¹¹ , Fvasconcellos ¹⁹¹²	PD

1879 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1880 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1881 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1882 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1883 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1884 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1885 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1886 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1887 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1888 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1889 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1890 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1891 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1892 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1893 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1894 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1895 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1896 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1897 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1898 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1899 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1900 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1901 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1902 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1903 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1904 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1905 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1906 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1907 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1908 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1909 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1910 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1911 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Fvasconcellos>

1912 <https://wiki/User:Fvasconcellos>

912	NEUROtiker ¹⁹¹³ , NEUROtiker ¹⁹¹⁴	PD
913	NEUROtiker ¹⁹¹⁵ , NEUROtiker ¹⁹¹⁶	PD
914	NEUROtiker ¹⁹¹⁷ , NEUROtiker ¹⁹¹⁸	PD
915	NEUROtiker ¹⁹¹⁹ , NEUROtiker ¹⁹²⁰	PD
916	NEUROtiker ¹⁹²¹ , NEUROtiker ¹⁹²²	PD
917	NEUROtiker ¹⁹²³ , NEUROtiker ¹⁹²⁴	PD
918	Fvasconcellos ¹⁹²⁵ , Fvasconcellos ¹⁹²⁶	PD
919	Wostr ¹⁹²⁷ (talk ¹⁹²⁸), Wostr ¹⁹²⁹ (talk ¹⁹³⁰)	PD
920	Harbin ¹⁹³¹ , Harbin ¹⁹³²	PD
921	<ul style="list-style-type: none"> • DNA_chemical_structure.svg¹⁹³³: Madeleine Price Ball, User:Madprime¹⁹³⁴ • derivative work: Matt¹⁹³⁵ (talk¹⁹³⁶) , • DNA_chemical_structure.svg¹⁹³⁷: Madeleine Price Ball, User:Madprime¹⁹³⁸ • derivative work: Matt¹⁹³⁹ (talk¹⁹⁴⁰) 	GFDL
922	NEUROtiker ¹⁹⁴¹ , NEUROtiker ¹⁹⁴²	PD
923	NEUROtiker ¹⁹⁴³ , NEUROtiker ¹⁹⁴⁴	PD

1913 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1914 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1915 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1916 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1917 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1918 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1919 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1920 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1921 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1922 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1923 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1924 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1925 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Fvasconcellos>
1926 <https://wiki/User:Fvasconcellos>
1927 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Wostr>
1928 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:Wostr
1929 <https://wiki/User:Wostr>
1930 https://wiki/User_talk:Wostr
1931 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:Harbin
1932 https://wiki/User_talk:Harbin
1933 http://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA_chemical_structure.svg
1934 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Madprime>
1935 http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Matthias_M.
1936 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:Matthias_M.
1937 https://wiki/File:DNA_chemical_structure.svg
1938 <https://wiki/User:Madprime>
1939 https://wiki/User:Matthias_M.
1940 https://wiki/User_talk:Matthias_M.
1941 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1942 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1943 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1944 <https://wiki/User:NEUROtiker>

924	NEUROtiker ¹⁹⁴⁵ , NEUROtiker ¹⁹⁴⁶	PD
925	NEUROtiker ¹⁹⁴⁷ , NEUROtiker ¹⁹⁴⁸	PD
926	NEUROtiker ¹⁹⁴⁹ , NEUROtiker ¹⁹⁵⁰	PD
927	NEUROtiker ¹⁹⁵¹ , NEUROtiker ¹⁹⁵²	PD
928	NEUROtiker ¹⁹⁵³ , NEUROtiker ¹⁹⁵⁴	PD
929	NEUROtiker ¹⁹⁵⁵ , NEUROtiker ¹⁹⁵⁶	PD
930	NEUROtiker ¹⁹⁵⁷ , NEUROtiker ¹⁹⁵⁸	PD
931	NEUROtiker ¹⁹⁵⁹ , NEUROtiker ¹⁹⁶⁰	PD
932	NEUROtiker ¹⁹⁶¹ , NEUROtiker ¹⁹⁶²	PD
933	NEUROtiker ¹⁹⁶³ , NEUROtiker ¹⁹⁶⁴	PD
934	NEUROtiker ¹⁹⁶⁵ , NEUROtiker ¹⁹⁶⁶	PD
935	NEUROtiker ¹⁹⁶⁷ , NEUROtiker ¹⁹⁶⁸	PD
936	NEUROtiker ¹⁹⁶⁹ , NEUROtiker ¹⁹⁷⁰	PD
937	NEUROtiker ¹⁹⁷¹ , NEUROtiker ¹⁹⁷²	PD
938	NEUROtiker ¹⁹⁷³ , NEUROtiker ¹⁹⁷⁴	PD
939	NEUROtiker ¹⁹⁷⁵ , NEUROtiker ¹⁹⁷⁶	PD
940	NEUROtiker ¹⁹⁷⁷ , NEUROtiker ¹⁹⁷⁸	PD

1945 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1946 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1947 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1948 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1949 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1950 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1951 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1952 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1953 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1954 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1955 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1956 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1957 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1958 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1959 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1960 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1961 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1962 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1963 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1964 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1965 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1966 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1967 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1968 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1969 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1970 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1971 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1972 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1973 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1974 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1975 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1976 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1977 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

1978 <https://wiki/User:NEUROtiker>

941	NEUROtiker ¹⁹⁷⁹ , NEUROtiker ¹⁹⁸⁰	PD
942	NEUROtiker ¹⁹⁸¹ , NEUROtiker ¹⁹⁸²	PD
943	NEUROtiker ¹⁹⁸³ , NEUROtiker ¹⁹⁸⁴	PD
944	NEUROtiker ¹⁹⁸⁵ , NEUROtiker ¹⁹⁸⁶	PD
945	NEUROtiker ¹⁹⁸⁷ , NEUROtiker ¹⁹⁸⁸	PD
946	NEUROtiker ¹⁹⁸⁹ (talk ¹⁹⁹⁰), NEUROtiker ¹⁹⁹¹ (talk ¹⁹⁹²)	PD
947	NEUROtiker ¹⁹⁹³ (talk ¹⁹⁹⁴), NEUROtiker ¹⁹⁹⁵ (talk ¹⁹⁹⁶)	PD
948	NEUROtiker ¹⁹⁹⁷ , NEUROtiker ¹⁹⁹⁸	PD
949	NEUROtiker ¹⁹⁹⁹ , NEUROtiker ²⁰⁰⁰	PD
950	NEUROtiker ²⁰⁰¹ , NEUROtiker ²⁰⁰²	PD
951	NEUROtiker ²⁰⁰³ , NEUROtiker ²⁰⁰⁴	PD
952	NEUROtiker ²⁰⁰⁵ , NEUROtiker ²⁰⁰⁶	PD
953	NEUROtiker ²⁰⁰⁷ , NEUROtiker ²⁰⁰⁸	PD
954	NEUROtiker ²⁰⁰⁹ , NEUROtiker ²⁰¹⁰	PD
955	NEUROtiker ²⁰¹¹ , NEUROtiker ²⁰¹²	PD
956	NEUROtiker ²⁰¹³ , NEUROtiker ²⁰¹⁴	PD

1979 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1980 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1981 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1982 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1983 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1984 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1985 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1986 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1987 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1988 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1989 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1990 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
1991 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1992 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
1993 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1994 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
1995 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1996 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
1997 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
1998 <https://wiki/User:NEUROtiker>
1999 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2000 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2001 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2002 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2003 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2004 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2005 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2006 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2007 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2008 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2009 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2010 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2011 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2012 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2013 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2014 <https://wiki/User:NEUROtiker>

957	NEUROtiker ²⁰¹⁵ , NEUROtiker ²⁰¹⁶	PD
958	NEUROtiker ²⁰¹⁷ , NEUROtiker ²⁰¹⁸	PD
959	NEUROtiker ²⁰¹⁹ , NEUROtiker ²⁰²⁰	PD
960	NEUROtiker ²⁰²¹ , NEUROtiker ²⁰²²	PD
961	NEUROtiker ²⁰²³ , NEUROtiker ²⁰²⁴	PD
962	NEUROtiker ²⁰²⁵ , NEUROtiker ²⁰²⁶	PD
963	NEUROtiker ²⁰²⁷ , NEUROtiker ²⁰²⁸	PD
964	NEUROtiker ²⁰²⁹ , NEUROtiker ²⁰³⁰	PD
965	NEUROtiker ²⁰³¹ , NEUROtiker ²⁰³²	PD
966	NEUROtiker ²⁰³³ , NEUROtiker ²⁰³⁴	PD
967	NEUROtiker ²⁰³⁵ , NEUROtiker ²⁰³⁶	PD
968	NEUROtiker ²⁰³⁷ , NEUROtiker ²⁰³⁸	PD
969	NEUROtiker ²⁰³⁹ , NEUROtiker ²⁰⁴⁰	PD
970	NEUROtiker ²⁰⁴¹ , NEUROtiker ²⁰⁴²	PD
971	NEUROtiker ²⁰⁴³ , NEUROtiker ²⁰⁴⁴	PD
972	NEUROtiker ²⁰⁴⁵ , NEUROtiker ²⁰⁴⁶	PD
973	NEUROtiker ²⁰⁴⁷ , NEUROtiker ²⁰⁴⁸	PD

2015 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2016 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2017 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2018 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2019 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2020 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2021 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2022 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2023 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2024 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2025 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2026 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2027 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2028 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2029 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2030 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2031 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2032 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2033 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2034 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2035 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2036 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2037 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2038 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2039 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2040 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2041 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2042 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2043 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2044 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2045 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2046 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2047 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2048 <https://wiki/User:NEUROtiker>

974	NEUROtiker ²⁰⁴⁹ , NEUROtiker ²⁰⁵⁰	PD
975	NEUROtiker ²⁰⁵¹ , NEUROtiker ²⁰⁵²	PD
976	NEUROtiker ²⁰⁵³ , NEUROtiker ²⁰⁵⁴	PD
977	NEUROtiker ²⁰⁵⁵ , NEUROtiker ²⁰⁵⁶	PD
978	NEUROtiker ²⁰⁵⁷ , NEUROtiker ²⁰⁵⁸	PD
979	NEUROtiker ²⁰⁵⁹ , NEUROtiker ²⁰⁶⁰	PD
980	NEUROtiker ²⁰⁶¹ , NEUROtiker ²⁰⁶²	PD
981	NEUROtiker ²⁰⁶³ , NEUROtiker ²⁰⁶⁴	PD
982	NEUROtiker ²⁰⁶⁵ , NEUROtiker ²⁰⁶⁶	PD
983	NEUROtiker ²⁰⁶⁷ , NEUROtiker ²⁰⁶⁸	PD
984	NEUROtiker ²⁰⁶⁹ , NEUROtiker ²⁰⁷⁰	PD
985	NEUROtiker ²⁰⁷¹ , NEUROtiker ²⁰⁷²	PD
986	NEUROtiker ²⁰⁷³ , NEUROtiker ²⁰⁷⁴	PD
987	NEUROtiker ²⁰⁷⁵ , NEUROtiker ²⁰⁷⁶	PD
988	Edgar181 ²⁰⁷⁷ , Edgar181 ²⁰⁷⁸	PD
989	NEUROtiker ²⁰⁷⁹ , NEUROtiker ²⁰⁸⁰	PD
990	NEUROtiker ²⁰⁸¹ , NEUROtiker ²⁰⁸²	PD

2049 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2050 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2051 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2052 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2053 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2054 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2055 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2056 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2057 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2058 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2059 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2060 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2061 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2062 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2063 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2064 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2065 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2066 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2067 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2068 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2069 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2070 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2071 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2072 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2073 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2074 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2075 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2076 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2077 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Edgar181>

2078 <https://wiki/User:Edgar181>

2079 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2080 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2081 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2082 <https://wiki/User:NEUROtiker>

991	NEUROtiker ²⁰⁸³ , NEUROtiker ²⁰⁸⁴	PD
992	NEUROtiker ²⁰⁸⁵ , NEUROtiker ²⁰⁸⁶	PD
993	NEUROtiker ²⁰⁸⁷ , NEUROtiker ²⁰⁸⁸	PD
994	NEUROtiker ²⁰⁸⁹ , NEUROtiker ²⁰⁹⁰	PD
995	NEUROtiker ²⁰⁹¹ , NEUROtiker ²⁰⁹²	PD
996	NEUROtiker ²⁰⁹³ , NEUROtiker ²⁰⁹⁴	PD
997	NEUROtiker ²⁰⁹⁵ , NEUROtiker ²⁰⁹⁶	PD
998	NEUROtiker ²⁰⁹⁷ , NEUROtiker ²⁰⁹⁸	PD
999	NEUROtiker ²⁰⁹⁹ , NEUROtiker ²¹⁰⁰	PD
1000	NEUROtiker ²¹⁰¹ , NEUROtiker ²¹⁰²	PD
1001	NEUROtiker ²¹⁰³ , NEUROtiker ²¹⁰⁴	PD
1002	NEUROtiker ²¹⁰⁵ , NEUROtiker ²¹⁰⁶	PD
1003	NEUROtiker ²¹⁰⁷ , NEUROtiker ²¹⁰⁸	PD
1004	NEUROtiker ²¹⁰⁹ \rightleftharpoons ²¹¹⁰ , NEUROtiker ²¹¹¹ \rightleftharpoons ²¹¹²	PD
1005	NEUROtiker ²¹¹³ , NEUROtiker ²¹¹⁴	PD
1006	NEUROtiker ²¹¹⁵ , NEUROtiker ²¹¹⁶	PD
1007	NEUROtiker ²¹¹⁷ , NEUROtiker ²¹¹⁸	PD

2083 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2084 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2085 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2086 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2087 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2088 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2089 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2090 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2091 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2092 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2093 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2094 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2095 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2096 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2097 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2098 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2099 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2100 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2101 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2102 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2103 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2104 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2105 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2106 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2107 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2108 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2109 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2110 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
2111 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2112 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
2113 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2114 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2115 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2116 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2117 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2118 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1008	NEUROtiker ²¹¹⁹ , NEUROtiker ²¹²⁰	PD
1009	NEUROtiker ²¹²¹ , NEUROtiker ²¹²²	PD
1010	NEUROtiker ²¹²³ , NEUROtiker ²¹²⁴	PD
1011	NEUROtiker ²¹²⁵ , NEUROtiker ²¹²⁶	PD
1012	NEUROtiker ²¹²⁷ , NEUROtiker ²¹²⁸	PD
1013	NEUROtiker ²¹²⁹ , NEUROtiker ²¹³⁰	PD
1014	NEUROtiker ²¹³¹ , NEUROtiker ²¹³²	PD
1015	NEUROtiker ²¹³³ , NEUROtiker ²¹³⁴	PD
1016	NEUROtiker ²¹³⁵ , NEUROtiker ²¹³⁶	PD
1017	NEUROtiker ²¹³⁷ , NEUROtiker ²¹³⁸	PD
1018	NEUROtiker ²¹³⁹ , NEUROtiker ²¹⁴⁰	PD
1019	NEUROtiker ²¹⁴¹ , NEUROtiker ²¹⁴²	PD
1020	NEUROtiker ²¹⁴³ , NEUROtiker ²¹⁴⁴	PD
1021	NEUROtiker ²¹⁴⁵ , NEUROtiker ²¹⁴⁶	PD
1022	NEUROtiker ²¹⁴⁷ , NEUROtiker ²¹⁴⁸	PD
1023	NEUROtiker ²¹⁴⁹ , NEUROtiker ²¹⁵⁰	PD
1024	NEUROtiker ²¹⁵¹ , NEUROtiker ²¹⁵²	PD

2119 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2120 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2121 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2122 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2123 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2124 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2125 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2126 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2127 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2128 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2129 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2130 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2131 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2132 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2133 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2134 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2135 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2136 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2137 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2138 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2139 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2140 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2141 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2142 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2143 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2144 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2145 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2146 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2147 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2148 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2149 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2150 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2151 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2152 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1025	NEUROtiker ²¹⁵³ , NEUROtiker ²¹⁵⁴	PD
1026	NEUROtiker ²¹⁵⁵ , NEUROtiker ²¹⁵⁶	PD
1027	NEUROtiker ²¹⁵⁷ , NEUROtiker ²¹⁵⁸	PD
1028	NEUROtiker ²¹⁵⁹ , NEUROtiker ²¹⁶⁰	PD
1029	NEUROtiker ²¹⁶¹ , NEUROtiker ²¹⁶²	PD
1030	NEUROtiker ²¹⁶³ , NEUROtiker ²¹⁶⁴	PD
1031	NEUROtiker ²¹⁶⁵ , NEUROtiker ²¹⁶⁶	PD
1032	NEUROtiker ²¹⁶⁷ , NEUROtiker ²¹⁶⁸	PD
1033	NEUROtiker ²¹⁶⁹ , NEUROtiker ²¹⁷⁰	PD
1034	NEUROtiker ²¹⁷¹ , NEUROtiker ²¹⁷²	PD
1035	NEUROtiker ²¹⁷³ , NEUROtiker ²¹⁷⁴	PD
1036	NEUROtiker ²¹⁷⁵ , NEUROtiker ²¹⁷⁶	PD
1037	NEUROtiker ²¹⁷⁷ , NEUROtiker ²¹⁷⁸	PD
1038	NEUROtiker ²¹⁷⁹ , NEUROtiker ²¹⁸⁰	PD
1039	NEUROtiker ²¹⁸¹ , NEUROtiker ²¹⁸²	PD
1040	NEUROtiker ²¹⁸³ , NEUROtiker ²¹⁸⁴	PD
1041	NEUROtiker ²¹⁸⁵ , NEUROtiker ²¹⁸⁶	PD

2153 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2154 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2155 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2156 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2157 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2158 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2159 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2160 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2161 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2162 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2163 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2164 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2165 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2166 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2167 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2168 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2169 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2170 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2171 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2172 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2173 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2174 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2175 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2176 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2177 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2178 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2179 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2180 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2181 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2182 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2183 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2184 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2185 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2186 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1042	NEUROtiker ²¹⁸⁷ , NEUROtiker ²¹⁸⁸	PD
1043	NEUROtiker ²¹⁸⁹ , NEUROtiker ²¹⁹⁰	PD
1044	NEUROtiker ²¹⁹¹ , NEUROtiker ²¹⁹²	PD
1045	NEUROtiker ²¹⁹³ , NEUROtiker ²¹⁹⁴	PD
1046	NEUROtiker ²¹⁹⁵ , NEUROtiker ²¹⁹⁶	PD
1047	NEUROtiker ²¹⁹⁷ , NEUROtiker ²¹⁹⁸	PD
1048	NEUROtiker ²¹⁹⁹ , NEUROtiker ²²⁰⁰	PD
1049	NEUROtiker ²²⁰¹ , NEUROtiker ²²⁰²	PD
1050	NEUROtiker ²²⁰³ , NEUROtiker ²²⁰⁴	PD
1051	NEUROtiker ²²⁰⁵ , NEUROtiker ²²⁰⁶	PD
1052	NEUROtiker ²²⁰⁷ , NEUROtiker ²²⁰⁸	PD
1053	NEUROtiker ²²⁰⁹ , NEUROtiker ²²¹⁰	PD
1054	NEUROtiker ²²¹¹ , NEUROtiker ²²¹²	PD
1055	NEUROtiker ²²¹³ , NEUROtiker ²²¹⁴	PD
1056	NEUROtiker ²²¹⁵ , NEUROtiker ²²¹⁶	PD
1057	NEUROtiker ²²¹⁷ , NEUROtiker ²²¹⁸	PD
1058	NEUROtiker ²²¹⁹ , NEUROtiker ²²²⁰	PD

2187 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2188 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2189 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2190 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2191 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2192 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2193 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2194 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2195 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2196 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2197 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2198 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2199 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2200 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2201 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2202 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2203 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2204 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2205 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2206 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2207 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2208 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2209 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2210 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2211 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2212 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2213 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2214 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2215 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2216 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2217 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2218 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2219 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2220 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1059	NEUROtiker ²²²¹ , NEUROtiker ²²²²	PD
1060	NEUROtiker ²²²³ , NEUROtiker ²²²⁴	PD
1061	NEUROtiker ²²²⁵ , NEUROtiker ²²²⁶	PD
1062	NEUROtiker ²²²⁷ , NEUROtiker ²²²⁸	PD
1063	NEUROtiker ²²²⁹ , NEUROtiker ²²³⁰	PD
1064	NEUROtiker ²²³¹ , NEUROtiker ²²³²	PD
1065	NEUROtiker ²²³³ , NEUROtiker ²²³⁴	PD
1066	NEUROtiker ²²³⁵ , NEUROtiker ²²³⁶	PD
1067	NEUROtiker ²²³⁷ , NEUROtiker ²²³⁸	PD
1068	NEUROtiker ²²³⁹ , NEUROtiker ²²⁴⁰	PD
1069	NEUROtiker ²²⁴¹ , NEUROtiker ²²⁴²	PD
1070	NEUROtiker ²²⁴³ , NEUROtiker ²²⁴⁴	PD
1071	NEUROtiker ²²⁴⁵ , NEUROtiker ²²⁴⁶	PD
1072	NEUROtiker ²²⁴⁷ , NEUROtiker ²²⁴⁸	PD
1073	NEUROtiker ²²⁴⁹ , NEUROtiker ²²⁵⁰	PD
1074	NEUROtiker ²²⁵¹ , NEUROtiker ²²⁵²	PD
1075	NEUROtiker ²²⁵³ , NEUROtiker ²²⁵⁴	PD

2221 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2222 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2223 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2224 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2225 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2226 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2227 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2228 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2229 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2230 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2231 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2232 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2233 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2234 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2235 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2236 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2237 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2238 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2239 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2240 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2241 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2242 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2243 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2244 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2245 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2246 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2247 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2248 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2249 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2250 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2251 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2252 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2253 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2254 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1076	NEUROtiker ²²⁵⁵ , NEUROtiker ²²⁵⁶	PD
1077	NEUROtiker ²²⁵⁷ , NEUROtiker ²²⁵⁸	PD
1078	NEUROtiker ²²⁵⁹ , NEUROtiker ²²⁶⁰	PD
1079	NEUROtiker ²²⁶¹ , NEUROtiker ²²⁶²	PD
1080	NEUROtiker ²²⁶³ , NEUROtiker ²²⁶⁴	PD
1081	NEUROtiker ²²⁶⁵ , NEUROtiker ²²⁶⁶	PD
1082	NEUROtiker ²²⁶⁷ , NEUROtiker ²²⁶⁸	PD
1083	NEUROtiker ²²⁶⁹ , NEUROtiker ²²⁷⁰	PD
1084	NEUROtiker ²²⁷¹ , NEUROtiker ²²⁷²	PD
1085	NEUROtiker ²²⁷³ , NEUROtiker ²²⁷⁴	PD
1086	NEUROtiker ²²⁷⁵ , NEUROtiker ²²⁷⁶	PD
1087	NEUROtiker ²²⁷⁷ , NEUROtiker ²²⁷⁸	PD
1088	NEUROtiker ²²⁷⁹ , NEUROtiker ²²⁸⁰	PD
1089	NEUROtiker ²²⁸¹ , NEUROtiker ²²⁸²	PD
1090	NEUROtiker ²²⁸³ , NEUROtiker ²²⁸⁴	PD
1091	NEUROtiker ²²⁸⁵ , NEUROtiker ²²⁸⁶	PD
1092	NEUROtiker ²²⁸⁷ , NEUROtiker ²²⁸⁸	PD

2255 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2256 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2257 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2258 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2259 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2260 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2261 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2262 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2263 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2264 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2265 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2266 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2267 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2268 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2269 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2270 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2271 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2272 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2273 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2274 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2275 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2276 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2277 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2278 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2279 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2280 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2281 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2282 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2283 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2284 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2285 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2286 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2287 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2288 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1093	NEUROtiker ²²⁸⁹ , NEUROtiker ²²⁹⁰	PD
1094	NEUROtiker ²²⁹¹ , NEUROtiker ²²⁹²	PD
1095	NEUROtiker ²²⁹³ , NEUROtiker ²²⁹⁴	PD
1096	NEUROtiker ²²⁹⁵ , NEUROtiker ²²⁹⁶	PD
1097	NEUROtiker ²²⁹⁷ , NEUROtiker ²²⁹⁸	PD
1098	NEUROtiker ²²⁹⁹ , NEUROtiker ²³⁰⁰	PD
1099	NEUROtiker ²³⁰¹ , NEUROtiker ²³⁰²	PD
1100	NEUROtiker ²³⁰³ , NEUROtiker ²³⁰⁴	PD
1101	NEUROtiker ²³⁰⁵ , NEUROtiker ²³⁰⁶	PD
1102	NEUROtiker ²³⁰⁷ , NEUROtiker ²³⁰⁸	PD
1103	NEUROtiker ²³⁰⁹ , NEUROtiker ²³¹⁰	PD
1104	NEUROtiker ²³¹¹ , NEUROtiker ²³¹²	PD
1105	NEUROtiker ²³¹³ , NEUROtiker ²³¹⁴	PD
1106	NEUROtiker ²³¹⁵ , NEUROtiker ²³¹⁶	PD
1107	NEUROtiker ²³¹⁷ , NEUROtiker ²³¹⁸	PD
1108	NEUROtiker ²³¹⁹ , NEUROtiker ²³²⁰	PD
1109	NEUROtiker ²³²¹ , NEUROtiker ²³²²	PD

2289 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2290 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2291 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2292 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2293 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2294 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2295 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2296 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2297 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2298 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2299 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2300 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2301 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2302 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2303 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2304 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2305 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2306 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2307 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2308 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2309 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2310 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2311 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2312 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2313 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2314 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2315 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2316 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2317 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2318 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2319 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2320 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2321 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2322 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1110	NEUROtiker ²³²³ , NEUROtiker ²³²⁴	PD
1111	NEUROtiker ²³²⁵ , NEUROtiker ²³²⁶	PD
1112	NEUROtiker ²³²⁷ , NEUROtiker ²³²⁸	PD
1113	NEUROtiker ²³²⁹ , NEUROtiker ²³³⁰	PD
1114	NEUROtiker ²³³¹ , NEUROtiker ²³³²	PD
1115	NEUROtiker ²³³³ , NEUROtiker ²³³⁴	PD
1116	NEUROtiker ²³³⁵ , NEUROtiker ²³³⁶	PD
1117	NEUROtiker ²³³⁷ , NEUROtiker ²³³⁸	PD
1118	NEUROtiker ²³³⁹ , NEUROtiker ²³⁴⁰	PD
1119	NEUROtiker ²³⁴¹ , NEUROtiker ²³⁴²	PD
1120	NEUROtiker ²³⁴³ , NEUROtiker ²³⁴⁴	PD
1121	NEUROtiker ²³⁴⁵ , NEUROtiker ²³⁴⁶	PD
1122	NEUROtiker ²³⁴⁷ , NEUROtiker ²³⁴⁸	PD
1123	NEUROtiker ²³⁴⁹ , NEUROtiker ²³⁵⁰	PD
1124	NEUROtiker ²³⁵¹ , NEUROtiker ²³⁵²	PD
1125	Klaus Hoffmeier ²³⁵³ , Klaus Hoffmeier ²³⁵⁴	PD
1126	Sponk ²³⁵⁵ (talk ²³⁵⁶), Sponk ²³⁵⁷ (talk ²³⁵⁸)	PD

2323 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2324 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2325 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2326 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2327 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2328 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2329 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2330 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2331 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2332 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2333 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2334 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2335 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2336 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2337 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2338 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2339 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2340 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2341 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2342 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2343 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2344 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2345 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2346 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2347 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2348 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2349 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2350 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2351 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2352 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2353 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Hoffmeier>
2354 <https://wiki/User:Hoffmeier>
2355 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Sponk>
2356 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:Sponk
2357 <https://wiki/User:Sponk>
2358 https://wiki/User_talk:Sponk

1127		PD
1128	NEUROtiker ²³⁵⁹ , NEUROtiker ²³⁶⁰	PD
1129	NEUROtiker ²³⁶¹ , NEUROtiker ²³⁶²	PD
1130	NEUROtiker ²³⁶³ , NEUROtiker ²³⁶⁴	PD
1131	NEUROtiker ²³⁶⁵ , NEUROtiker ²³⁶⁶	PD
1132	NEUROtiker ²³⁶⁷ , NEUROtiker ²³⁶⁸	PD
1133	NEUROtiker ²³⁶⁹ , NEUROtiker ²³⁷⁰	PD
1134	NEUROtiker ²³⁷¹ , NEUROtiker ²³⁷²	PD
1135	NEUROtiker ²³⁷³ , NEUROtiker ²³⁷⁴	PD
1136	NEUROtiker ²³⁷⁵ , NEUROtiker ²³⁷⁶	PD
1137	NEUROtiker ²³⁷⁷ , NEUROtiker ²³⁷⁸	PD
1138	NEUROtiker ²³⁷⁹ , NEUROtiker ²³⁸⁰	PD
1139	NEUROtiker ²³⁸¹ , NEUROtiker ²³⁸²	PD
1140	NEUROtiker ²³⁸³ , NEUROtiker ²³⁸⁴	PD
1141	NEUROtiker ²³⁸⁵ , NEUROtiker ²³⁸⁶	PD
1142	NEUROtiker ²³⁸⁷ , NEUROtiker ²³⁸⁸	PD
1143	NEUROtiker ²³⁸⁹ , NEUROtiker ²³⁹⁰	PD
1144	NEUROtiker ²³⁹¹ , NEUROtiker ²³⁹²	PD

2359 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2360 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2361 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2362 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2363 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2364 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2365 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2366 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2367 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2368 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2369 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2370 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2371 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2372 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2373 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2374 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2375 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2376 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2377 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2378 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2379 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2380 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2381 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2382 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2383 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2384 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2385 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2386 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2387 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2388 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2389 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2390 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2391 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2392 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1145	NEUROtiker ²³⁹³ , NEUROtiker ²³⁹⁴	PD
1146	NEUROtiker ²³⁹⁵ , NEUROtiker ²³⁹⁶	PD
1147	NEUROtiker ²³⁹⁷ , NEUROtiker ²³⁹⁸	PD
1148	NEUROtiker ²³⁹⁹ , NEUROtiker ²⁴⁰⁰	PD
1149	NEUROtiker ²⁴⁰¹ , NEUROtiker ²⁴⁰²	PD
1150	NEUROtiker ²⁴⁰³ , NEUROtiker ²⁴⁰⁴	PD
1151	NEUROtiker ²⁴⁰⁵ , NEUROtiker ²⁴⁰⁶	PD
1152	NEUROtiker ²⁴⁰⁷ , NEUROtiker ²⁴⁰⁸	PD
1153	NEUROtiker ²⁴⁰⁹ , NEUROtiker ²⁴¹⁰	PD
1154	NEUROtiker ²⁴¹¹ , NEUROtiker ²⁴¹²	PD
1155	NEUROtiker ²⁴¹³ , NEUROtiker ²⁴¹⁴	PD
1156	NEUROtiker ²⁴¹⁵ , NEUROtiker ²⁴¹⁶	PD
1157	NEUROtiker ²⁴¹⁷ , NEUROtiker ²⁴¹⁸	PD
1158	NEUROtiker ²⁴¹⁹ , NEUROtiker ²⁴²⁰	PD
1159	NEUROtiker ²⁴²¹ , NEUROtiker ²⁴²²	PD
1160	NEUROtiker ²⁴²³ , NEUROtiker ²⁴²⁴	PD
1161	NEUROtiker ²⁴²⁵ , NEUROtiker ²⁴²⁶	PD

2393 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2394 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2395 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2396 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2397 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2398 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2399 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2400 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2401 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2402 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2403 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2404 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2405 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2406 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2407 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2408 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2409 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2410 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2411 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2412 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2413 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2414 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2415 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2416 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2417 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2418 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2419 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2420 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2421 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2422 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2423 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2424 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2425 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2426 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1162	NEUROtiker ²⁴²⁷ , NEUROtiker ²⁴²⁸	PD
1163	NEUROtiker ²⁴²⁹ , NEUROtiker ²⁴³⁰	PD
1164	NEUROtiker ²⁴³¹ , NEUROtiker ²⁴³²	PD
1165	NEUROtiker ²⁴³³ , NEUROtiker ²⁴³⁴	PD
1166	NEUROtiker ²⁴³⁵ , NEUROtiker ²⁴³⁶	PD
1167	NEUROtiker ²⁴³⁷ , NEUROtiker ²⁴³⁸	PD
1168	NEUROtiker ²⁴³⁹ , NEUROtiker ²⁴⁴⁰	PD
1169	NEUROtiker ²⁴⁴¹ , NEUROtiker ²⁴⁴²	PD
1170	NEUROtiker ²⁴⁴³ , NEUROtiker ²⁴⁴⁴	PD
1171	User:Eipa	GFDL
1172	NEUROtiker ²⁴⁴⁵ , NEUROtiker ²⁴⁴⁶	PD
1173	NEUROtiker ²⁴⁴⁷ , NEUROtiker ²⁴⁴⁸	PD
1174	NEUROtiker ²⁴⁴⁹ , NEUROtiker ²⁴⁵⁰	PD
1175	NEUROtiker ²⁴⁵¹ , NEUROtiker ²⁴⁵²	PD
1176	NEUROtiker ²⁴⁵³ , NEUROtiker ²⁴⁵⁴	PD
1177	NEUROtiker ²⁴⁵⁵ , NEUROtiker ²⁴⁵⁶	PD
1178	NEUROtiker ²⁴⁵⁷ , NEUROtiker ²⁴⁵⁸	PD
1179	NEUROtiker ²⁴⁵⁹ , NEUROtiker ²⁴⁶⁰	PD

2427 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2428 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2429 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2430 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2431 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2432 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2433 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2434 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2435 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2436 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2437 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2438 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2439 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2440 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2441 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2442 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2443 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2444 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2445 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2446 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2447 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2448 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2449 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2450 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2451 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2452 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2453 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2454 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2455 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2456 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2457 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2458 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2459 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2460 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1180	NEUROtiker ²⁴⁶¹ , NEUROtiker ²⁴⁶²	PD
1181	NEUROtiker ²⁴⁶³ , NEUROtiker ²⁴⁶⁴	PD
1182	<p>²⁴⁶⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> • This SVG image was created by Medium69²⁴⁶⁶. • Cette image SVG a été créée par Medium69²⁴⁶⁷. <p>Please credit this : <i>William Crochot</i> ²⁴⁶⁸</p> <p>,</p> <p>²⁴⁶⁹</p> <ul style="list-style-type: none"> • This SVG image was created by Medium69²⁴⁷⁰. • Cette image SVG a été créée par Medium69²⁴⁷¹. <p>Please credit this : <i>William Crochot</i> ²⁴⁷²</p>	PD
1183	NEUROtiker ²⁴⁷³ , NEUROtiker ²⁴⁷⁴	PD
1184	NEUROtiker ²⁴⁷⁵ , NEUROtiker ²⁴⁷⁶	PD
1185	NEUROtiker ²⁴⁷⁷ , NEUROtiker ²⁴⁷⁸	PD
1186	NEUROtiker ²⁴⁷⁹ , NEUROtiker ²⁴⁸⁰	PD
1187	NEUROtiker ²⁴⁸¹ , NEUROtiker ²⁴⁸²	PD
1188	NEUROtiker ²⁴⁸³ , NEUROtiker ²⁴⁸⁴	PD
1189	NEUROtiker ²⁴⁸⁵ , NEUROtiker ²⁴⁸⁶	PD
1190	NEUROtiker ²⁴⁸⁷ , NEUROtiker ²⁴⁸⁸	PD

2461 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2462 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2463 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2464 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2465 http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Biochem_reaction_arrow_reversible_NNNN_horiz_med.svg

2466 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Medium69>

2467 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Medium69>

2468 http://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Images_by_Medium69

2469 https://wiki/File:Biochem_reaction_arrow_reversible_NNNN_horiz_med.svg

2470 <https://wiki/User:Medium69>

2471 <https://wiki/User:Medium69>

2472 https://wiki/Category:Images_by_Medium69

2473 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2474 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2475 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2476 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2477 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2478 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2479 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2480 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2481 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2482 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2483 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2484 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2485 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2486 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2487 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2488 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1191	NEUROtiker ²⁴⁸⁹ , NEUROtiker ²⁴⁹⁰	PD
1192	NEUROtiker ²⁴⁹¹ , NEUROtiker ²⁴⁹²	PD
1193	NEUROtiker ²⁴⁹³ , NEUROtiker ²⁴⁹⁴	PD
1194	NEUROtiker ²⁴⁹⁵ , NEUROtiker ²⁴⁹⁶	PD
1195	NEUROtiker ²⁴⁹⁷ , NEUROtiker ²⁴⁹⁸	PD
1196	NEUROtiker ²⁴⁹⁹ , NEUROtiker ²⁵⁰⁰	PD
1197	NEUROtiker ²⁵⁰¹ , NEUROtiker ²⁵⁰²	PD
1198	NEUROtiker ²⁵⁰³ , NEUROtiker ²⁵⁰⁴	PD
1199	NEUROtiker ²⁵⁰⁵ , NEUROtiker ²⁵⁰⁶	PD
1200	NEUROtiker ²⁵⁰⁷ , NEUROtiker ²⁵⁰⁸	PD
1201	NEUROtiker ²⁵⁰⁹ , NEUROtiker ²⁵¹⁰	PD
1202	NEUROtiker ²⁵¹¹ , NEUROtiker ²⁵¹²	PD
1203	Roland.chem ²⁵¹³ , Roland.chem ²⁵¹⁴	PD
1204	NEUROtiker ²⁵¹⁵ , NEUROtiker ²⁵¹⁶	PD
1205	NEUROtiker ²⁵¹⁷ , NEUROtiker ²⁵¹⁸	PD
1206	NEUROtiker ²⁵¹⁹ , NEUROtiker ²⁵²⁰	PD
1207	NEUROtiker ²⁵²¹ , NEUROtiker ²⁵²²	PD

2489 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2490 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2491 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2492 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2493 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2494 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2495 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2496 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2497 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2498 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2499 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2500 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2501 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2502 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2503 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2504 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2505 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2506 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2507 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2508 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2509 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2510 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2511 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2512 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2513 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Roland.chem>
2514 <https://wiki/User:Roland.chem>
2515 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2516 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2517 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2518 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2519 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2520 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2521 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2522 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1208	NEUROtiker ²⁵²³ , NEUROtiker ²⁵²⁴	PD
1209	NEUROtiker ²⁵²⁵ , NEUROtiker ²⁵²⁶	PD
1210	NEUROtiker ²⁵²⁷ , NEUROtiker ²⁵²⁸	PD
1211	NEUROtiker ²⁵²⁹ , NEUROtiker ²⁵³⁰	PD
1212	NEUROtiker ²⁵³¹ , NEUROtiker ²⁵³²	PD
1213	Jesse ²⁵³³	GFDL
1214	NEUROtiker ²⁵³⁴ , NEUROtiker ²⁵³⁵	PD
1215	NEUROtiker ²⁵³⁶ , NEUROtiker ²⁵³⁷	PD
1216	NEUROtiker ²⁵³⁸ , NEUROtiker ²⁵³⁹	PD
1217	NEUROtiker ²⁵⁴⁰ , NEUROtiker ²⁵⁴¹	PD
1218	NEUROtiker ²⁵⁴² , NEUROtiker ²⁵⁴³	PD
1219	NEUROtiker ²⁵⁴⁴ , NEUROtiker ²⁵⁴⁵	PD
1220	NEUROtiker ²⁵⁴⁶ , NEUROtiker ²⁵⁴⁷	PD
1221	NEUROtiker ²⁵⁴⁸ , NEUROtiker ²⁵⁴⁹	PD
1222	NEUROtiker ²⁵⁵⁰ , NEUROtiker ²⁵⁵¹	PD
1223	NEUROtiker ²⁵⁵² , NEUROtiker ²⁵⁵³	PD
1224	NEUROtiker ²⁵⁵⁴ , NEUROtiker ²⁵⁵⁵	PD
1225	NEUROtiker ²⁵⁵⁶ , NEUROtiker ²⁵⁵⁷	PD

2523 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2524 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2525 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2526 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2527 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2528 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2529 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2530 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2531 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2532 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2533 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:Likeitsmyjob>

2534 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2535 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2536 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2537 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2538 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2539 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2540 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2541 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2542 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2543 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2544 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2545 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2546 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2547 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2548 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2549 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2550 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2551 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2552 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2553 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2554 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2555 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2556 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2557 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1226	NEUROtiker ²⁵⁵⁸ , NEUROtiker ²⁵⁵⁹	PD
1227	NEUROtiker ²⁵⁶⁰ , NEUROtiker ²⁵⁶¹	PD
1228	NEUROtiker ²⁵⁶² , NEUROtiker ²⁵⁶³	PD
1229	NEUROtiker ²⁵⁶⁴ , NEUROtiker ²⁵⁶⁵	PD
1230	NEUROtiker ²⁵⁶⁶ , NEUROtiker ²⁵⁶⁷	PD
1231	NEUROtiker ²⁵⁶⁸ , NEUROtiker ²⁵⁶⁹	PD
1232	NEUROtiker ²⁵⁷⁰ , NEUROtiker ²⁵⁷¹	PD
1233	NEUROtiker ²⁵⁷² , NEUROtiker ²⁵⁷³	PD
1234	NEUROtiker ²⁵⁷⁴ , NEUROtiker ²⁵⁷⁵	PD
1235	NEUROtiker ²⁵⁷⁶ , NEUROtiker ²⁵⁷⁷	PD
1236	NEUROtiker ²⁵⁷⁸ , NEUROtiker ²⁵⁷⁹	PD
1237	NEUROtiker ²⁵⁸⁰ , NEUROtiker ²⁵⁸¹	PD
1238	NEUROtiker ²⁵⁸² , NEUROtiker ²⁵⁸³	PD
1239	NEUROtiker ²⁵⁸⁴ , NEUROtiker ²⁵⁸⁵	PD
1240	NEUROtiker ²⁵⁸⁶ , NEUROtiker ²⁵⁸⁷	PD
1241	NEUROtiker ²⁵⁸⁸ , NEUROtiker ²⁵⁸⁹	PD
1242	NEUROtiker ²⁵⁹⁰ , NEUROtiker ²⁵⁹¹	PD

2558 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2559 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2560 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2561 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2562 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2563 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2564 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2565 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2566 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2567 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2568 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2569 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2570 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2571 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2572 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2573 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2574 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2575 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2576 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2577 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2578 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2579 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2580 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2581 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2582 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2583 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2584 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2585 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2586 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2587 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2588 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2589 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2590 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2591 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1243	NEUROtiker ²⁵⁹² , NEUROtiker ²⁵⁹³	PD
1244	NEUROtiker ²⁵⁹⁴ , NEUROtiker ²⁵⁹⁵	PD
1245	NEUROtiker ²⁵⁹⁶ , NEUROtiker ²⁵⁹⁷	PD
1246	NEUROtiker ²⁵⁹⁸ , NEUROtiker ²⁵⁹⁹	PD
1247	NEUROtiker ²⁶⁰⁰ , NEUROtiker ²⁶⁰¹	PD
1248	NEUROtiker ²⁶⁰² , NEUROtiker ²⁶⁰³	PD
1249	NEUROtiker ²⁶⁰⁴ , NEUROtiker ²⁶⁰⁵	PD
1250	NEUROtiker ²⁶⁰⁶ , NEUROtiker ²⁶⁰⁷	PD
1251	NEUROtiker ²⁶⁰⁸ , NEUROtiker ²⁶⁰⁹	PD
1252	NEUROtiker ²⁶¹⁰ , NEUROtiker ²⁶¹¹	PD
1253	NEUROtiker ²⁶¹² , NEUROtiker ²⁶¹³	PD
1254	NEUROtiker ²⁶¹⁴ (talk ²⁶¹⁵), NEUROtiker ²⁶¹⁶ (talk ²⁶¹⁷)	PD
1255	NEUROtiker ²⁶¹⁸ , NEUROtiker ²⁶¹⁹	PD
1256	NEUROtiker ²⁶²⁰ , NEUROtiker ²⁶²¹	PD
1257	NEUROtiker ²⁶²² , NEUROtiker ²⁶²³	PD
1258	NEUROtiker ²⁶²⁴ , NEUROtiker ²⁶²⁵	PD

2592 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2593 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2594 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2595 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2596 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2597 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2598 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2599 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2600 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2601 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2602 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2603 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2604 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2605 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2606 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2607 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2608 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2609 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2610 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2611 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2612 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2613 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2614 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2615 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
2616 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2617 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
2618 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2619 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2620 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2621 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2622 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2623 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2624 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2625 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1259	NEUROtiker ²⁶²⁶ (talk ²⁶²⁷), NEUROtiker ²⁶²⁸ (talk ²⁶²⁹)	PD
1260	NEUROtiker ²⁶³⁰ , NEUROtiker ²⁶³¹	PD
1261	NEUROtiker ²⁶³² , NEUROtiker ²⁶³³	PD
1262	NEUROtiker ²⁶³⁴ , NEUROtiker ²⁶³⁵	PD
1263	NEUROtiker ²⁶³⁶ , NEUROtiker ²⁶³⁷	PD
1264	NEUROtiker ²⁶³⁸ , NEUROtiker ²⁶³⁹	PD
1265	NEUROtiker ²⁶⁴⁰ , NEUROtiker ²⁶⁴¹	PD
1266	NEUROtiker ²⁶⁴² , NEUROtiker ²⁶⁴³	PD
1267	NEUROtiker ²⁶⁴⁴ , NEUROtiker ²⁶⁴⁵	PD
1268	NEUROtiker ²⁶⁴⁶ , NEUROtiker ²⁶⁴⁷	PD
1269	NEUROtiker ²⁶⁴⁸ , NEUROtiker ²⁶⁴⁹	PD
1270	NEUROtiker ²⁶⁵⁰ , NEUROtiker ²⁶⁵¹	PD
1271	NEUROtiker ²⁶⁵² , NEUROtiker ²⁶⁵³	PD
1272	NEUROtiker ²⁶⁵⁴ , NEUROtiker ²⁶⁵⁵	PD
1273	NEUROtiker ²⁶⁵⁶ , NEUROtiker ²⁶⁵⁷	PD
1274	NEUROtiker ²⁶⁵⁸ , NEUROtiker ²⁶⁵⁹	PD
1275	NEUROtiker ²⁶⁶⁰ , NEUROtiker ²⁶⁶¹	PD

2626 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2627 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
2628 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2629 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
2630 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2631 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2632 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2633 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2634 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2635 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2636 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2637 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2638 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2639 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2640 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2641 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2642 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2643 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2644 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2645 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2646 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2647 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2648 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2649 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2650 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2651 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2652 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2653 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2654 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2655 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2656 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2657 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2658 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2659 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2660 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2661 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1276	NEUROtiker ²⁶⁶² , NEUROtiker ²⁶⁶³	PD
1277	NEUROtiker ²⁶⁶⁴ , NEUROtiker ²⁶⁶⁵	PD
1278	NEUROtiker ²⁶⁶⁶ , NEUROtiker ²⁶⁶⁷	PD
1279	NEUROtiker ²⁶⁶⁸ , NEUROtiker ²⁶⁶⁹	PD
1280	NEUROtiker ²⁶⁷⁰ , NEUROtiker ²⁶⁷¹	PD
1281	NEUROtiker ²⁶⁷² , NEUROtiker ²⁶⁷³	PD
1282	NEUROtiker ²⁶⁷⁴ , NEUROtiker ²⁶⁷⁵	PD
1283	NEUROtiker ²⁶⁷⁶ , NEUROtiker ²⁶⁷⁷	PD
1284	NEUROtiker ²⁶⁷⁸ , NEUROtiker ²⁶⁷⁹	PD
1285	NEUROtiker ²⁶⁸⁰ , NEUROtiker ²⁶⁸¹	PD
1286	NEUROtiker ²⁶⁸² , NEUROtiker ²⁶⁸³	PD
1287	NEUROtiker ²⁶⁸⁴ , NEUROtiker ²⁶⁸⁵	PD
1288	NEUROtiker ²⁶⁸⁶ , NEUROtiker ²⁶⁸⁷	PD
1289	NEUROtiker ²⁶⁸⁸ , NEUROtiker ²⁶⁸⁹	PD
1290	NEUROtiker ²⁶⁹⁰ , NEUROtiker ²⁶⁹¹	PD
1291	NEUROtiker ²⁶⁹² , NEUROtiker ²⁶⁹³	PD
1292	NEUROtiker ²⁶⁹⁴ , NEUROtiker ²⁶⁹⁵	PD

2662 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2663 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2664 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2665 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2666 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2667 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2668 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2669 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2670 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2671 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2672 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2673 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2674 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2675 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2676 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2677 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2678 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2679 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2680 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2681 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2682 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2683 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2684 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2685 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2686 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2687 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2688 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2689 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2690 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2691 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2692 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2693 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2694 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2695 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1293	NEUROtiker ²⁶⁹⁶ , NEUROtiker ²⁶⁹⁷	PD
1294	NEUROtiker ²⁶⁹⁸ , NEUROtiker ²⁶⁹⁹	PD
1295	NEUROtiker ²⁷⁰⁰ , NEUROtiker ²⁷⁰¹	PD
1296	NEUROtiker ²⁷⁰² , NEUROtiker ²⁷⁰³	PD
1297	NEUROtiker ²⁷⁰⁴ , NEUROtiker ²⁷⁰⁵	PD
1298	NEUROtiker ²⁷⁰⁶ , NEUROtiker ²⁷⁰⁷	PD
1299	NEUROtiker ²⁷⁰⁸ , NEUROtiker ²⁷⁰⁹	PD
1300	NEUROtiker ²⁷¹⁰ , NEUROtiker ²⁷¹¹	PD
1301	NEUROtiker ²⁷¹² , NEUROtiker ²⁷¹³	PD
1302	NEUROtiker ²⁷¹⁴ , NEUROtiker ²⁷¹⁵	PD
1303	NEUROtiker ²⁷¹⁶ , NEUROtiker ²⁷¹⁷	PD
1304	NEUROtiker ²⁷¹⁸ , NEUROtiker ²⁷¹⁹	PD
1305	NEUROtiker ²⁷²⁰ , NEUROtiker ²⁷²¹	PD
1306	NEUROtiker ²⁷²² , NEUROtiker ²⁷²³	PD
1307	NEUROtiker ²⁷²⁴ , NEUROtiker ²⁷²⁵	PD
1308	NEUROtiker ²⁷²⁶ , NEUROtiker ²⁷²⁷	PD
1309	NEUROtiker ²⁷²⁸ , NEUROtiker ²⁷²⁹	PD

2696 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2697 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2698 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2699 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2700 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2701 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2702 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2703 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2704 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2705 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2706 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2707 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2708 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2709 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2710 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2711 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2712 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2713 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2714 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2715 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2716 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2717 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2718 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2719 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2720 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2721 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2722 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2723 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2724 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2725 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2726 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2727 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2728 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2729 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1310	NEUROtiker ²⁷³⁰ , NEUROtiker ²⁷³¹	PD
1311	NEUROtiker ²⁷³² , NEUROtiker ²⁷³³	PD
1312	NEUROtiker ²⁷³⁴ , NEUROtiker ²⁷³⁵	PD
1313	NEUROtiker ²⁷³⁶ , NEUROtiker ²⁷³⁷	PD
1314	NEUROtiker ²⁷³⁸ , NEUROtiker ²⁷³⁹	PD
1315	NEUROtiker ²⁷⁴⁰ , NEUROtiker ²⁷⁴¹	PD
1316	NEUROtiker ²⁷⁴² , NEUROtiker ²⁷⁴³	PD
1317	NEUROtiker ²⁷⁴⁴ , NEUROtiker ²⁷⁴⁵	PD
1318	NEUROtiker ²⁷⁴⁶ , NEUROtiker ²⁷⁴⁷	PD
1319	NEUROtiker ²⁷⁴⁸ , NEUROtiker ²⁷⁴⁹	PD
1320	NEUROtiker ²⁷⁵⁰ , NEUROtiker ²⁷⁵¹	PD
1321	NEUROtiker ²⁷⁵² , NEUROtiker ²⁷⁵³	PD
1322	NEUROtiker ²⁷⁵⁴ , NEUROtiker ²⁷⁵⁵	PD
1323	NEUROtiker ²⁷⁵⁶ , NEUROtiker ²⁷⁵⁷	PD
1324	NEUROtiker ²⁷⁵⁸ , NEUROtiker ²⁷⁵⁹	PD
1325	NEUROtiker ²⁷⁶⁰ , NEUROtiker ²⁷⁶¹	PD
1326	Ayacop ²⁷⁶² , Ayacop ²⁷⁶³	PD

2730 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2731 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2732 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2733 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2734 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2735 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2736 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2737 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2738 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2739 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2740 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2741 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2742 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2743 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2744 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2745 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2746 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2747 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2748 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2749 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2750 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2751 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2752 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2753 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2754 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2755 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2756 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2757 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2758 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2759 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2760 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2761 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2762 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Ayacop>

2763 <https://wiki/User:Ayacop>

1327	NEUROtiker ²⁷⁶⁴ , NEUROtiker ²⁷⁶⁵	PD
1328	Ayacop ²⁷⁶⁶ , Ayacop ²⁷⁶⁷	PD
1329	NEUROtiker ²⁷⁶⁸ , NEUROtiker ²⁷⁶⁹	PD
1330	Ayacop ²⁷⁷⁰ , Ayacop ²⁷⁷¹	PD
1331	NEUROtiker ²⁷⁷² , NEUROtiker ²⁷⁷³	PD
1332	Ayacop ²⁷⁷⁴ , Ayacop ²⁷⁷⁵	PD
1333	NEUROtiker ²⁷⁷⁶ , NEUROtiker ²⁷⁷⁷	PD
1334	NEUROtiker ²⁷⁷⁸ , NEUROtiker ²⁷⁷⁹	PD
1335	NEUROtiker ²⁷⁸⁰ , NEUROtiker ²⁷⁸¹	PD
1336	NEUROtiker ²⁷⁸² , NEUROtiker ²⁷⁸³	PD
1337	NEUROtiker ²⁷⁸⁴ , NEUROtiker ²⁷⁸⁵	PD
1338	NEUROtiker ²⁷⁸⁶ , NEUROtiker ²⁷⁸⁷	PD
1339	NEUROtiker ²⁷⁸⁸ , NEUROtiker ²⁷⁸⁹	PD
1340	NEUROtiker ²⁷⁹⁰ , NEUROtiker ²⁷⁹¹	PD
1341	NEUROtiker ²⁷⁹² , NEUROtiker ²⁷⁹³	PD
1342	NEUROtiker ²⁷⁹⁴ , NEUROtiker ²⁷⁹⁵	PD
1343	NEUROtiker ²⁷⁹⁶ , NEUROtiker ²⁷⁹⁷	PD

2764 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2765 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2766 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Ayacop>

2767 <https://wiki/User:Ayacop>

2768 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2769 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2770 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Ayacop>

2771 <https://wiki/User:Ayacop>

2772 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2773 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2774 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Ayacop>

2775 <https://wiki/User:Ayacop>

2776 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2777 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2778 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2779 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2780 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2781 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2782 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2783 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2784 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2785 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2786 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2787 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2788 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2789 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2790 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2791 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2792 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2793 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2794 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2795 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2796 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2797 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1344	NEUROtiker ²⁷⁹⁸ , NEUROtiker ²⁷⁹⁹	PD
1345	NEUROtiker ²⁸⁰⁰ , NEUROtiker ²⁸⁰¹	PD
1346	NEUROtiker ²⁸⁰² , NEUROtiker ²⁸⁰³	PD
1347	NEUROtiker ²⁸⁰⁴ , NEUROtiker ²⁸⁰⁵	PD
1348	NEUROtiker ²⁸⁰⁶ , NEUROtiker ²⁸⁰⁷	PD
1349	NEUROtiker ²⁸⁰⁸ , NEUROtiker ²⁸⁰⁹	PD
1350	NEUROtiker ²⁸¹⁰ , NEUROtiker ²⁸¹¹	PD
1351	NEUROtiker ²⁸¹² , NEUROtiker ²⁸¹³	PD
1352	NEUROtiker ²⁸¹⁴ , NEUROtiker ²⁸¹⁵	PD
1353	NEUROtiker ²⁸¹⁶ , NEUROtiker ²⁸¹⁷	PD
1354	NEUROtiker ²⁸¹⁸ , NEUROtiker ²⁸¹⁹	PD
1355	NEUROtiker ²⁸²⁰ , NEUROtiker ²⁸²¹	PD
1356	NEUROtiker ²⁸²² , NEUROtiker ²⁸²³	PD
1357	NEUROtiker ²⁸²⁴ , NEUROtiker ²⁸²⁵	PD
1358	NEUROtiker ²⁸²⁶ , NEUROtiker ²⁸²⁷	PD
1359	NEUROtiker ²⁸²⁸ , NEUROtiker ²⁸²⁹	PD
1360	NEUROtiker ²⁸³⁰ , NEUROtiker ²⁸³¹	PD

2798 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2799 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2800 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2801 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2802 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2803 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2804 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2805 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2806 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2807 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2808 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2809 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2810 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2811 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2812 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2813 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2814 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2815 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2816 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2817 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2818 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2819 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2820 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2821 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2822 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2823 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2824 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2825 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2826 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2827 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2828 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2829 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2830 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2831 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1361	NEUROtiker ²⁸³² , NEUROtiker ²⁸³³	PD
1362	NEUROtiker ²⁸³⁴ , NEUROtiker ²⁸³⁵	PD
1363	NEUROtiker ²⁸³⁶ , NEUROtiker ²⁸³⁷	PD
1364	NEUROtiker ²⁸³⁸ , NEUROtiker ²⁸³⁹	PD
1365	NEUROtiker ²⁸⁴⁰ , NEUROtiker ²⁸⁴¹	PD
1366	NEUROtiker ²⁸⁴² , NEUROtiker ²⁸⁴³	PD
1367	NEUROtiker ²⁸⁴⁴ , NEUROtiker ²⁸⁴⁵	PD
1368	NEUROtiker ²⁸⁴⁶ , NEUROtiker ²⁸⁴⁷	PD
1369	NEUROtiker ²⁸⁴⁸ , NEUROtiker ²⁸⁴⁹	PD
1370	NEUROtiker ²⁸⁵⁰ , NEUROtiker ²⁸⁵¹	PD
1371	NEUROtiker ²⁸⁵² , NEUROtiker ²⁸⁵³	PD
1372	NEUROtiker ²⁸⁵⁴ , NEUROtiker ²⁸⁵⁵	PD
1373	NEUROtiker ²⁸⁵⁶ , NEUROtiker ²⁸⁵⁷	PD
1374	NEUROtiker ²⁸⁵⁸ , NEUROtiker ²⁸⁵⁹	PD
1375	NEUROtiker ²⁸⁶⁰ , NEUROtiker ²⁸⁶¹	PD
1376	NEUROtiker ²⁸⁶² , NEUROtiker ²⁸⁶³	PD
1377	NEUROtiker ²⁸⁶⁴ , NEUROtiker ²⁸⁶⁵	PD

2832 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2833 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2834 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2835 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2836 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2837 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2838 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2839 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2840 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2841 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2842 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2843 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2844 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2845 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2846 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2847 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2848 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2849 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2850 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2851 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2852 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2853 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2854 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2855 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2856 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2857 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2858 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2859 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2860 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2861 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2862 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2863 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2864 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2865 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1378	NEUROtiker ²⁸⁶⁶ , NEUROtiker ²⁸⁶⁷	PD
1379	NEUROtiker ²⁸⁶⁸ , NEUROtiker ²⁸⁶⁹	PD
1380	NEUROtiker ²⁸⁷⁰ , NEUROtiker ²⁸⁷¹	PD
1381	NEUROtiker ²⁸⁷² , NEUROtiker ²⁸⁷³	PD
1382	NEUROtiker ²⁸⁷⁴ , NEUROtiker ²⁸⁷⁵	PD
1383	NEUROtiker ²⁸⁷⁶ , NEUROtiker ²⁸⁷⁷	PD
1384	NEUROtiker ²⁸⁷⁸ , NEUROtiker ²⁸⁷⁹	PD
1385	NEUROtiker ²⁸⁸⁰ , NEUROtiker ²⁸⁸¹	PD
1386	NEUROtiker ²⁸⁸² , NEUROtiker ²⁸⁸³	PD
1387	NEUROtiker ²⁸⁸⁴ , NEUROtiker ²⁸⁸⁵	PD
1388	NEUROtiker ²⁸⁸⁶ , NEUROtiker ²⁸⁸⁷	PD
1389	NEUROtiker ²⁸⁸⁸ , NEUROtiker ²⁸⁸⁹	PD
1390	NEUROtiker ²⁸⁹⁰ , NEUROtiker ²⁸⁹¹	PD
1391	NEUROtiker ²⁸⁹² , NEUROtiker ²⁸⁹³	PD
1392	NEUROtiker ²⁸⁹⁴ , NEUROtiker ²⁸⁹⁵	PD
1393	NEUROtiker ²⁸⁹⁶ , NEUROtiker ²⁸⁹⁷	PD
1394	NEUROtiker ²⁸⁹⁸ , NEUROtiker ²⁸⁹⁹	PD
1395		PD

2866 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2867 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2868 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2869 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2870 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2871 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2872 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2873 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2874 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2875 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2876 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2877 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2878 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2879 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2880 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2881 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2882 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2883 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2884 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2885 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2886 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2887 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2888 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2889 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2890 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2891 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2892 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2893 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2894 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2895 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2896 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2897 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2898 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2899 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1396	Fvasconcellos ²⁹⁰⁰ 03:14, 3 October 2007 (UTC), Fvasconcellos ²⁹⁰¹ 03:14, 3 October 2007 (UTC)	PD
1397	NEUROtiker ²⁹⁰² , NEUROtiker ²⁹⁰³	PD
1398	NEUROtiker ²⁹⁰⁴ , NEUROtiker ²⁹⁰⁵	PD
1399	NEUROtiker ²⁹⁰⁶ , NEUROtiker ²⁹⁰⁷	PD
1400	NEUROtiker ²⁹⁰⁸ , NEUROtiker ²⁹⁰⁹	PD
1401	NEUROtiker ²⁹¹⁰ , NEUROtiker ²⁹¹¹	PD
1402	NEUROtiker ²⁹¹² , NEUROtiker ²⁹¹³	PD
1403	NEUROtiker ²⁹¹⁴ , NEUROtiker ²⁹¹⁵	PD
1404	NEUROtiker ²⁹¹⁶ , NEUROtiker ²⁹¹⁷	PD
1405	NEUROtiker ²⁹¹⁸ , NEUROtiker ²⁹¹⁹	PD
1406	NEUROtiker ²⁹²⁰ , NEUROtiker ²⁹²¹	PD
1407	NEUROtiker ²⁹²² , NEUROtiker ²⁹²³	PD
1408	NEUROtiker ²⁹²⁴ , NEUROtiker ²⁹²⁵	PD
1409	NEUROtiker ²⁹²⁶ , NEUROtiker ²⁹²⁷	PD
1410	User:Innerstream ²⁹²⁸ , User:Innerstream ²⁹²⁹	PD
1411	NEUROtiker ²⁹³⁰ , NEUROtiker ²⁹³¹	PD
1412	NEUROtiker ²⁹³² , NEUROtiker ²⁹³³	PD

²⁹⁰⁰ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Fvasconcellos>

²⁹⁰¹ <https://wiki/User:Fvasconcellos>

²⁹⁰² <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹⁰³ <https://wiki/User:NEUROtiker>

²⁹⁰⁴ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹⁰⁵ <https://wiki/User:NEUROtiker>

²⁹⁰⁶ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹⁰⁷ <https://wiki/User:NEUROtiker>

²⁹⁰⁸ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹⁰⁹ <https://wiki/User:NEUROtiker>

²⁹¹⁰ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹¹¹ <https://wiki/User:NEUROtiker>

²⁹¹² <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹¹³ <https://wiki/User:NEUROtiker>

²⁹¹⁴ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹¹⁵ <https://wiki/User:NEUROtiker>

²⁹¹⁶ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹¹⁷ <https://wiki/User:NEUROtiker>

²⁹¹⁸ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹¹⁹ <https://wiki/User:NEUROtiker>

²⁹²⁰ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹²¹ <https://wiki/User:NEUROtiker>

²⁹²² <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹²³ <https://wiki/User:NEUROtiker>

²⁹²⁴ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹²⁵ <https://wiki/User:NEUROtiker>

²⁹²⁶ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹²⁷ <https://wiki/User:NEUROtiker>

²⁹²⁸ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Innerstream>

²⁹²⁹ <https://wiki/User:Innerstream>

²⁹³⁰ <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹³¹ <https://wiki/User:NEUROtiker>

²⁹³² <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

²⁹³³ <https://wiki/User:NEUROtiker>

1413	NEUROtiker ²⁹³⁴ , NEUROtiker ²⁹³⁵	PD
1414	NEUROtiker ²⁹³⁶ , NEUROtiker ²⁹³⁷	PD
1415	User:Innerstream ²⁹³⁸ , User:Innerstream ²⁹³⁹	PD
1416	NEUROtiker ²⁹⁴⁰ , NEUROtiker ²⁹⁴¹	PD
1417	NEUROtiker ²⁹⁴² , NEUROtiker ²⁹⁴³	PD
1418	NEUROtiker ²⁹⁴⁴ , NEUROtiker ²⁹⁴⁵	PD
1419	NEUROtiker ²⁹⁴⁶ , NEUROtiker ²⁹⁴⁷	PD
1420	NEUROtiker ²⁹⁴⁸ , NEUROtiker ²⁹⁴⁹	PD
1421	NEUROtiker ²⁹⁵⁰ , NEUROtiker ²⁹⁵¹	PD
1422	NEUROtiker ²⁹⁵² , NEUROtiker ²⁹⁵³	PD
1423	NEUROtiker ²⁹⁵⁴ , NEUROtiker ²⁹⁵⁵	PD
1424	NEUROtiker ²⁹⁵⁶ , NEUROtiker ²⁹⁵⁷	PD
1425	NEUROtiker ²⁹⁵⁸ , NEUROtiker ²⁹⁵⁹	PD
1426	NEUROtiker ²⁹⁶⁰ , NEUROtiker ²⁹⁶¹	PD
1427	NEUROtiker ²⁹⁶² , NEUROtiker ²⁹⁶³	PD
1428	NEUROtiker ²⁹⁶⁴ , NEUROtiker ²⁹⁶⁵	PD
1429	NEUROtiker ²⁹⁶⁶ , NEUROtiker ²⁹⁶⁷	PD

2934 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2935 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2936 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2937 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2938 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Innerstream>
2939 <https://wiki/User:Innerstream>
2940 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2941 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2942 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2943 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2944 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2945 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2946 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2947 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2948 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2949 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2950 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2951 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2952 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2953 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2954 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2955 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2956 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2957 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2958 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2959 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2960 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2961 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2962 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2963 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2964 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2965 <https://wiki/User:NEUROtiker>
2966 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
2967 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1430	NEUROtiker ²⁹⁶⁸ , NEUROtiker ²⁹⁶⁹	PD
1431	NEUROtiker ²⁹⁷⁰ , NEUROtiker ²⁹⁷¹	PD
1432	NEUROtiker ²⁹⁷² , NEUROtiker ²⁹⁷³	PD
1433	NEUROtiker ²⁹⁷⁴ , NEUROtiker ²⁹⁷⁵	PD
1434	NEUROtiker ²⁹⁷⁶ , NEUROtiker ²⁹⁷⁷	PD
1435	NEUROtiker ²⁹⁷⁸ , NEUROtiker ²⁹⁷⁹	PD
1436	NEUROtiker ²⁹⁸⁰ , NEUROtiker ²⁹⁸¹	PD
1437	NEUROtiker ²⁹⁸² , NEUROtiker ²⁹⁸³	PD
1438	NEUROtiker ²⁹⁸⁴ , NEUROtiker ²⁹⁸⁵	PD
1439	NEUROtiker ²⁹⁸⁶ , NEUROtiker ²⁹⁸⁷	PD
1440	NEUROtiker ²⁹⁸⁸ , NEUROtiker ²⁹⁸⁹	PD
1441	NEUROtiker ²⁹⁹⁰ , NEUROtiker ²⁹⁹¹	PD
1442	NEUROtiker ²⁹⁹² , NEUROtiker ²⁹⁹³	PD
1443	NEUROtiker ²⁹⁹⁴ , NEUROtiker ²⁹⁹⁵	PD
1444	NEUROtiker ²⁹⁹⁶ , NEUROtiker ²⁹⁹⁷	PD
1445	NEUROtiker ²⁹⁹⁸ , NEUROtiker ²⁹⁹⁹	PD
1446	NEUROtiker ³⁰⁰⁰ , NEUROtiker ³⁰⁰¹	PD

2968 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2969 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2970 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2971 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2972 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2973 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2974 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2975 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2976 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2977 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2978 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2979 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2980 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2981 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2982 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2983 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2984 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2985 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2986 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2987 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2988 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2989 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2990 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2991 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2992 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2993 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2994 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2995 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2996 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2997 <https://wiki/User:NEUROtiker>

2998 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

2999 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3000 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3001 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1447	NEUROtiker ³⁰⁰² , NEUROtiker ³⁰⁰³	PD
1448	NEUROtiker ³⁰⁰⁴ , NEUROtiker ³⁰⁰⁵	PD
1449	NEUROtiker ³⁰⁰⁶ , NEUROtiker ³⁰⁰⁷	PD
1450	NEUROtiker ³⁰⁰⁸ , NEUROtiker ³⁰⁰⁹	PD
1451	NEUROtiker ³⁰¹⁰ , NEUROtiker ³⁰¹¹	PD
1452	NEUROtiker ³⁰¹² , NEUROtiker ³⁰¹³	PD
1453	NEUROtiker ³⁰¹⁴ , NEUROtiker ³⁰¹⁵	PD
1454	NEUROtiker ³⁰¹⁶ , NEUROtiker ³⁰¹⁷	PD
1455	NEUROtiker ³⁰¹⁸ , NEUROtiker ³⁰¹⁹	PD
1456	NEUROtiker ³⁰²⁰ , NEUROtiker ³⁰²¹	PD
1457	NEUROtiker ³⁰²² , NEUROtiker ³⁰²³	PD
1458	NEUROtiker ³⁰²⁴ , NEUROtiker ³⁰²⁵	PD
1459	NEUROtiker ³⁰²⁶ , NEUROtiker ³⁰²⁷	PD
1460	NEUROtiker ³⁰²⁸ , NEUROtiker ³⁰²⁹	PD
1461	NEUROtiker ³⁰³⁰ , NEUROtiker ³⁰³¹	PD
1462	Harbin ³⁰³² , Harbin ³⁰³³	PD
1463		PD
1464	Fvasconcellos ³⁰³⁴ 23:44, 25 December 2007 (UTC), Fvasconcellos ³⁰³⁵ 23:44, 25 December 2007 (UTC)	PD

3002 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3003 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3004 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3005 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3006 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3007 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3008 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3009 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3010 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3011 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3012 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3013 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3014 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3015 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3016 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3017 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3018 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3019 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3020 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3021 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3022 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3023 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3024 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3025 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3026 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3027 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3028 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3029 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3030 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3031 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3032 <http://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=User:Harbin&action=edit&redlink=1>

3033 <https://w/index.php?title=User:Harbin&action=edit&redlink=1>

3034 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Fvasconcellos>

3035 <https://wiki/User:Fvasconcellos>

1465	NEUROtiker ³⁰³⁶ , NEUROtiker ³⁰³⁷	PD
1466	NEUROtiker ³⁰³⁸ , NEUROtiker ³⁰³⁹	PD
1467	NEUROtiker ³⁰⁴⁰ , NEUROtiker ³⁰⁴¹	PD
1468	NEUROtiker ³⁰⁴² , NEUROtiker ³⁰⁴³	PD
1469	NEUROtiker ³⁰⁴⁴ (talk ³⁰⁴⁵), NEUROtiker ³⁰⁴⁶ (talk ³⁰⁴⁷)	PD
1470	NEUROtiker ³⁰⁴⁸ , NEUROtiker ³⁰⁴⁹	PD
1471	NEUROtiker ³⁰⁵⁰ (talk ³⁰⁵¹), NEUROtiker ³⁰⁵² (talk ³⁰⁵³)	PD
1472	NEUROtiker ³⁰⁵⁴ , NEUROtiker ³⁰⁵⁵	PD
1473	NEUROtiker ³⁰⁵⁶ , NEUROtiker ³⁰⁵⁷	PD
1474	NEUROtiker ³⁰⁵⁸ , NEUROtiker ³⁰⁵⁹	PD
1475	NEUROtiker ³⁰⁶⁰ , NEUROtiker ³⁰⁶¹	PD
1476	NEUROtiker ³⁰⁶² , NEUROtiker ³⁰⁶³	PD
1477	NEUROtiker ³⁰⁶⁴ , NEUROtiker ³⁰⁶⁵	PD
1478	NEUROtiker ³⁰⁶⁶ , NEUROtiker ³⁰⁶⁷	PD
1479	NEUROtiker ³⁰⁶⁸ , NEUROtiker ³⁰⁶⁹	PD
1480	NEUROtiker ³⁰⁷⁰ , NEUROtiker ³⁰⁷¹	PD

3036 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3037 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3038 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3039 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3040 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3041 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3042 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3043 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3044 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3045 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3046 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3047 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3048 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3049 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3050 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3051 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3052 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3053 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3054 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3055 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3056 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3057 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3058 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3059 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3060 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3061 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3062 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3063 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3064 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3065 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3066 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3067 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3068 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3069 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3070 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3071 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1481	NEUROtiker ³⁰⁷² , NEUROtiker ³⁰⁷³	PD
1482	NEUROtiker ³⁰⁷⁴ , NEUROtiker ³⁰⁷⁵	PD
1483	NEUROtiker ³⁰⁷⁶ , NEUROtiker ³⁰⁷⁷	PD
1484	NEUROtiker ³⁰⁷⁸ , NEUROtiker ³⁰⁷⁹	PD
1485	NEUROtiker ³⁰⁸⁰ , NEUROtiker ³⁰⁸¹	PD
1486	NEUROtiker ³⁰⁸² , NEUROtiker ³⁰⁸³	PD
1487	NEUROtiker ³⁰⁸⁴ , NEUROtiker ³⁰⁸⁵	PD
1488	NEUROtiker ³⁰⁸⁶ , NEUROtiker ³⁰⁸⁷	PD
1489	NEUROtiker ³⁰⁸⁸ , NEUROtiker ³⁰⁸⁹	PD
1490	NEUROtiker ³⁰⁹⁰ , NEUROtiker ³⁰⁹¹	PD
1491	NEUROtiker ³⁰⁹² , NEUROtiker ³⁰⁹³	PD
1492	NEUROtiker ³⁰⁹⁴ , NEUROtiker ³⁰⁹⁵	PD
1493	NEUROtiker ³⁰⁹⁶ , NEUROtiker ³⁰⁹⁷	PD
1494	NEUROtiker ³⁰⁹⁸ , NEUROtiker ³⁰⁹⁹	PD
1495	NEUROtiker ³¹⁰⁰ , NEUROtiker ³¹⁰¹	PD
1496	NEUROtiker ³¹⁰² , NEUROtiker ³¹⁰³	PD
1497	NEUROtiker ³¹⁰⁴ , NEUROtiker ³¹⁰⁵	PD

3072 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3073 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3074 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3075 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3076 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3077 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3078 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3079 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3080 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3081 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3082 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3083 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3084 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3085 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3086 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3087 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3088 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3089 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3090 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3091 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3092 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3093 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3094 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3095 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3096 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3097 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3098 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3099 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3100 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3101 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3102 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3103 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3104 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3105 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1498	NEUROtiker ³¹⁰⁶ , NEUROtiker ³¹⁰⁷	PD
1499	NEUROtiker ³¹⁰⁸ , NEUROtiker ³¹⁰⁹	PD
1500	NEUROtiker ³¹¹⁰ , NEUROtiker ³¹¹¹	PD
1501	NEUROtiker ³¹¹² , NEUROtiker ³¹¹³	PD
1502	NEUROtiker ³¹¹⁴ , NEUROtiker ³¹¹⁵	PD
1503	NEUROtiker ³¹¹⁶ , NEUROtiker ³¹¹⁷	PD
1504	NEUROtiker ³¹¹⁸ , NEUROtiker ³¹¹⁹	PD
1505	NEUROtiker ³¹²⁰ , NEUROtiker ³¹²¹	PD
1506	NEUROtiker ³¹²² , NEUROtiker ³¹²³	PD
1507	NEUROtiker ³¹²⁴ , NEUROtiker ³¹²⁵	PD
1508	NEUROtiker ³¹²⁶ , NEUROtiker ³¹²⁷	PD
1509	NEUROtiker ³¹²⁸ , NEUROtiker ³¹²⁹	PD
1510	NEUROtiker ³¹³⁰ , NEUROtiker ³¹³¹	PD
1511	NEUROtiker ³¹³² , NEUROtiker ³¹³³	PD
1512	NEUROtiker ³¹³⁴ , NEUROtiker ³¹³⁵	PD
1513	NEUROtiker ³¹³⁶ , NEUROtiker ³¹³⁷	PD
1514	NEUROtiker ³¹³⁸ , NEUROtiker ³¹³⁹	PD

3106 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3107 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3108 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3109 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3110 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3111 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3112 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3113 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3114 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3115 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3116 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3117 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3118 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3119 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3120 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3121 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3122 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3123 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3124 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3125 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3126 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3127 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3128 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3129 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3130 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3131 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3132 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3133 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3134 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3135 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3136 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3137 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3138 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3139 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1515	NEUROtiker ³¹⁴⁰ , NEUROtiker ³¹⁴¹	PD
1516	NEUROtiker ³¹⁴² , NEUROtiker ³¹⁴³	PD
1517	NEUROtiker ³¹⁴⁴ , NEUROtiker ³¹⁴⁵	PD
1518	NEUROtiker ³¹⁴⁶ , NEUROtiker ³¹⁴⁷	PD
1519	NEUROtiker ³¹⁴⁸ , NEUROtiker ³¹⁴⁹	PD
1520	NEUROtiker ³¹⁵⁰ , NEUROtiker ³¹⁵¹	PD
1521	NEUROtiker ³¹⁵² , NEUROtiker ³¹⁵³	PD
1522	NEUROtiker ³¹⁵⁴ , NEUROtiker ³¹⁵⁵	PD
1523	NEUROtiker ³¹⁵⁶ , NEUROtiker ³¹⁵⁷	PD
1524	NEUROtiker ³¹⁵⁸ , NEUROtiker ³¹⁵⁹	PD
1525	NEUROtiker ³¹⁶⁰ , NEUROtiker ³¹⁶¹	PD
1526	NEUROtiker ³¹⁶² , NEUROtiker ³¹⁶³	PD
1527	NEUROtiker ³¹⁶⁴ , NEUROtiker ³¹⁶⁵	PD
1528	NEUROtiker ³¹⁶⁶ , NEUROtiker ³¹⁶⁷	PD
1529	NEUROtiker ³¹⁶⁸ , NEUROtiker ³¹⁶⁹	PD
1530	NEUROtiker ³¹⁷⁰ , NEUROtiker ³¹⁷¹	PD
1531	NEUROtiker ³¹⁷² , NEUROtiker ³¹⁷³	PD

3140 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3141 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3142 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3143 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3144 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3145 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3146 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3147 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3148 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3149 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3150 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3151 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3152 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3153 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3154 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3155 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3156 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3157 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3158 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3159 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3160 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3161 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3162 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3163 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3164 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3165 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3166 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3167 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3168 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3169 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3170 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3171 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3172 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3173 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1532	NEUROtiker ³¹⁷⁴ , NEUROtiker ³¹⁷⁵	PD
1533	NEUROtiker ³¹⁷⁶ , NEUROtiker ³¹⁷⁷	PD
1534	NEUROtiker ³¹⁷⁸ , NEUROtiker ³¹⁷⁹	PD
1535	NEUROtiker ³¹⁸⁰ , NEUROtiker ³¹⁸¹	PD
1536	NEUROtiker ³¹⁸² , NEUROtiker ³¹⁸³	PD
1537	NEUROtiker ³¹⁸⁴ , NEUROtiker ³¹⁸⁵	PD
1538	NEUROtiker ³¹⁸⁶ , NEUROtiker ³¹⁸⁷	PD
1539	NEUROtiker ³¹⁸⁸ , NEUROtiker ³¹⁸⁹	PD
1540	NEUROtiker ³¹⁹⁰ , NEUROtiker ³¹⁹¹	PD
1541	NEUROtiker ³¹⁹² , NEUROtiker ³¹⁹³	PD
1542	NEUROtiker ³¹⁹⁴ , NEUROtiker ³¹⁹⁵	PD
1543	NEUROtiker ³¹⁹⁶ , NEUROtiker ³¹⁹⁷	PD
1544	NEUROtiker ³¹⁹⁸ , NEUROtiker ³¹⁹⁹	PD
1545	NEUROtiker ³²⁰⁰ , NEUROtiker ³²⁰¹	PD
1546	NEUROtiker ³²⁰² , NEUROtiker ³²⁰³	PD
1547	NEUROtiker ³²⁰⁴ , NEUROtiker ³²⁰⁵	PD
1548	NEUROtiker ³²⁰⁶ , NEUROtiker ³²⁰⁷	PD

3174 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3175 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3176 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3177 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3178 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3179 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3180 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3181 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3182 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3183 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3184 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3185 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3186 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3187 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3188 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3189 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3190 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3191 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3192 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3193 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3194 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3195 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3196 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3197 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3198 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3199 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3200 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3201 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3202 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3203 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3204 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3205 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3206 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3207 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1549	NEUROtiker ³²⁰⁸ , NEUROtiker ³²⁰⁹	PD
1550	NEUROtiker ³²¹⁰ , NEUROtiker ³²¹¹	PD
1551	NEUROtiker ³²¹² , NEUROtiker ³²¹³	PD
1552	NEUROtiker ³²¹⁴ , NEUROtiker ³²¹⁵	PD
1553	NEUROtiker ³²¹⁶ , NEUROtiker ³²¹⁷	PD
1554	NEUROtiker ³²¹⁸ , NEUROtiker ³²¹⁹	PD
1555	NEUROtiker ³²²⁰ , NEUROtiker ³²²¹	PD
1556	NEUROtiker ³²²² , NEUROtiker ³²²³	PD
1557	NEUROtiker ³²²⁴ , NEUROtiker ³²²⁵	PD
1558	NEUROtiker ³²²⁶ , NEUROtiker ³²²⁷	PD
1559	NEUROtiker ³²²⁸ , NEUROtiker ³²²⁹	PD
1560	NEUROtiker ³²³⁰ , NEUROtiker ³²³¹	PD
1561	NEUROtiker ³²³² , NEUROtiker ³²³³	PD
1562	NEUROtiker ³²³⁴ , NEUROtiker ³²³⁵	PD
1563	NEUROtiker ³²³⁶ , NEUROtiker ³²³⁷	PD
1564	NEUROtiker ³²³⁸ , NEUROtiker ³²³⁹	PD
1565	NEUROtiker ³²⁴⁰ , NEUROtiker ³²⁴¹	PD

3208 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3209 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3210 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3211 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3212 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3213 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3214 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3215 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3216 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3217 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3218 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3219 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3220 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3221 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3222 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3223 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3224 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3225 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3226 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3227 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3228 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3229 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3230 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3231 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3232 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3233 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3234 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3235 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3236 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3237 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3238 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3239 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3240 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3241 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1566	NEUROtiker ³²⁴² , NEUROtiker ³²⁴³	PD
1567	NEUROtiker ³²⁴⁴ , NEUROtiker ³²⁴⁵	PD
1568	NEUROtiker ³²⁴⁶ , NEUROtiker ³²⁴⁷	PD
1569	NEUROtiker ³²⁴⁸ , NEUROtiker ³²⁴⁹	PD
1570	NEUROtiker ³²⁵⁰ , NEUROtiker ³²⁵¹	PD
1571	NEUROtiker ³²⁵² , NEUROtiker ³²⁵³	PD
1572	NEUROtiker ³²⁵⁴ , NEUROtiker ³²⁵⁵	PD
1573	NEUROtiker ³²⁵⁶ , NEUROtiker ³²⁵⁷	PD
1574	NEUROtiker ³²⁵⁸ , NEUROtiker ³²⁵⁹	PD
1575	NEUROtiker ³²⁶⁰ , NEUROtiker ³²⁶¹	PD
1576	NEUROtiker ³²⁶² , NEUROtiker ³²⁶³	PD
1577	NEUROtiker ³²⁶⁴ , NEUROtiker ³²⁶⁵	PD
1578	NEUROtiker ³²⁶⁶ , NEUROtiker ³²⁶⁷	PD
1579	NEUROtiker ³²⁶⁸ , NEUROtiker ³²⁶⁹	PD
1580	NEUROtiker ³²⁷⁰ , NEUROtiker ³²⁷¹	PD
1581	NEUROtiker ³²⁷² , NEUROtiker ³²⁷³	PD
1582	NEUROtiker ³²⁷⁴ , NEUROtiker ³²⁷⁵	PD

3242 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3243 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3244 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3245 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3246 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3247 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3248 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3249 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3250 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3251 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3252 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3253 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3254 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3255 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3256 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3257 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3258 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3259 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3260 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3261 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3262 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3263 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3264 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3265 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3266 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3267 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3268 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3269 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3270 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3271 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3272 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3273 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3274 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3275 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1583	NEUROtiker ³²⁷⁶ , NEUROtiker ³²⁷⁷	PD
1584	NEUROtiker ³²⁷⁸ , NEUROtiker ³²⁷⁹	PD
1585	NEUROtiker ³²⁸⁰ , NEUROtiker ³²⁸¹	PD
1586	NEUROtiker ³²⁸² , NEUROtiker ³²⁸³	PD
1587	NEUROtiker ³²⁸⁴ , NEUROtiker ³²⁸⁵	PD
1588	NEUROtiker ³²⁸⁶ , NEUROtiker ³²⁸⁷	PD
1589	NEUROtiker ³²⁸⁸ , NEUROtiker ³²⁸⁹	PD
1590	NEUROtiker ³²⁹⁰ , NEUROtiker ³²⁹¹	PD
1591	NEUROtiker ³²⁹² , NEUROtiker ³²⁹³	PD
1592	NEUROtiker ³²⁹⁴ , NEUROtiker ³²⁹⁵	PD
1593	NEUROtiker ³²⁹⁶ , NEUROtiker ³²⁹⁷	PD
1594	NEUROtiker ³²⁹⁸ , NEUROtiker ³²⁹⁹	PD
1595	NEUROtiker ³³⁰⁰ , NEUROtiker ³³⁰¹	PD
1596	NEUROtiker ³³⁰² , NEUROtiker ³³⁰³	PD
1597	NEUROtiker ³³⁰⁴ , NEUROtiker ³³⁰⁵	PD
1598	NEUROtiker ³³⁰⁶ , NEUROtiker ³³⁰⁷	PD
1599	NEUROtiker ³³⁰⁸ , NEUROtiker ³³⁰⁹	PD

3276 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3277 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3278 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3279 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3280 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3281 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3282 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3283 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3284 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3285 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3286 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3287 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3288 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3289 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3290 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3291 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3292 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3293 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3294 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3295 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3296 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3297 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3298 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3299 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3300 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3301 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3302 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3303 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3304 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3305 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3306 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3307 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3308 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3309 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1600	NEUROtiker ³³¹⁰ , NEUROtiker ³³¹¹	PD
1601	NEUROtiker ³³¹² , NEUROtiker ³³¹³	PD
1602	NEUROtiker ³³¹⁴ , NEUROtiker ³³¹⁵	PD
1603	NEUROtiker ³³¹⁶ , NEUROtiker ³³¹⁷	PD
1604	NEUROtiker ³³¹⁸ , NEUROtiker ³³¹⁹	PD
1605	NEUROtiker ³³²⁰ , NEUROtiker ³³²¹	PD
1606	NEUROtiker ³³²² , NEUROtiker ³³²³	PD
1607	NEUROtiker ³³²⁴ , NEUROtiker ³³²⁵	PD
1608	NEUROtiker ³³²⁶ , NEUROtiker ³³²⁷	PD
1609	NEUROtiker ³³²⁸ , NEUROtiker ³³²⁹	PD
1610	NEUROtiker ³³³⁰ , NEUROtiker ³³³¹	PD
1611	NEUROtiker ³³³² , NEUROtiker ³³³³	PD
1612	NEUROtiker ³³³⁴ , NEUROtiker ³³³⁵	PD
1613	NEUROtiker ³³³⁶ , NEUROtiker ³³³⁷	PD
1614	NEUROtiker ³³³⁸ (talk ³³³⁹), NEUROtiker ³³⁴⁰ (talk ³³⁴¹)	PD
1615	NEUROtiker ³³⁴² (talk ³³⁴³), NEUROtiker ³³⁴⁴ (talk ³³⁴⁵)	PD

3310 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3311 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3312 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3313 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3314 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3315 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3316 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3317 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3318 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3319 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3320 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3321 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3322 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3323 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3324 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3325 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3326 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3327 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3328 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3329 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3330 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3331 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3332 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3333 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3334 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3335 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3336 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3337 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3338 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3339 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3340 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3341 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3342 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3343 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3344 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3345 https://wiki/User_talk:NEUROtiker

1616	NEUROtiker ³³⁴⁶ , NEUROtiker ³³⁴⁷	PD
1617	NEUROtiker ³³⁴⁸ , NEUROtiker ³³⁴⁹	PD
1618	NEUROtiker ³³⁵⁰ , NEUROtiker ³³⁵¹	PD
1619	NEUROtiker ³³⁵² , NEUROtiker ³³⁵³	PD
1620	NEUROtiker ³³⁵⁴ (Diskussion ³³⁵⁵ · Beiträge ³³⁵⁶), NEUROtiker ³³⁵⁷ (talk ³³⁵⁸ · contribs ³³⁵⁹)	PD
1621	NEUROtiker ³³⁶⁰ (talk ³³⁶¹), NEUROtiker ³³⁶² (talk ³³⁶³)	PD
1622	NEUROtiker ³³⁶⁴ , NEUROtiker ³³⁶⁵	PD
1623	NEUROtiker ³³⁶⁶ (talk ³³⁶⁷), NEUROtiker ³³⁶⁸ (talk ³³⁶⁹)	PD
1624	NEUROtiker ³³⁷⁰ (talk ³³⁷¹), NEUROtiker ³³⁷² (talk ³³⁷³)	PD
1625	NEUROtiker ³³⁷⁴ , NEUROtiker ³³⁷⁵	PD
1626	NEUROtiker ³³⁷⁶ , NEUROtiker ³³⁷⁷	PD
1627	NEUROtiker ³³⁷⁸ , NEUROtiker ³³⁷⁹	PD
1628	NEUROtiker ³³⁸⁰ , NEUROtiker ³³⁸¹	PD
1629	NEUROtiker ³³⁸² , NEUROtiker ³³⁸³	PD

3346 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3347 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3348 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3349 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3350 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3351 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3352 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3353 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3354 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3355 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3356 <http://commons.wikimedia.org/wiki/Special:Contributions/NEUROtiker>
3357 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3358 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3359 <https://wiki/Special:Contributions/NEUROtiker>
3360 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3361 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3362 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3363 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3364 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3365 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3366 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3367 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3368 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3369 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3370 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3371 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3372 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3373 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3374 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3375 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3376 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3377 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3378 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3379 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3380 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3381 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3382 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3383 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1630	NEUROtiker ³³⁸⁴ (talk ³³⁸⁵), NEUROtiker ³³⁸⁶ (talk ³³⁸⁷)	PD
1631	NEUROtiker ³³⁸⁸ , NEUROtiker ³³⁸⁹	PD
1632	NEUROtiker ³³⁹⁰ (talk ³³⁹¹), NEUROtiker ³³⁹² (talk ³³⁹³)	PD
1633	NEUROtiker ³³⁹⁴ , NEUROtiker ³³⁹⁵	PD
1634	NEUROtiker ³³⁹⁶ (talk ³³⁹⁷), NEUROtiker ³³⁹⁸ (talk ³³⁹⁹)	PD
1635	NEUROtiker ³⁴⁰⁰ , NEUROtiker ³⁴⁰¹	PD
1636	NEUROtiker ³⁴⁰² (talk ³⁴⁰³), NEUROtiker ³⁴⁰⁴ (talk ³⁴⁰⁵)	PD
1637	NEUROtiker ³⁴⁰⁶ , NEUROtiker ³⁴⁰⁷	PD
1638	NEUROtiker ³⁴⁰⁸ , NEUROtiker ³⁴⁰⁹	PD
1639	NEUROtiker ³⁴¹⁰ , NEUROtiker ³⁴¹¹	PD
1640	NEUROtiker ³⁴¹² , NEUROtiker ³⁴¹³	PD
1641	NEUROtiker ³⁴¹⁴ , NEUROtiker ³⁴¹⁵	PD
1642	NEUROtiker ³⁴¹⁶ , NEUROtiker ³⁴¹⁷	PD
1643	NEUROtiker ³⁴¹⁸ , NEUROtiker ³⁴¹⁹	PD
1644	NEUROtiker ³⁴²⁰ , NEUROtiker ³⁴²¹	PD

3384 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3385 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3386 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3387 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3388 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3389 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3390 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3391 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3392 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3393 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3394 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3395 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3396 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3397 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3398 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3399 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3400 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3401 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3402 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3403 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3404 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3405 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3406 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3407 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3408 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3409 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3410 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3411 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3412 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3413 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3414 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3415 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3416 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3417 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3418 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3419 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3420 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3421 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1645	NEUROtiker ³⁴²² , NEUROtiker ³⁴²³	PD
1646	NEUROtiker ³⁴²⁴ , NEUROtiker ³⁴²⁵	PD
1647	NEUROtiker ³⁴²⁶ , NEUROtiker ³⁴²⁷	PD
1648	NEUROtiker ³⁴²⁸ , NEUROtiker ³⁴²⁹	PD
1649	NEUROtiker ³⁴³⁰ , NEUROtiker ³⁴³¹	PD
1650	NEUROtiker ³⁴³² , NEUROtiker ³⁴³³	PD
1651	NEUROtiker ³⁴³⁴ , NEUROtiker ³⁴³⁵	PD
1652	NEUROtiker ³⁴³⁶ , NEUROtiker ³⁴³⁷	PD
1653	NEUROtiker ³⁴³⁸ , NEUROtiker ³⁴³⁹	PD
1654	NEUROtiker ³⁴⁴⁰ , NEUROtiker ³⁴⁴¹	PD
1655	NEUROtiker ³⁴⁴² , NEUROtiker ³⁴⁴³	PD
1656	NEUROtiker ³⁴⁴⁴ , NEUROtiker ³⁴⁴⁵	PD
1657	NEUROtiker ³⁴⁴⁶ , NEUROtiker ³⁴⁴⁷	PD
1658	NEUROtiker ³⁴⁴⁸ , NEUROtiker ³⁴⁴⁹	PD
1659	NEUROtiker ³⁴⁵⁰ , NEUROtiker ³⁴⁵¹	PD
1660	NEUROtiker ³⁴⁵² , NEUROtiker ³⁴⁵³	PD
1661	NEUROtiker ³⁴⁵⁴ , NEUROtiker ³⁴⁵⁵	PD

3422 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3423 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3424 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3425 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3426 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3427 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3428 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3429 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3430 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3431 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3432 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3433 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3434 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3435 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3436 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3437 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3438 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3439 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3440 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3441 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3442 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3443 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3444 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3445 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3446 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3447 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3448 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3449 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3450 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3451 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3452 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3453 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3454 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3455 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1662	NEUROtiker ³⁴⁵⁶ , NEUROtiker ³⁴⁵⁷	PD
1663	NEUROtiker ³⁴⁵⁸ , NEUROtiker ³⁴⁵⁹	PD
1664	NEUROtiker ³⁴⁶⁰ , NEUROtiker ³⁴⁶¹	PD
1665	NEUROtiker ³⁴⁶² , NEUROtiker ³⁴⁶³	PD
1666	NEUROtiker ³⁴⁶⁴ , NEUROtiker ³⁴⁶⁵	PD
1667	NEUROtiker ³⁴⁶⁶ , NEUROtiker ³⁴⁶⁷	PD
1668	NEUROtiker ³⁴⁶⁸ , NEUROtiker ³⁴⁶⁹	PD
1669	NEUROtiker ³⁴⁷⁰ , NEUROtiker ³⁴⁷¹	PD
1670	NEUROtiker ³⁴⁷² , NEUROtiker ³⁴⁷³	PD
1671	NEUROtiker ³⁴⁷⁴ , NEUROtiker ³⁴⁷⁵	PD
1672	NEUROtiker ³⁴⁷⁶ , NEUROtiker ³⁴⁷⁷	PD
1673	NEUROtiker ³⁴⁷⁸ , NEUROtiker ³⁴⁷⁹	PD
1674	NEUROtiker ³⁴⁸⁰ , NEUROtiker ³⁴⁸¹	PD
1675	NEUROtiker ³⁴⁸² , NEUROtiker ³⁴⁸³	PD
1676	NEUROtiker ³⁴⁸⁴ , NEUROtiker ³⁴⁸⁵	PD
1677	NEUROtiker ³⁴⁸⁶ , NEUROtiker ³⁴⁸⁷	PD
1678	NEUROtiker ³⁴⁸⁸ , NEUROtiker ³⁴⁸⁹	PD

3456 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3457 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3458 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3459 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3460 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3461 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3462 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3463 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3464 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3465 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3466 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3467 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3468 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3469 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3470 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3471 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3472 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3473 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3474 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3475 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3476 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3477 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3478 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3479 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3480 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3481 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3482 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3483 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3484 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3485 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3486 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3487 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3488 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3489 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1679	NEUROtiker ³⁴⁹⁰ , NEUROtiker ³⁴⁹¹	PD
1680	NEUROtiker ³⁴⁹² , NEUROtiker ³⁴⁹³	PD
1681	NEUROtiker ³⁴⁹⁴ , NEUROtiker ³⁴⁹⁵	PD
1682	NEUROtiker ³⁴⁹⁶ , NEUROtiker ³⁴⁹⁷	PD
1683	NEUROtiker ³⁴⁹⁸ , NEUROtiker ³⁴⁹⁹	PD
1684	NEUROtiker ³⁵⁰⁰ , NEUROtiker ³⁵⁰¹	PD
1685	NEUROtiker ³⁵⁰² , NEUROtiker ³⁵⁰³	PD
1686	NEUROtiker ³⁵⁰⁴ , NEUROtiker ³⁵⁰⁵	PD
1687	InvictaHOG ³⁵⁰⁶ , InvictaHOG ³⁵⁰⁷	PD
1688	NEUROtiker ³⁵⁰⁸ , NEUROtiker ³⁵⁰⁹	PD
1689	NEUROtiker ³⁵¹⁰ , NEUROtiker ³⁵¹¹	PD
1690	NEUROtiker ³⁵¹² , NEUROtiker ³⁵¹³	PD
1691	NEUROtiker ³⁵¹⁴ , NEUROtiker ³⁵¹⁵	PD
1692	NEUROtiker ³⁵¹⁶ , NEUROtiker ³⁵¹⁷	PD
1693	NEUROtiker ³⁵¹⁸ , NEUROtiker ³⁵¹⁹	PD
1694	NEUROtiker ³⁵²⁰ , NEUROtiker ³⁵²¹	PD
1695	NEUROtiker ³⁵²² , NEUROtiker ³⁵²³	PD

3490 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3491 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3492 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3493 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3494 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3495 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3496 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3497 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3498 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3499 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3500 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3501 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3502 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3503 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3504 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3505 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3506 <http://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=User:InvictaHOG&action=edit&redlink=1>

3507 <https://w/index.php?title=User:InvictaHOG&action=edit&redlink=1>

3508 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3509 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3510 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3511 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3512 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3513 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3514 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3515 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3516 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3517 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3518 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3519 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3520 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3521 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3522 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3523 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1696	NEUROtiker ³⁵²⁴ , NEUROtiker ³⁵²⁵	PD
1697	NEUROtiker ³⁵²⁶ , NEUROtiker ³⁵²⁷	PD
1698	NEUROtiker ³⁵²⁸ , NEUROtiker ³⁵²⁹	PD
1699	NEUROtiker ³⁵³⁰ , NEUROtiker ³⁵³¹	PD
1700	NEUROtiker ³⁵³² , NEUROtiker ³⁵³³	PD
1701	NEUROtiker ³⁵³⁴ , NEUROtiker ³⁵³⁵	PD
1702	NEUROtiker ³⁵³⁶ , NEUROtiker ³⁵³⁷	PD
1703	NEUROtiker ³⁵³⁸ , NEUROtiker ³⁵³⁹	PD
1704	NEUROtiker ³⁵⁴⁰ , NEUROtiker ³⁵⁴¹	PD
1705	NEUROtiker ³⁵⁴² , NEUROtiker ³⁵⁴³	PD
1706	NEUROtiker ³⁵⁴⁴ , NEUROtiker ³⁵⁴⁵	PD
1707	NEUROtiker ³⁵⁴⁶ , NEUROtiker ³⁵⁴⁷	PD
1708	NEUROtiker ³⁵⁴⁸ , NEUROtiker ³⁵⁴⁹	PD
1709	NEUROtiker ³⁵⁵⁰ , NEUROtiker ³⁵⁵¹	PD
1710	NEUROtiker ³⁵⁵² , NEUROtiker ³⁵⁵³	PD
1711	NEUROtiker ³⁵⁵⁴ , NEUROtiker ³⁵⁵⁵	PD
1712	NEUROtiker ³⁵⁵⁶ , NEUROtiker ³⁵⁵⁷	PD

3524 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3525 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3526 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3527 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3528 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3529 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3530 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3531 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3532 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3533 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3534 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3535 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3536 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3537 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3538 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3539 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3540 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3541 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3542 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3543 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3544 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3545 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3546 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3547 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3548 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3549 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3550 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3551 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3552 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3553 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3554 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3555 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3556 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3557 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1713	NEUROtiker ³⁵⁵⁸ , NEUROtiker ³⁵⁵⁹	PD
1714	NEUROtiker ³⁵⁶⁰ , NEUROtiker ³⁵⁶¹	PD
1715	NEUROtiker ³⁵⁶² , NEUROtiker ³⁵⁶³	PD
1716	NEUROtiker ³⁵⁶⁴ , NEUROtiker ³⁵⁶⁵	PD
1717	NEUROtiker ³⁵⁶⁶ , NEUROtiker ³⁵⁶⁷	PD
1718	NEUROtiker ³⁵⁶⁸ , NEUROtiker ³⁵⁶⁹	PD
1719	NEUROtiker ³⁵⁷⁰ , NEUROtiker ³⁵⁷¹	PD
1720	NEUROtiker ³⁵⁷² , NEUROtiker ³⁵⁷³	PD
1721	NEUROtiker ³⁵⁷⁴ , NEUROtiker ³⁵⁷⁵	PD
1722	NEUROtiker ³⁵⁷⁶ , NEUROtiker ³⁵⁷⁷	PD
1723	NEUROtiker ³⁵⁷⁸ , NEUROtiker ³⁵⁷⁹	PD
1724	NEUROtiker ³⁵⁸⁰ , NEUROtiker ³⁵⁸¹	PD
1725	NEUROtiker ³⁵⁸² , NEUROtiker ³⁵⁸³	PD
1726	Ayacop ³⁵⁸⁴ , Ayacop ³⁵⁸⁵	PD
1727	NEUROtiker ³⁵⁸⁶ , NEUROtiker ³⁵⁸⁷	PD
1728	NEUROtiker ³⁵⁸⁸ , NEUROtiker ³⁵⁸⁹	PD
1729	NEUROtiker ³⁵⁹⁰ , NEUROtiker ³⁵⁹¹	PD

3558 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3559 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3560 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3561 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3562 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3563 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3564 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3565 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3566 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3567 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3568 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3569 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3570 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3571 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3572 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3573 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3574 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3575 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3576 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3577 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3578 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3579 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3580 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3581 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3582 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3583 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3584 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Ayacop>

3585 <https://wiki/User:Ayacop>

3586 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3587 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3588 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3589 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3590 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3591 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1730	NEUROtiker ³⁵⁹² , NEUROtiker ³⁵⁹³	PD
1731	Ayacop ³⁵⁹⁴ , Ayacop ³⁵⁹⁵	PD
1732	NEUROtiker ³⁵⁹⁶ , NEUROtiker ³⁵⁹⁷	PD
1733	NEUROtiker ³⁵⁹⁸ , NEUROtiker ³⁵⁹⁹	PD
1734	User:Mysid ³⁶⁰⁰	PD
1735	NEUROtiker ³⁶⁰¹ , NEUROtiker ³⁶⁰²	PD
1736	NEUROtiker ³⁶⁰³ , NEUROtiker ³⁶⁰⁴	PD
1737	NEUROtiker ³⁶⁰⁵ , NEUROtiker ³⁶⁰⁶	PD
1738	NEUROtiker ³⁶⁰⁷ , NEUROtiker ³⁶⁰⁸	PD
1739	NEUROtiker ³⁶⁰⁹ , NEUROtiker ³⁶¹⁰	PD
1740	NEUROtiker ³⁶¹¹ , NEUROtiker ³⁶¹²	PD
1741	NEUROtiker ³⁶¹³ , NEUROtiker ³⁶¹⁴	PD
1742	NEUROtiker ³⁶¹⁵ , NEUROtiker ³⁶¹⁶	PD
1743	NEUROtiker ³⁶¹⁷ , NEUROtiker ³⁶¹⁸	PD
1744	NEUROtiker ³⁶¹⁹ , NEUROtiker ³⁶²⁰	PD
1745	NEUROtiker ³⁶²¹ , NEUROtiker ³⁶²²	PD
1746	NEUROtiker ³⁶²³ , NEUROtiker ³⁶²⁴	PD
1747	NEUROtiker ³⁶²⁵ , NEUROtiker ³⁶²⁶	PD

3592 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3593 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3594 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Ayacop>

3595 <https://wiki/User:Ayacop>

3596 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3597 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3598 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3599 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3600 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:Mysid>

3601 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3602 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3603 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3604 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3605 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3606 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3607 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3608 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3609 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3610 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3611 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3612 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3613 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3614 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3615 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3616 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3617 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3618 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3619 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3620 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3621 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3622 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3623 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3624 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3625 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3626 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1748	NEUROtiker ³⁶²⁷ , NEUROtiker ³⁶²⁸	PD
1749	NEUROtiker ³⁶²⁹ , NEUROtiker ³⁶³⁰	PD
1750	NEUROtiker ³⁶³¹ , NEUROtiker ³⁶³²	PD
1751	NEUROtiker ³⁶³³ , NEUROtiker ³⁶³⁴	PD
1752	NEUROtiker ³⁶³⁵ , NEUROtiker ³⁶³⁶	PD
1753	NEUROtiker ³⁶³⁷ , NEUROtiker ³⁶³⁸	PD
1754	NEUROtiker ³⁶³⁹ , NEUROtiker ³⁶⁴⁰	PD
1755	NEUROtiker ³⁶⁴¹ , NEUROtiker ³⁶⁴²	PD
1756	NEUROtiker ³⁶⁴³ , NEUROtiker ³⁶⁴⁴	PD
1757	NEUROtiker ³⁶⁴⁵ , NEUROtiker ³⁶⁴⁶	PD
1758	NEUROtiker ³⁶⁴⁷ , NEUROtiker ³⁶⁴⁸	PD
1759	NEUROtiker ³⁶⁴⁹ , NEUROtiker ³⁶⁵⁰	PD
1760	NEUROtiker ³⁶⁵¹ , NEUROtiker ³⁶⁵²	PD
1761	NEUROtiker ³⁶⁵³ , NEUROtiker ³⁶⁵⁴	PD
1762	NEUROtiker ³⁶⁵⁵ , NEUROtiker ³⁶⁵⁶	PD
1763	NEUROtiker ³⁶⁵⁷ $\hat{=}$ ³⁶⁵⁸ , NEUROtiker ³⁶⁵⁹ $\hat{=}$ ³⁶⁶⁰	PD
1764	NEUROtiker ³⁶⁶¹ , NEUROtiker ³⁶⁶²	PD

3627 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3628 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3629 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3630 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3631 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3632 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3633 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3634 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3635 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3636 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3637 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3638 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3639 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3640 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3641 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3642 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3643 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3644 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3645 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3646 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3647 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3648 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3649 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3650 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3651 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3652 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3653 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3654 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3655 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3656 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3657 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3658 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker

3659 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3660 https://wiki/User_talk:NEUROtiker

3661 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3662 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1765	Ayacop ³⁶⁶³ , Ayacop ³⁶⁶⁴	PD
1766	NEUROtiker ³⁶⁶⁵ $\hat{=}$ ³⁶⁶⁶ , NEUROtiker ³⁶⁶⁷ $\hat{=}$ ³⁶⁶⁸	PD
1767	NEUROtiker ³⁶⁶⁹ , NEUROtiker ³⁶⁷⁰	PD
1768	Ayacop ³⁶⁷¹ , Ayacop ³⁶⁷²	PD
1769	NEUROtiker ³⁶⁷³ , NEUROtiker ³⁶⁷⁴	PD
1770	Ayacop ³⁶⁷⁵ , Ayacop ³⁶⁷⁶	PD
1771	NEUROtiker ³⁶⁷⁷ $\hat{=}$ ³⁶⁷⁸ , NEUROtiker ³⁶⁷⁹ $\hat{=}$ ³⁶⁸⁰	PD
1772	NEUROtiker ³⁶⁸¹ , NEUROtiker ³⁶⁸²	PD
1773	Ayacop ³⁶⁸³ , Ayacop ³⁶⁸⁴	PD
1774	NEUROtiker ³⁶⁸⁵ , NEUROtiker ³⁶⁸⁶	PD
1775	Ayacop ³⁶⁸⁷ , Ayacop ³⁶⁸⁸	PD
1776	Mysid ³⁶⁸⁹ , Mysid ³⁶⁹⁰	PD
1777	NEUROtiker ³⁶⁹¹ , NEUROtiker ³⁶⁹²	PD
1778	NEUROtiker ³⁶⁹³ , NEUROtiker ³⁶⁹⁴	PD
1779	NEUROtiker ³⁶⁹⁵ , NEUROtiker ³⁶⁹⁶	PD
1780	NEUROtiker ³⁶⁹⁷ , NEUROtiker ³⁶⁹⁸	PD

3663 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Ayacop>
3664 <https://wiki/User:Ayacop>
3665 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3666 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3667 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3668 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3669 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3670 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3671 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Ayacop>
3672 <https://wiki/User:Ayacop>
3673 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3674 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3675 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Ayacop>
3676 <https://wiki/User:Ayacop>
3677 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3678 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3679 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3680 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3681 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3682 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3683 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Ayacop>
3684 <https://wiki/User:Ayacop>
3685 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3686 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3687 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Ayacop>
3688 <https://wiki/User:Ayacop>
3689 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Mysid>
3690 <https://wiki/User:Mysid>
3691 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3692 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3693 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3694 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3695 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3696 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3697 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3698 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1781	NEUROtiker ³⁶⁹⁹ , NEUROtiker ³⁷⁰⁰	PD
1782	NEUROtiker ³⁷⁰¹ , NEUROtiker ³⁷⁰²	PD
1783	NEUROtiker ³⁷⁰³ , NEUROtiker ³⁷⁰⁴	PD
1784	NEUROtiker ³⁷⁰⁵ , NEUROtiker ³⁷⁰⁶	PD
1785	NEUROtiker ³⁷⁰⁷ , NEUROtiker ³⁷⁰⁸	PD
1786	NEUROtiker ³⁷⁰⁹ , NEUROtiker ³⁷¹⁰	PD
1787	NEUROtiker ³⁷¹¹ , NEUROtiker ³⁷¹²	PD
1788	NEUROtiker ³⁷¹³ , NEUROtiker ³⁷¹⁴	PD
1789	NEUROtiker ³⁷¹⁵ , NEUROtiker ³⁷¹⁶	PD
1790	NEUROtiker ³⁷¹⁷ , NEUROtiker ³⁷¹⁸	PD
1791	NEUROtiker ³⁷¹⁹ , NEUROtiker ³⁷²⁰	PD
1792	NEUROtiker ³⁷²¹ , NEUROtiker ³⁷²²	PD
1793	NEUROtiker ³⁷²³ , NEUROtiker ³⁷²⁴	PD
1794	NEUROtiker ³⁷²⁵ , NEUROtiker ³⁷²⁶	PD
1795	NEUROtiker ³⁷²⁷ , NEUROtiker ³⁷²⁸	PD
1796	NEUROtiker ³⁷²⁹ , NEUROtiker ³⁷³⁰	PD
1797	NEUROtiker ³⁷³¹ , NEUROtiker ³⁷³²	PD

3699 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3700 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3701 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3702 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3703 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3704 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3705 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3706 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3707 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3708 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3709 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3710 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3711 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3712 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3713 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3714 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3715 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3716 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3717 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3718 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3719 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3720 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3721 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3722 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3723 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3724 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3725 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3726 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3727 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3728 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3729 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3730 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3731 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3732 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1798	NEUROtiker ³⁷³³ , NEUROtiker ³⁷³⁴	PD
1799	NEUROtiker ³⁷³⁵ , NEUROtiker ³⁷³⁶	PD
1800	NEUROtiker ³⁷³⁷ , NEUROtiker ³⁷³⁸	PD
1801	NEUROtiker ³⁷³⁹ , NEUROtiker ³⁷⁴⁰	PD
1802	NEUROtiker ³⁷⁴¹ , NEUROtiker ³⁷⁴²	PD
1803	NEUROtiker ³⁷⁴³ , NEUROtiker ³⁷⁴⁴	PD
1804	NEUROtiker ³⁷⁴⁵ , NEUROtiker ³⁷⁴⁶	PD
1805	NEUROtiker ³⁷⁴⁷ , NEUROtiker ³⁷⁴⁸	PD
1806	NEUROtiker ³⁷⁴⁹ , NEUROtiker ³⁷⁵⁰	PD
1807	NEUROtiker ³⁷⁵¹ , NEUROtiker ³⁷⁵²	PD
1808	NEUROtiker ³⁷⁵³ , NEUROtiker ³⁷⁵⁴	PD
1809	NEUROtiker ³⁷⁵⁵ , NEUROtiker ³⁷⁵⁶	PD
1810	NEUROtiker ³⁷⁵⁷ , NEUROtiker ³⁷⁵⁸	PD
1811	Die Autorenschaft wurde nicht in einer maschinell lesbaren Form angegeben. Es wird Stephan.gromer ³⁷⁵⁹ als Autor angenommen (basierend auf den Rechteinhaber-Angaben)., No machine-readable author provided. Stephan.gromer ³⁷⁶⁰ assumed (based on copyright claims).	CC-BY-SA-2.5
1812	Yikrazuul ³⁷⁶¹ , Yikrazuul ³⁷⁶²	PD

3733 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3734 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3735 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3736 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3737 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3738 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3739 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3740 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3741 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3742 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3743 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3744 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3745 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3746 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3747 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3748 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3749 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3750 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3751 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3752 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3753 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3754 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3755 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3756 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3757 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3758 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3759 <http://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=User:Stephan.gromer&action=edit&redlink=1>

3760 <https://w/index.php?title=User:Stephan.gromer&action=edit&redlink=1>

3761 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Yikrazuul>

3762 <https://wiki/User:Yikrazuul>

1813	Fvasconcellos ³⁷⁶³ (Diskussion ³⁷⁶⁴ · Beiträge ³⁷⁶⁵), Fvasconcellos ³⁷⁶⁶ (talk ³⁷⁶⁷ · contribs ³⁷⁶⁸)	PD
1814	en:user:osmodiar ³⁷⁶⁹	GFDL
1815	NEUROtiker ³⁷⁷⁰ , NEUROtiker ³⁷⁷¹	PD
1816	Die Autorenschaft wurde nicht in einer maschinell lesbaren Form angegeben. Es wird Stephan.gromer ³⁷⁷² als Autor angenommen (basierend auf den Rechteinhaber-Angaben)., No machine-readable author provided. Stephan.gromer ³⁷⁷³ assumed (based on copyright claims).	CC-BY-SA-2.5
1817	NEUROtiker ³⁷⁷⁴ , NEUROtiker ³⁷⁷⁵	PD
1818	NEUROtiker ³⁷⁷⁶ , NEUROtiker ³⁷⁷⁷	PD
1819	NEUROtiker ³⁷⁷⁸ , NEUROtiker ³⁷⁷⁹	PD
1820	NEUROtiker ³⁷⁸⁰ , NEUROtiker ³⁷⁸¹	PD
1821	NEUROtiker ³⁷⁸² , NEUROtiker ³⁷⁸³	PD
1822	NEUROtiker ³⁷⁸⁴ , NEUROtiker ³⁷⁸⁵	PD
1823	NEUROtiker ³⁷⁸⁶ , NEUROtiker ³⁷⁸⁷	PD
1824	NEUROtiker ³⁷⁸⁸ , NEUROtiker ³⁷⁸⁹	PD
1825	NEUROtiker ³⁷⁹⁰ , NEUROtiker ³⁷⁹¹	PD
1826	NEUROtiker ³⁷⁹² , NEUROtiker ³⁷⁹³	PD
1827	NEUROtiker ³⁷⁹⁴ , NEUROtiker ³⁷⁹⁵	PD

3763 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Fvasconcellos>

3764 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:Fvasconcellos

3765 <http://commons.wikimedia.org/wiki/Special:Contributions/Fvasconcellos>

3766 <https://wiki/User:Fvasconcellos>

3767 https://wiki/User_talk:Fvasconcellos

3768 <https://wiki/Special:Contributions/Fvasconcellos>

3769 <https://en.wikipedia.org/wiki/user:osmodiar>

3770 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3771 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3772 <http://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=User:Stephan.gromer&action=edit&redlink=1>

3773 <https://w/index.php?title=User:Stephan.gromer&action=edit&redlink=1>

3774 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3775 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3776 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3777 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3778 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3779 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3780 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3781 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3782 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3783 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3784 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3785 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3786 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3787 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3788 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3789 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3790 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3791 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3792 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3793 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3794 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3795 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1828	NEUROtiker ³⁷⁹⁶ , NEUROtiker ³⁷⁹⁷	PD
1829	NEUROtiker ³⁷⁹⁸ , NEUROtiker ³⁷⁹⁹	PD
1830	NEUROtiker ³⁸⁰⁰ , NEUROtiker ³⁸⁰¹	PD
1831	NEUROtiker ³⁸⁰² , NEUROtiker ³⁸⁰³	PD
1832	NEUROtiker ³⁸⁰⁴ , NEUROtiker ³⁸⁰⁵	PD
1833	NEUROtiker ³⁸⁰⁶ , NEUROtiker ³⁸⁰⁷	PD
1834	NEUROtiker ³⁸⁰⁸ , NEUROtiker ³⁸⁰⁹	PD
1835	NEUROtiker ³⁸¹⁰ , NEUROtiker ³⁸¹¹	PD
1836	NEUROtiker ³⁸¹² , NEUROtiker ³⁸¹³	PD
1837	NEUROtiker ³⁸¹⁴ , NEUROtiker ³⁸¹⁵	PD
1838	NEUROtiker ³⁸¹⁶ , NEUROtiker ³⁸¹⁷	PD
1839	NEUROtiker ³⁸¹⁸ , NEUROtiker ³⁸¹⁹	PD
1840	NEUROtiker ³⁸²⁰ , NEUROtiker ³⁸²¹	PD
1841	NEUROtiker ³⁸²² , NEUROtiker ³⁸²³	PD
1842	NEUROtiker ³⁸²⁴ , NEUROtiker ³⁸²⁵	PD
1843	NEUROtiker ³⁸²⁶ , NEUROtiker ³⁸²⁷	PD
1844	NEUROtiker ³⁸²⁸ , NEUROtiker ³⁸²⁹	PD

3796 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3797 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3798 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3799 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3800 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3801 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3802 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3803 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3804 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3805 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3806 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3807 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3808 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3809 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3810 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3811 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3812 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3813 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3814 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3815 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3816 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3817 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3818 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3819 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3820 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3821 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3822 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3823 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3824 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3825 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3826 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3827 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3828 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3829 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1845	NEUROtiker ³⁸³⁰ , NEUROtiker ³⁸³¹	PD
1846	NEUROtiker ³⁸³² , NEUROtiker ³⁸³³	PD
1847	NEUROtiker ³⁸³⁴ , NEUROtiker ³⁸³⁵	PD
1848	NEUROtiker ³⁸³⁶ , NEUROtiker ³⁸³⁷	PD
1849	NEUROtiker ³⁸³⁸ , NEUROtiker ³⁸³⁹	PD
1850	NEUROtiker ³⁸⁴⁰ , NEUROtiker ³⁸⁴¹	PD
1851	NEUROtiker ³⁸⁴² , NEUROtiker ³⁸⁴³	PD
1852	NEUROtiker ³⁸⁴⁴ , NEUROtiker ³⁸⁴⁵	PD
1853	NEUROtiker ³⁸⁴⁶ , NEUROtiker ³⁸⁴⁷	PD
1854	NEUROtiker ³⁸⁴⁸ , NEUROtiker ³⁸⁴⁹	PD
1855	NEUROtiker ³⁸⁵⁰ , NEUROtiker ³⁸⁵¹	PD
1856	NEUROtiker ³⁸⁵² , NEUROtiker ³⁸⁵³	PD
1857	NEUROtiker ³⁸⁵⁴ , NEUROtiker ³⁸⁵⁵	PD
1858	NEUROtiker ³⁸⁵⁶ , NEUROtiker ³⁸⁵⁷	PD
1859	NEUROtiker ³⁸⁵⁸ , NEUROtiker ³⁸⁵⁹	PD
1860	NEUROtiker ³⁸⁶⁰ , NEUROtiker ³⁸⁶¹	PD
1861	NEUROtiker ³⁸⁶² , NEUROtiker ³⁸⁶³	PD

3830 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3831 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3832 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3833 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3834 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3835 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3836 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3837 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3838 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3839 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3840 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3841 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3842 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3843 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3844 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3845 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3846 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3847 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3848 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3849 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3850 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3851 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3852 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3853 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3854 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3855 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3856 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3857 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3858 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3859 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3860 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3861 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3862 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3863 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1862	NEUROtiker ³⁸⁶⁴ , NEUROtiker ³⁸⁶⁵	PD
1863	NEUROtiker ³⁸⁶⁶ , NEUROtiker ³⁸⁶⁷	PD
1864	NEUROtiker ³⁸⁶⁸ , NEUROtiker ³⁸⁶⁹	PD
1865	NEUROtiker ³⁸⁷⁰ (talk ³⁸⁷¹), NEUROtiker ³⁸⁷² (talk ³⁸⁷³)	PD
1866	NEUROtiker ³⁸⁷⁴ , NEUROtiker ³⁸⁷⁵	PD
1867	NEUROtiker ³⁸⁷⁶ (talk ³⁸⁷⁷), NEUROtiker ³⁸⁷⁸ (talk ³⁸⁷⁹)	PD
1868	NEUROtiker ³⁸⁸⁰ (talk ³⁸⁸¹), NEUROtiker ³⁸⁸² (talk ³⁸⁸³)	PD
1869	NEUROtiker ³⁸⁸⁴ (talk ³⁸⁸⁵), NEUROtiker ³⁸⁸⁶ (talk ³⁸⁸⁷)	PD
1870	NEUROtiker ³⁸⁸⁸ , NEUROtiker ³⁸⁸⁹	PD
1871	NEUROtiker ³⁸⁹⁰ (talk ³⁸⁹¹), NEUROtiker ³⁸⁹² (talk ³⁸⁹³)	PD
1872	NEUROtiker ³⁸⁹⁴ (talk ³⁸⁹⁵), NEUROtiker ³⁸⁹⁶ (talk ³⁸⁹⁷)	PD
1873	NEUROtiker ³⁸⁹⁸ (talk ³⁸⁹⁹), NEUROtiker ³⁹⁰⁰ (talk ³⁹⁰¹)	PD
1874	NEUROtiker ³⁹⁰² , NEUROtiker ³⁹⁰³	PD

3864 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3865 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3866 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3867 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3868 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3869 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3870 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3871 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3872 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3873 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3874 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3875 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3876 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3877 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3878 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3879 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3880 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3881 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3882 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3883 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3884 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3885 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3886 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3887 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3888 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3889 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3890 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3891 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3892 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3893 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3894 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3895 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3896 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3897 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3898 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3899 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker
3900 <https://wiki/User:NEUROtiker>
3901 https://wiki/User_talk:NEUROtiker
3902 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
3903 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1875	NEUROtiker ³⁹⁰⁴ (talk ³⁹⁰⁵), NEUROtiker ³⁹⁰⁶ (talk ³⁹⁰⁷)	PD
1876	NEUROtiker ³⁹⁰⁸ (talk ³⁹⁰⁹), NEUROtiker ³⁹¹⁰ (talk ³⁹¹¹)	PD
1877	Fvasconcellos ³⁹¹² , Fvasconcellos ³⁹¹³	PD
1878	Calvero	PD
1879	NEUROtiker ³⁹¹⁴ , NEUROtiker ³⁹¹⁵	PD
1880	NEUROtiker ³⁹¹⁶ , NEUROtiker ³⁹¹⁷	PD
1881	NEUROtiker ³⁹¹⁸ , NEUROtiker ³⁹¹⁹	PD
1882	NEUROtiker ³⁹²⁰ , NEUROtiker ³⁹²¹	PD
1883	NEUROtiker ³⁹²² , NEUROtiker ³⁹²³	PD
1884	NEUROtiker ³⁹²⁴ , NEUROtiker ³⁹²⁵	PD
1885	NEUROtiker ³⁹²⁶ , NEUROtiker ³⁹²⁷	PD
1886	NEUROtiker ³⁹²⁸ , NEUROtiker ³⁹²⁹	PD
1887	NEUROtiker ³⁹³⁰ , NEUROtiker ³⁹³¹	PD
1888	NEUROtiker ³⁹³² , NEUROtiker ³⁹³³	PD
1889	NEUROtiker ³⁹³⁴ , NEUROtiker ³⁹³⁵	PD
1890	NEUROtiker ³⁹³⁶ , NEUROtiker ³⁹³⁷	PD
1891	NEUROtiker ³⁹³⁸ , NEUROtiker ³⁹³⁹	PD

3904 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3905 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker

3906 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3907 https://wiki/User_talk:NEUROtiker

3908 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3909 http://commons.wikimedia.org/wiki/User_talk:NEUROtiker

3910 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3911 https://wiki/User_talk:NEUROtiker

3912 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Fvasconcellos>

3913 <https://wiki/User:Fvasconcellos>

3914 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3915 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3916 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3917 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3918 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3919 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3920 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3921 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3922 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3923 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3924 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3925 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3926 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3927 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3928 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3929 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3930 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3931 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3932 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3933 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3934 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3935 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3936 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3937 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3938 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3939 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1892	NEUROtiker ³⁹⁴⁰ , NEUROtiker ³⁹⁴¹	PD
1893	NEUROtiker ³⁹⁴² , NEUROtiker ³⁹⁴³	PD
1894	NEUROtiker ³⁹⁴⁴ , NEUROtiker ³⁹⁴⁵	PD
1895	NEUROtiker ³⁹⁴⁶ , NEUROtiker ³⁹⁴⁷	PD
1896	NEUROtiker ³⁹⁴⁸ , NEUROtiker ³⁹⁴⁹	PD
1897	NEUROtiker ³⁹⁵⁰ , NEUROtiker ³⁹⁵¹	PD
1898	NEUROtiker ³⁹⁵² , NEUROtiker ³⁹⁵³	PD
1899	NEUROtiker ³⁹⁵⁴ , NEUROtiker ³⁹⁵⁵	PD
1900	NEUROtiker ³⁹⁵⁶ , NEUROtiker ³⁹⁵⁷	PD
1901	NEUROtiker ³⁹⁵⁸ , NEUROtiker ³⁹⁵⁹	PD
1902	NEUROtiker ³⁹⁶⁰ , NEUROtiker ³⁹⁶¹	PD
1903	NEUROtiker ³⁹⁶² , NEUROtiker ³⁹⁶³	PD
1904	NEUROtiker ³⁹⁶⁴ , NEUROtiker ³⁹⁶⁵	PD
1905	NEUROtiker ³⁹⁶⁶ , NEUROtiker ³⁹⁶⁷	PD
1906	NEUROtiker ³⁹⁶⁸ , NEUROtiker ³⁹⁶⁹	PD
1907	NEUROtiker ³⁹⁷⁰ , NEUROtiker ³⁹⁷¹	PD
1908	NEUROtiker ³⁹⁷² , NEUROtiker ³⁹⁷³	PD

3940 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3941 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3942 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3943 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3944 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3945 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3946 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3947 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3948 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3949 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3950 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3951 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3952 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3953 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3954 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3955 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3956 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3957 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3958 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3959 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3960 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3961 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3962 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3963 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3964 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3965 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3966 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3967 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3968 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3969 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3970 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3971 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3972 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3973 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1909	NEUROtiker ³⁹⁷⁴ , NEUROtiker ³⁹⁷⁵	PD
1910	NEUROtiker ³⁹⁷⁶ , NEUROtiker ³⁹⁷⁷	PD
1911	NEUROtiker ³⁹⁷⁸ , NEUROtiker ³⁹⁷⁹	PD
1912	NEUROtiker ³⁹⁸⁰ , NEUROtiker ³⁹⁸¹	PD
1913	NEUROtiker ³⁹⁸² , NEUROtiker ³⁹⁸³	PD
1914	NEUROtiker ³⁹⁸⁴ , NEUROtiker ³⁹⁸⁵	PD
1915	NEUROtiker ³⁹⁸⁶ , NEUROtiker ³⁹⁸⁷	PD
1916	NEUROtiker ³⁹⁸⁸ , NEUROtiker ³⁹⁸⁹	PD
1917	NEUROtiker ³⁹⁹⁰ , NEUROtiker ³⁹⁹¹	PD
1918	NEUROtiker ³⁹⁹² , NEUROtiker ³⁹⁹³	PD
1919	NEUROtiker ³⁹⁹⁴ , NEUROtiker ³⁹⁹⁵	PD
1920	NEUROtiker ³⁹⁹⁶ , NEUROtiker ³⁹⁹⁷	PD
1921	NEUROtiker ³⁹⁹⁸ , NEUROtiker ³⁹⁹⁹	PD
1922	NEUROtiker ⁴⁰⁰⁰ , NEUROtiker ⁴⁰⁰¹	PD
1923	NEUROtiker ⁴⁰⁰² , NEUROtiker ⁴⁰⁰³	PD
1924	NEUROtiker ⁴⁰⁰⁴ , NEUROtiker ⁴⁰⁰⁵	PD
1925	NEUROtiker ⁴⁰⁰⁶ , NEUROtiker ⁴⁰⁰⁷	PD

3974 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3975 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3976 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3977 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3978 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3979 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3980 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3981 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3982 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3983 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3984 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3985 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3986 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3987 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3988 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3989 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3990 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3991 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3992 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3993 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3994 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3995 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3996 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3997 <https://wiki/User:NEUROtiker>

3998 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

3999 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4000 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4001 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4002 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4003 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4004 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4005 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4006 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4007 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1926	NEUROtiker ⁴⁰⁰⁸ , NEUROtiker ⁴⁰⁰⁹	PD
1927	NEUROtiker ⁴⁰¹⁰ , NEUROtiker ⁴⁰¹¹	PD
1928	NEUROtiker ⁴⁰¹² , NEUROtiker ⁴⁰¹³	PD
1929	NEUROtiker ⁴⁰¹⁴ , NEUROtiker ⁴⁰¹⁵	PD
1930	NEUROtiker ⁴⁰¹⁶ , NEUROtiker ⁴⁰¹⁷	PD
1931	NEUROtiker ⁴⁰¹⁸ , NEUROtiker ⁴⁰¹⁹	PD
1932	NEUROtiker ⁴⁰²⁰ , NEUROtiker ⁴⁰²¹	PD
1933	NEUROtiker ⁴⁰²² , NEUROtiker ⁴⁰²³	PD
1934	NEUROtiker ⁴⁰²⁴ , NEUROtiker ⁴⁰²⁵	PD
1935	NEUROtiker ⁴⁰²⁶ , NEUROtiker ⁴⁰²⁷	PD
1936	NEUROtiker ⁴⁰²⁸ , NEUROtiker ⁴⁰²⁹	PD
1937	NEUROtiker ⁴⁰³⁰ , NEUROtiker ⁴⁰³¹	PD
1938	NEUROtiker ⁴⁰³² , NEUROtiker ⁴⁰³³	PD
1939	NEUROtiker ⁴⁰³⁴ , NEUROtiker ⁴⁰³⁵	PD
1940	NEUROtiker ⁴⁰³⁶ , NEUROtiker ⁴⁰³⁷	PD
1941	NEUROtiker ⁴⁰³⁸ , NEUROtiker ⁴⁰³⁹	PD
1942	NEUROtiker ⁴⁰⁴⁰ , NEUROtiker ⁴⁰⁴¹	PD

4008 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4009 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4010 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4011 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4012 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4013 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4014 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4015 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4016 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4017 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4018 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4019 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4020 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4021 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4022 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4023 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4024 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4025 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4026 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4027 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4028 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4029 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4030 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4031 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4032 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4033 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4034 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4035 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4036 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4037 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4038 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4039 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4040 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4041 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1943	NEUROtiker ⁴⁰⁴² , NEUROtiker ⁴⁰⁴³	PD
1944	Yikrazuul ⁴⁰⁴⁴ , Yikrazuul ⁴⁰⁴⁵	PD
1945	NEUROtiker ⁴⁰⁴⁶ , NEUROtiker ⁴⁰⁴⁷	PD
1946	Yikrazuul ⁴⁰⁴⁸ , Yikrazuul ⁴⁰⁴⁹	PD
1947	NEUROtiker ⁴⁰⁵⁰ , NEUROtiker ⁴⁰⁵¹	PD
1948	Yikrazuul ⁴⁰⁵² , Yikrazuul ⁴⁰⁵³	PD
1949	NEUROtiker ⁴⁰⁵⁴ , NEUROtiker ⁴⁰⁵⁵	PD
1950	Ayacop ⁴⁰⁵⁶ , Ayacop ⁴⁰⁵⁷	PD
1951	NEUROtiker ⁴⁰⁵⁸ , NEUROtiker ⁴⁰⁵⁹	PD
1952	NEUROtiker ⁴⁰⁶⁰ , NEUROtiker ⁴⁰⁶¹	PD
1953	NEUROtiker ⁴⁰⁶² , NEUROtiker ⁴⁰⁶³	PD
1954	NEUROtiker ⁴⁰⁶⁴ , NEUROtiker ⁴⁰⁶⁵	PD
1955	NEUROtiker ⁴⁰⁶⁶ , NEUROtiker ⁴⁰⁶⁷	PD
1956	NEUROtiker ⁴⁰⁶⁸ , NEUROtiker ⁴⁰⁶⁹	PD
1957	NEUROtiker ⁴⁰⁷⁰ , NEUROtiker ⁴⁰⁷¹	PD
1958	NEUROtiker ⁴⁰⁷² , NEUROtiker ⁴⁰⁷³	PD
1959	NEUROtiker ⁴⁰⁷⁴ , NEUROtiker ⁴⁰⁷⁵	PD

4042 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4043 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4044 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Yikrazuul>

4045 <https://wiki/User:Yikrazuul>

4046 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4047 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4048 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Yikrazuul>

4049 <https://wiki/User:Yikrazuul>

4050 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4051 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4052 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Yikrazuul>

4053 <https://wiki/User:Yikrazuul>

4054 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4055 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4056 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Ayacop>

4057 <https://wiki/User:Ayacop>

4058 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4059 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4060 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4061 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4062 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4063 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4064 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4065 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4066 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4067 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4068 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4069 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4070 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4071 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4072 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4073 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4074 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4075 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1960	NEUROtiker ⁴⁰⁷⁶ , NEUROtiker ⁴⁰⁷⁷	PD
1961	Siim ⁴⁰⁷⁸ , Siim ⁴⁰⁷⁹	GFDL
1962	de:user:Tomihahndorf ⁴⁰⁸⁰	PD
1963	InternetArchiveBot, CommonSupporter, JarektBot, Hazard-Bot, Rursus, Ra'ike, BetacommandBot	PD
1964		GFDL
1965	de:User:Tomihahndorf ⁴⁰⁸¹	PD
1966	Tomihahndorf ⁴⁰⁸²	GFDL
1967	Michel Bakni, Sami Lab, SchlurcherBot, InternetArchiveBot, Jdx, WA1TF0R, YaCBot, JarektBot, Rursus, MaterialsScientist, Bkell, Saperaud~commonsWiki	PD
1968	http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Benutzer:Tomihahndorf ⁴⁰⁸³	PD
1969		PD
1970	de:Benutzer:Tomihahndorf ⁴⁰⁸⁴	GFDL
1971		CC-BY-2.5
1972	NEUROtiker ⁴⁰⁸⁵ , NEUROtiker ⁴⁰⁸⁶	PD
1973	NEUROtiker ⁴⁰⁸⁷ , NEUROtiker ⁴⁰⁸⁸	PD
1974	Leyo ⁴⁰⁸⁹ , Leyo ⁴⁰⁹⁰	PD
1975	NEUROtiker ⁴⁰⁹¹ , NEUROtiker ⁴⁰⁹²	PD
1976	NEUROtiker ⁴⁰⁹³ , NEUROtiker ⁴⁰⁹⁴	PD
1977	NEUROtiker ⁴⁰⁹⁵ , NEUROtiker ⁴⁰⁹⁶	PD
1978	NEUROtiker ⁴⁰⁹⁷ , NEUROtiker ⁴⁰⁹⁸	PD
1979	NEUROtiker ⁴⁰⁹⁹ , NEUROtiker ⁴¹⁰⁰	PD
1980	NEUROtiker ⁴¹⁰¹ , NEUROtiker ⁴¹⁰²	PD

4076 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4077 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4078 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Siim>

4079 <https://wiki/User:Siim>

4080 <https://de.wikipedia.org/wiki/user:Tomihahndorf>

4081 <https://de.wikipedia.org/wiki/User:Tomihahndorf>

4082 <https://en.wikipedia.org/wiki/de:User:Tomihahndorf>

4083 <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Benutzer:Tomihahndorf>

4084 <https://de.wikipedia.org/wiki/Benutzer:Tomihahndorf>

4085 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4086 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4087 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4088 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4089 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Leyo>

4090 <https://wiki/User:Leyo>

4091 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4092 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4093 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4094 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4095 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4096 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4097 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4098 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4099 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4100 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4101 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4102 <https://wiki/User:NEUROtiker>

1981	NEUROtiker ⁴¹⁰³ , NEUROtiker ⁴¹⁰⁴	PD
1982	NEUROtiker ⁴¹⁰⁵ , NEUROtiker ⁴¹⁰⁶	PD
1983	NEUROtiker ⁴¹⁰⁷ , NEUROtiker ⁴¹⁰⁸	PD
1984	NEUROtiker ⁴¹⁰⁹ , NEUROtiker ⁴¹¹⁰	PD
1985	NEUROtiker ⁴¹¹¹ , NEUROtiker ⁴¹¹²	PD
1986	Zephyris ⁴¹¹³ in der Wikipedia auf Englisch ⁴¹¹⁴ , Zephyris ⁴¹¹⁵ at English Wikipedia ⁴¹¹⁶	GFDL
1987	Furfur ⁴¹¹⁷ , Furfur ⁴¹¹⁸	GFDL
1988		GFDL
1989	Ratznium ⁴¹¹⁹ in der Wikipedia auf Englisch ⁴¹²⁰ Later versions were uploaded by Aaronsharpe ⁴¹²¹ at en.wikipedia ⁴¹²² ., Ratznium ⁴¹²³ at English Wikipedia ⁴¹²⁴ Later versions were uploaded by Aaronsharpe ⁴¹²⁵ at en.wikipedia ⁴¹²⁶ .	PD

4103 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4104 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4105 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4106 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4107 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4108 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4109 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4110 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4111 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>

4112 <https://wiki/User:NEUROtiker>

4113 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:Zephyris>

4114 <https://en.wikipedia.org/wiki/>

4115 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:Zephyris>

4116 <https://en.wikipedia.org/wiki/>

4117 <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Furfur>

4118 <https://wiki/User:Furfur>

4119 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:Ratznium>

4120 <https://en.wikipedia.org/wiki/>

4121 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:Aaronsharpe>

4122 <https://en.wikipedia.org>

4123 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:Ratznium>

4124 <https://en.wikipedia.org/wiki/>

4125 <https://en.wikipedia.org/wiki/User:Aaronsharpe>

4126 <https://en.wikipedia.org>

108 Licenses

108.1 GNU GENERAL PUBLIC LICENSE

Version 3, 29 June 2007

Copyright © 2007 Free Software Foundation, Inc. <<http://fsf.org/>>

Everyone is permitted to copy and distribute verbatim copies of this license document, but changing it is not allowed. Preamble

The GNU General Public License is a free, copyleft license for software and other kinds of works.

The licenses for most software and other practical works are designed to take away your freedom to share and change the works. By contrast, the GNU General Public License is intended to guarantee your freedom to share and change all versions of a program—to make sure it remains free software for all its users. We, the Free Software Foundation, use the GNU General Public License for most of our software; it applies also to any other work released this way by its authors. You can apply it to your programs, too.

When we speak of free software, we are referring to freedom, not price. Our General Public Licenses are designed to make sure that you have the freedom to distribute copies of free software (and charge for them if you wish), that you receive source code or can get it if you want it, that you can change the software or use pieces of it in new free programs, and that you know you can do these things.

To protect your rights, we need to prevent others from denying you these rights or asking you to surrender the rights. Therefore, you have certain responsibilities if you distribute copies of the software, or if you modify it: responsibilities to respect the freedom of others.

For example, if you distribute copies of such a program, whether gratis or for a fee, you must pass on to the recipients the same freedoms that you received. You must make sure that they, too, receive or can get the source code. And you must show them these terms so they know their rights.

Developers that use the GNU GPL protect your rights with two steps: (1) assert copyright on the software, and (2) offer you this License giving you legal permission to copy, distribute and/or modify it.

For the developers' and authors' protection, the GPL clearly explains that there is no warranty for this free software. For both users and authors' sake, the GPL requires that modified versions be marked as changed, so that their problems will not be attributed erroneously to authors of previous versions.

Some devices are designed to deny users access to install or run modified versions of the software inside them, although the manufacturer can do so. This is fundamentally incompatible with the aim of protecting users' freedom to change the software. The systematic pattern of such abuse occurs in the area of products for individuals to use, which is precisely where it is most unacceptable. Therefore, we have designed this version of the GPL to prohibit the practice for those products. If such problems arise substantially in other domains, we stand ready to extend this provision to those domains in future versions of the GPL, as needed to protect the freedom of users.

Finally, every program is threatened constantly by software patents. States should not allow patents to restrict development and use of software on general-purpose computers, but in those that do, we wish to avoid the special danger that patents applied to a free program could make it effectively proprietary. To prevent this, the GPL assures that patents cannot be used to render the program non-free.

The precise terms and conditions for copying, distribution and modification follow. TERMS AND CONDITIONS 0. Definitions.

"This License" refers to version 3 of the GNU General Public License.

"Copyright" also means copyright-like laws that apply to other kinds of works, such as semiconductor masks.

"The Program" refers to any copyrightable work licensed under this License. Each licensee is addressed as "you". "Licensees" and "recipients" may be individuals or organizations.

To "modify" a work means to copy from or adapt all or part of the work in a fashion requiring copyright permission, other than the making of an exact copy. The resulting work is called a "modified version" of the earlier work or a work "based on" the earlier work.

A "covered work" means either the unmodified Program or a work based on the Program.

To "propagate" a work means to do anything with it that, without permission, would make you directly or secondarily liable for infringement under applicable copyright law, except executing it on a computer or modifying a private copy. Propagation includes copying, distribution (with or without modification), making available to the public, and in some countries other activities as well.

To "convey" a work means any kind of propagation that enables other parties to make or receive copies. Mere interaction with a user through a computer network, with no transfer of a copy, is not conveying.

An interactive user interface displays "Appropriate Legal Notices" to the extent that it includes a convenient and prominently visible feature that (1) displays an appropriate copyright notice, and (2) tells the user that there is no warranty for the work (except to the extent that warranties are provided), that licensees may convey the work under this License, and how to view a copy of this License. If the interface presents a list of user commands or options, such as a menu, a prominent item in the list meets this criterion. 1. Source Code.

The "source code" for a work means the preferred form of the work for making modifications to it. "Object code" means any non-source form of a work.

A "Standard Interface" means an interface that either is an official standard defined by a recognized standards body, or, in the case of interfaces specified for a particular programming language, one that is widely used among developers working in that language.

The "System Libraries" of an executable work include anything, other than the work as a whole, that (a) is included in the normal form of packaging a Major Component, but which is not part of that Major Component, and (b) serves only to enable use of the work with that Major Component, or to implement a Standard Interface for which an implementation is available to the public in source code form. A "Major Component", in this context, means a major operating system (kernel, window system, and so on) or the specific application system (if any) on which the executable work runs, or a compiler used to produce the work, or an object code interpreter used to run it.

The "Corresponding Source" for a work in object code form means all the source code needed to generate, install, and (for an executable work) run the object code and to modify the work, including scripts to control those activities. However, it does not include the work's System Libraries, or general-purpose tools or generally available free programs which are used unmodified in performing those activities but which are not part of the work. For example, Corresponding Source includes interface definition files associated with source files for the work, and the source code for shared libraries and dynamically linked subprograms that the work is specifically designed to require, such as by intimate data communication or control flow between those subprograms and other parts of the work.

The Corresponding Source need not include anything that users can regenerate automatically from other parts of the Corresponding Source.

The Corresponding Source for a work in source code form is that same work. 2. Basic Permissions.

All rights granted under this License are granted for the term of copyright on the Program, and are irrevocable and provided the stated conditions are met. This License explicitly affirms your unlimited permission to run the unmodified Program. The output from running a covered work is covered by this License only if the output, given its content, constitutes a covered work. This License acknowledges your rights of fair use or other equivalent, as provided by copyright law.

You may make, run and propagate covered works that you do not convey, without conditions so long as your license otherwise remains in force. You may convey covered works to others for the sole purpose of having them make modifications exclusively for you, or provide you with facilities for running those works, provided that you comply with the terms of this License in conveying all material for which you do not control copyright. Those thus making or running the covered works for you must do so exclusively on your behalf, under your direction and control, on terms that prohibit them from making any copies of your copyrighted material outside their relationship with you.

Conveying under any other circumstances is permitted solely under the conditions stated below. Sublicensing is not allowed; section 10 makes it unnecessary. 3. Protecting Users' Legal Rights From Anti-Circumvention Law.

No covered work shall be deemed part of an effective technological measure under any applicable law fulfilling obligations under article 11 of the WIPO copyright treaty adopted on 20 December 1996, or similar laws prohibiting or restricting circumvention of such measures.

When you convey a covered work, you waive any legal power to forbid circumvention of technological measures to the extent such circumvention is effected by exercising rights under this License with respect to the covered work, and you disclaim any intention to limit operation or modification of the work as a means of enforcing, against the work's users, your or third parties' legal rights to forbid circumvention of technological measures. 4. Conveying Verbatim Copies.

You may convey verbatim copies of the Program's source code as you receive it, in any medium, provided that you conspicuously and appropriately publish on each copy an appropriate copyright notice; keep intact all notices stating that this License and any non-permissive terms added in accord with section 7 apply to the code; keep intact all notices of the absence of any warranty; and give all recipients a copy of this License along with the Program.

You may charge any price or no price for any copy that you convey, and you may offer support or warranty protection for a fee. 5. Conveying Modified Source Versions.

You may convey a work based on the Program, or the modifications to produce it from the Program, in the form of source code under the terms of section 4, provided that you also meet all of these conditions:

* a) The work must carry prominent notices stating that you modified it, and giving a relevant date. * b) The work must carry prominent notices stating that it is released under this License and any conditions added under section 7. This requirement modifies the requirement in section 4 to "keep intact all notices". * c) You must license the entire work, as a whole, under this License to anyone who comes into possession of a copy. This License will therefore apply, along with any applicable section 7 additional terms, to the whole of the work, and all its parts, regardless of how they are packaged. This License gives no permission to license the work in any other way, but it does not invalidate such permission if you have separately received it. * d) If the work has interactive user interfaces, each must display Appropriate Legal Notices; however, if the Program has interactive interfaces that do not display Appropriate Legal Notices, your work need not make them do so.

A compilation of a covered work with other separate and independent works, which are not by their nature extensions of the covered work, and which are not combined with it such as to form a larger program, in or on a volume of a storage or distribution medium, is called an "aggregate" if the compilation and its resulting copyright are not used to limit the access or legal rights of the compilation's users beyond what the individual works permit. Inclusion of a covered work in an aggregate does not cause this License to apply to the other parts of the aggregate. 6. Conveying Non-Source Forms.

You may convey a covered work in object code form under the terms of sections 4 and 5, provided that you also convey the machine-readable Corresponding Source under the terms of this License, in one of these ways:

* a) Convey the object code in, or embodied in, a physical product (including a physical distribution medium), accompanied by the Corresponding Source fixed on a durable physical medium customarily used for software interchange. * b) Convey the object code in, or embodied in, a physical product (including a physical distribution medium), accompanied by a written offer, valid for at least three years and valid for as long as you offer spare parts or customer support for that product model, to give anyone who possesses the object code either (1) a copy of the Corresponding Source for all the software in the product that is covered by this License, on a durable physical medium customarily used for software interchange, for a price no more than your reasonable cost of physically performing this conveying of source, or (2) access to copy the Corresponding Source from a network server at no charge. * c) Convey individual copies of the object code with a copy of the written offer to provide the Corresponding Source. This alternative is allowed only occasionally and noncommercially, and only if you received the object code with such an offer, in accord with subsection 6b. * d) Convey the object code by offering access from a designated place (gratis or for a charge), and offer equivalent access to the Corresponding Source in the same way through the same place at no further charge. You need not require recipients to copy the Corresponding Source along with the object code. If the place to copy the object code is a network server, the Corresponding Source may be on a

different server (operated by you or a third party) that supports equivalent copying facilities, provided you maintain clear directions next to the object code saying where to find the Corresponding Source. Regardless of what server hosts the Corresponding Source, you remain obligated to ensure that it is available for as long as needed to satisfy these requirements. * e) Convey the object code using peer-to-peer transmission, provided you inform other peers where the object code and Corresponding Source of the work are being offered to the general public at no charge under subsection 6d.

A separable portion of the object code, whose source code is excluded from the Corresponding Source as a System Library, need not be included in conveying the object code work.

A "User Product" is either (1) a "consumer product", which means any tangible personal property which is normally used for personal, family, or household purposes, or (2) anything designed or sold for incorporation into a dwelling. In determining whether a product is a consumer product, doubtful cases shall be resolved in favor of coverage. For a particular product received by a particular user, "normally used" refers to a typical or common use of that class of product, regardless of the status of the particular user or of the way in which the particular user actually uses, or expects or is expected to use, the product. A product is a consumer product regardless of whether the product has substantial commercial, industrial or non-consumer uses, unless such uses represent the only significant mode of use of the product.

"Installation Information" for a User Product means any methods, procedures, authorization keys, or other information required to install and execute modified versions of a covered work in that User Product from a modified version of its Corresponding Source. The information must suffice to ensure that the continued functioning of the modified object code is in no case prevented or interfered with solely because modification has been made.

If you convey an object code work under this section in, or with, or specifically for use in, a User Product, and the conveying occurs as part of a transaction in which the right of possession and use of the User Product is transferred to the recipient in perpetuity or for a fixed term (regardless of how the transaction is characterized), the Corresponding Source conveyed under this section must be accompanied by the Installation Information. But this requirement does not apply if neither you nor any third party retains the ability to install modified object code on the User Product (for example, the work has been installed in ROM).

The requirement to provide Installation Information does not include a requirement to continue to provide support service, warranty, or updates for a work that has been modified or installed by the recipient, or for the User Product in which it has been modified or installed. Access to a network may be denied when the modification itself materially and adversely affects the operation of the network or violates the rules and protocols for communication across the network.

Corresponding Source conveyed, and Installation Information provided, in accord with this section must be in a format that is publicly documented (and with an implementation available to the public in source code form), and must require no special password or key for unpacking, reading or copying. 7. Additional Terms.

"Additional permissions" are terms that supplement the terms of this License by making exceptions from one or more of its conditions. Additional permissions that are applicable to the entire Program shall be treated as though they were included in this License, to the extent that they are valid under applicable law. If additional permissions apply only to part of the Program, that part may be used separately under those permissions, but the entire Program remains governed by this License without regard to the additional permissions.

When you convey a copy of a covered work, you may at your option remove any additional permissions from that copy, or from any part of it. (Additional permissions may be written to require their own removal in certain cases when you modify the work.) You may place additional permissions on material, added by you to a covered work, for which you have or can give appropriate copyright permission.

Notwithstanding any other provision of this License, for material you add to a covered work, you may (if authorized by the copyright holders of that material) supplement the terms of this License with terms:

* a) Disclaiming warranty or limiting liability differently from the terms of sections 15 and 16 of this License; or * b) Requiring preservation of specified reasonable legal notices or author attributions in that material or in the Appropriate Legal Notices displayed by works containing it; or * c) Prohibiting misrepresentation of the origin of that material, or requiring that modified versions of such material be marked in reasonable ways as different from the original version; or * d) Limiting the use for publicity purposes of names of licensors or authors of the material; or * e) Declining to grant rights under trademark law for use of some trade names, trademarks, or service marks; or * f) Requiring indemnification of licensors and authors of that material by anyone who conveys the material (or modified versions of it) with contractual assumptions of liability to the recipient, for any liability that these contractual assumptions directly impose on those licensors and authors.

All other non-permissive additional terms are considered "further restrictions" within the meaning of section 10. If the Program as you received it, or any part of it, contains a notice stating that it is governed by this License along with a term that is a further restriction, you may remove that term. If a license document contains a further restriction but permits relicensing or conveying under this License, you may add to a covered work material governed by the terms of that license document, provided that the further restriction does not survive such relicensing or conveying.

If you add terms to a covered work in accord with this section, you must place, in the relevant source files, a statement of the additional terms that apply to those files, or a notice indicating where to find the applicable terms.

Additional terms, permissive or non-permissive, may be stated in the form of a separately written license, or stated as exceptions; the above requirements apply either way. 8. Termination.

You may not propagate or modify a covered work except as expressly provided under this License. Any attempt otherwise to propagate or modify it is void, and will automatically terminate your rights under this License (including any patent licenses granted under the third paragraph of section 11).

However, if you cease all violation of this License, then your license from a particular copyright holder is reinstated (a) provisionally, unless and until the copyright holder explicitly and finally terminates

your license, and (b) permanently, if the copyright holder fails to notify you of the violation by some reasonable means prior to 60 days after the cessation.

Moreover, your license from a particular copyright holder is reinstated permanently if the copyright holder notifies you of the violation by some reasonable means, this is the first time you have received notice of violation of this License (for any work) from that copyright holder, and you cure the violation prior to 30 days after your receipt of the notice.

Termination of your rights under this section does not terminate the licenses of parties who have received copies or rights from you under this License. If your rights have been terminated and not permanently reinstated, you do not qualify to receive new licenses for the same material under section 10. 9. Acceptance Not Required for Having Copies.

You are not required to accept this License in order to receive or run a copy of the Program. Ancillary propagation of a covered work occurring solely as a consequence of using peer-to-peer transmission to receive a copy likewise does not require acceptance. However, nothing other than this License grants you permission to propagate or modify any covered work. These actions infringe copyright if you do not accept this License. Therefore, by modifying or propagating a covered work, you indicate your acceptance of this License to do so. 10. Automatic Licensing of Downstream Recipients.

Each time you convey a covered work, the recipient automatically receives a license from the original licensors, to run, modify and propagate that work, subject to this License. You are not responsible for enforcing compliance by third parties with this License.

An "entity transaction" is a transaction transferring control of an organization, or substantially all assets of one, or subdividing an organization, or merging organizations. If propagation of a covered work results from an entity transaction, each party to that transaction who receives a copy of the work also receives whatever licenses to the work the party's predecessor in interest had or could give under the previous paragraph, plus a right to possession of the Corresponding Source of the work from the predecessor in interest, if the predecessor has it or can get it with reasonable efforts.

You may not impose any further restrictions on the exercise of the rights granted or affirmed under this License. For example, you may not impose a license fee, royalty, or other charge for exercise of rights granted under this License, and you may not initiate litigation (including a cross-claim or counterclaim in a lawsuit) alleging that any patent claim is infringed by making, using, selling, offering for sale, or importing the Program or any portion of it. 11. Patents.

A "contributor" is a copyright holder who authorizes use under this License of the Program or a work on which the Program is based. The work thus licensed is called the contributor's "contributor version".

A contributor's "essential patent claims" are all patent claims owned or controlled by the contributor, whether already acquired or hereafter acquired, that would be infringed by some manner, permitted by this License, of making, using, or selling its contributor version, but do not include claims that would be infringed only as a consequence of further modification of the contributor version. For purposes of this definition, "control" includes the right to grant patent sublicenses in a manner consistent with the requirements of this License.

Each contributor grants you a non-exclusive, worldwide, royalty-free patent license under the contributor's essential patent claims, to make, use, sell, offer for sale, import and otherwise run, modify and propagate the contents of its contributor version.

In the following three paragraphs, a "patent license" is any express agreement or commitment, however denominated, not to enforce a patent (such as an express permission to practice a patent or covenant not to sue for patent infringement). To "grant" such a patent license to a party means to make such an agreement or commitment not to enforce a patent against the party.

If you convey a covered work, knowingly relying on a patent license, and the Corresponding Source of the work is not available for anyone to copy, free of charge and under the terms of this License, through a publicly available network server or other readily accessible means, then you must either (1) cause the Corresponding Source to be so available, or (2) arrange to deprive yourself of the benefit of the patent license for this particular work, or (3) arrange, in a manner consistent with the requirements of this License, to extend the patent license to downstream recipients. "Knowingly relying" means you have actual knowledge that, but for the patent license, your conveying the covered work in a country, or your recipient's use of the covered work in a country, would infringe one or more identifiable patents in that country that you have reason to believe are valid.

If, pursuant to or in connection with a single transaction or arrangement, you convey, or propagate by procuring conveyance of, a covered work, and grant a patent license to some of the parties receiving the covered work authorizing them to use, propagate, modify or convey a specific copy of the covered work, then the patent license you grant is automatically extended to all recipients of the covered work and works based on it.

A patent license is "discriminatory" if it does not include within the scope of its coverage, prohibits the exercise of, or is conditioned on the non-exercise of one or more of the rights that are specifically granted under this License. You may not convey a covered work if you are a party to an arrangement with a third party that is in the business of distributing software, under which you make payment to the third party based on the extent of your activity of conveying the work, and under which the third party grants, to any of the parties who would receive the covered work from you, a discriminatory patent license (a) in connection with copies of the covered work conveyed by you (or copies made from those copies), or (b) primarily for and in connection with specific products or compilations that contain the covered work, unless you entered into that arrangement, or that patent license was granted, prior to 28 March 2007.

Nothing in this License shall be construed as excluding or limiting any implied license or other defenses to infringement that may otherwise be available to you under applicable patent law. 12. No Surrender of Others' Freedom.

If conditions are imposed on you (whether by court order, agreement or otherwise) that contradict the conditions of this License, they do not excuse you from the conditions of this License. If you cannot convey a covered work so as to satisfy simultaneously your obligations under this License and any other pertinent obligations, then as a consequence you may not convey it at all. For example, if you agree to terms that obligate you to collect a royalty for further conveying from those to whom you convey the Program, the only way you could satisfy both those terms and this License would be to refrain entirely from

conveying the Program. 13. Use with the GNU Affero General Public License.

Notwithstanding any other provision of this License, you have permission to link or combine any covered work with a work licensed under version 3 of the GNU Affero General Public License into a single combined work, and to convey the resulting work. The terms of this License will continue to apply to the part which is the covered work, but the special requirements of the GNU Affero General Public License, section 13, concerning interaction through a network will apply to the combination as such. 14. Revised Versions of This License.

The Free Software Foundation may publish revised and/or new versions of the GNU General Public License from time to time. Such new versions will be similar in spirit to the present version, but may differ in detail to address new problems or concerns.

Each version is given a distinguishing version number. If the Program specifies that a certain numbered version of the GNU General Public License "or any later version" applies to it, you have the option of following the terms and conditions either of that numbered version or of any later version published by the Free Software Foundation. If the Program does not specify a version number of the GNU General Public License, you may choose any version ever published by the Free Software Foundation.

If the Program specifies that a proxy can decide which future versions of the GNU General Public License can be used, that proxy's public statement of acceptance of a version permanently authorizes you to choose that version for the Program.

108.2 GNU Free Documentation License

Version 1.3, 3 November 2008

Copyright © 2000, 2001, 2002, 2007, 2008 Free Software Foundation, Inc. <<http://fsf.org/>>

Everyone is permitted to copy and distribute verbatim copies of this license document, but changing it is not allowed. 0. PREAMBLE

The purpose of this License is to make a manual, textbook, or other functional and useful document "free" in the sense of freedom: to assure everyone the effective freedom to copy and redistribute it, with or without modifying it, either commercially or noncommercially. Secondly, this License preserves for the author and publisher a way to get credit for their work, while not being considered responsible for modifications made by others.

This License is a kind of "copyleft", which means that derivative works of the document must themselves be free in the same sense. It complements the GNU General Public License, which is a copyleft license designed for free software.

We have designed this License in order to use it for manuals for free software, because free software needs free documentation: a free program should come with manuals providing the same freedoms that the software does. But this License is not limited to software manuals; it can be used for any textual work, regardless of subject matter or whether it is published as a printed book. We recommend this License principally for works whose purpose is instruction or reference. 1. APPLICABILITY AND DEFINITIONS

This License applies to any manual or other work, in any medium, that contains a notice placed by the copyright holder granting it can be distributed under the terms of this License. Such a notice grants a world-wide, royalty-free license, unlimited in duration, to use that work under the conditions stated herein. The "Document", below, refers to any such manual or work. Any member of the public is a copier, and is addressed as "you". You accept the license if you copy, modify or distribute the work in a way requiring permission under copyright law.

A "Modified Version" of the Document means any work containing the Document or a portion of it, either copied verbatim, or with modifications and/or translated into another language.

A Secondary Section's name appendix or a front-matter section of the Document that deals exclusively with the relationship of the publishers or authors of the Document to the Document's overall subject (or to related matters) and contains nothing that could fall directly within that overall subject. (Thus, if the Document is in part a textbook of mathematics, a Secondary Section may not explain any mathematics.) The relationship could be a matter of historical connection with the subject or with related matters, or of legal, commercial, philosophical, ethical or political position regarding them.

The Invariant Sections are certain Secondary Sections whose titles are designated, as being those of Invariant Sections, in the notice that says that the Document is released under this License. If a section does not fit the above definition of Secondary then it is not allowed to be designated as Invariant. The Document may contain zero Invariant Sections. If the Document does not identify any Invariant Sections then there are none.

The Cover Texts are certain short passages of text that are listed, as Front-Cover Texts or Back-Cover Texts, in the notice that says that the Document is released under this License. A Front-Cover Text may be at most 5 words, and a Back-Cover Text may be at most 25 words.

A "Transparent" copy of the Document means a machine-readable copy, represented in a format whose specification is available to the general public; that is suitable for revising the document straightforwardsly with generic text editors or (for images composed of pixels) generic paint programs or (for drawings) some widely available drawing editor, and that is suitable for input to text formatters or for automatic translation to a variety of formats suitable for input to text formatters. A copy made in an otherwise Transparent file format whose markup, or absence of markup, has been arranged to thwart or discourage subsequent modification by readers is not Transparent. An image format is not Transparent if used for any substantial amount of text. A copy that is not "Transparent" is called "Opaque".

Examples of suitable formats for Transparent copies include plain ASCII without markup, Texinfo input format, LaTeX input format, SGML or XML using a publicly available DTD, and standard-conforming simple HTML, PostScript or PDF designed for human modification. Examples of transparent image formats include PNG, XCF and JPG. Opaque formats include proprietary formats that can be read and edited only by proprietary word processors, SGML or XML for which the DTD and/or processing tools are not generally available, and the machine-generated HTML, PostScript or PDF produced by some word processors for output purposes only.

The "Title Page" means, for a printed book, the title page itself, plus such following pages as are needed to hold, legibly, the material this License requires to appear in the title page. For works in formats which do not have any title page as such, "Title Page" means the text near the most prominent appearance of the work's title, preceding the beginning of the body of the text.

The "publisher" means any person or entity that distributes copies of the Document to the public.

Later license versions may give you additional or different permissions. However, no additional obligations are imposed on any author or copyright holder as a result of your choosing to follow a later version. 15. Disclaimer of Warranty.

THESE TERMS AND CONDITIONS APPLY TO THE PROGRAM, TO THE EXTENT PERMITTED BY APPLICABLE LAW. EXCEPT WHEN OTHERWISE STATED IN WRITING THE COPYRIGHT HOLDERS AND/OR OTHER PARTIES PROVIDE THE PROGRAM "AS IS" WITHOUT WARRANTY OF ANY KIND, EITHER EXPRESSED OR IMPLIED, INCLUDING, BUT NOT LIMITED TO, THE IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY AND FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. THE ENTIRE RISK AS TO THE QUALITY AND PERFORMANCE OF THE PROGRAM IS WITH YOU. YOU WILL BE RESPONSIBLE FOR REPLACING ANY DEFECTIVE WORK, INCLUDING THE COST OF ANY NECESSARY REPAIR, REPAIR OR CORRECTION. 16. Limitation of Liability.

NO EVENT UNLESS REQUIRED BY APPLICABLE LAW OR AGREED TO IN WRITING WILL ANY COPYRIGHT HOLDER, OR ANY OTHER PARTY WHO MODIFIES AND/OR CONVEYS THE PROGRAM AS PERMITTED ABOVE, BE LIABLE TO YOU FOR DAMAGES, INCLUDING ANY GENERAL, SPECIAL, INCIDENTAL OR CONSEQUENTIAL DAMAGES ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE THE PROGRAM (INCLUDING BUT NOT LIMITED TO LOSS OF DATA OR DATA BEING RENDERED INACCURATE OR LOSSES SUSTAINED BY YOU OR THIRD PARTIES OR A FAILURE OF THE PROGRAM TO OPERATE WITH ANY OTHER PROGRAMS), EVEN IF SUCH HOLDER OR OTHER PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. 17. Interpretation of Sections 15 and 16.

A section Entitled XYZ means a named subunit of the Document whose title either is precisely XYZ or contains XYZ in parentheses following text that translates XYZ in another language. (Here XYZ stands for a specific section name mentioned below, such as Acknowledgements, "Dedications", Endorsements, or "History".) To "Preserve the Title" of such a section when you modify the Document means that it remains a section Entitled XYZ according to this definition.

The Document may include Warranty Disclaimers next to the notice which states that this License applies to the Document. These Warranty Disclaimers are considered to be included by reference in this License, but only as regards disclaiming warranties; any other implication that these Warranty Disclaimers may have is void and has no effect on the meaning of this License. 2. VERBATIM COPYING

You may copy and distribute the Document in any medium, either commercially or noncommercially, provided that this License, the copyright notices, and the license notice saying this License applies to the Document are reproduced in all copies, and that you add no other conditions whatsoever to those of this License. You may not use technical measures to obstruct or control the reading or further copying of the copies you make or distribute. However, you may accept compensation in exchange for copies. If you distribute a large enough number of copies you must also follow the conditions in section 3.

You may also lend copies, under the same conditions stated above, and you may publicly display copies. 3. COPYING IN QUANTITY

If you publish printed copies (or copies in media that commonly have printed covers) of the Document, numbering more than 100, and the Document's license notice requires Cover Texts, you must enclose the copies in covers that carry, clearly and legibly, all these Cover Texts: Front-Cover Texts on the front cover, and Back-Cover Texts on the back cover. Both covers must also clearly and legibly identify you as the publisher of these copies. The front cover must present the full title with all words of the title equally prominent and visible. You may add other material on the covers in addition. Copying with changes limited to the covers, as long as they preserve the title of the Document and satisfy these conditions, can be treated as verbatim copying in other respects.

If the required texts for either cover are too voluminous to fit legibly, you should put the first one listed (as many as fit reasonably) on the actual cover, and continue the rest onto adjacent pages.

If you publish or distribute Opaque copies of the Document numbering more than 100, you must either include a machine-readable Transparent copy along with each Opaque copy, or state in or with each Opaque copy a computer-network location from which the general network-using public has access to download using public-standard network protocols a complete Transparent copy of the Document, free of added material. If you use the latter option, you must take reasonably prudent steps, when you begin distribution of Opaque copies in quantity, to ensure that this Transparent copy will remain thus accessible at the stated location until at least one year after the last time you distribute an Opaque copy (directly or through your agents or retailers) of that edition to the public.

If it is requested, but not required, that you contact the authors of the Document well before redistributing any large number of copies, to give them a chance to provide you with an updated version of the Document. 4. MODIFICATIONS

You may copy and distribute a Modified Version of the Document under the conditions of sections 2 and 3 above, provided that you release the Modified Version under precisely this License, with the Modified Version filling the role of the Document, thus licensing distribution and modification of the Modified Version to whoever possesses a copy of it. In addition, you must do these things in the Modified Version:

- * A. Use in the Title Page (and on the covers, if any) a title distinct from that of the Document, and from those of previous versions (which should, if there were any, be listed in the History section of the Document). You may use the same title as a previous version if the original publisher of that version gives permission. * B. List on the Title Page, at the beginning of each section, the names and addresses of all persons or entities responsible for authorship of the modifications in the Modified Version, together with at least five of the principal authors of the Document (all of its principal authors, if it has fewer than five), unless they release you from this requirement. * C. State on the Title page the name of the publisher of the Modified Version, as the publisher. * D. Preserve all the copyright notices of the Document. * E. Add an appropriate copyright notice for your modifications adjacent to the other copyright notices. * F. Include, immediately after the copyright notices, a license notice giving the public permission to use the Modified Version under the terms of this License, in the form shown in the Addendum below. * G. Preserve in that license notice the full lists of Invariant Sections and required Cover Texts given in the Document's license notice. * H. Include an unaltered copy of this License. * I. Preserve the section Entitled "History", Preserve its Title, and add to it an item stating at least the title, year, new authors, and publisher of the Modified Version as given in the Title Page. If there is no section Entitled "History" in the Document, create one stating the title, year, authors, and publisher of the Document as given on its Title Page, then add an item describing the Modified Version as stated in the previous sentence. * J. Preserve the network location, if any, given in the Document for public access to a Transparent copy of the Document, and likewise the network locations given in the Document for previous versions if they were based on. This may be placed in the "History" section. You may omit a network location for a work that was published at least four years before the Document itself, or if the original publisher of the version it refers to gives permission. * K. For any section Entitled Acknowledgements or "Dedications", Preserve the Title of the section, and preserve in the section all the substance and

if the disclaimer of warranty and limitation of liability provided above cannot be given local legal effect according to their terms, reviewing courts shall apply local law that most closely approximates an absolute waiver of all civil liability in connection with the Program, unless a warranty or assumption of liability accompanies a copy of the Program in return for a fee.

END OF TERMS AND CONDITIONS How to Apply These Terms to Your New Programs

If you develop a new program, and you want it to be of the greatest possible use to the public, the best way to achieve this is to make it free software which everyone can redistribute and change under these terms.

To do so, attach the following notices to the program. It is safest to attach them to the start of each source file to most effectively state the exclusion of warranty; and each file should have at least the "copyright" line and a pointer to where the full notice is found.

```
<one line to give the program's name and a brief idea of what it does.>
Copyright (C) <year> <name of author>
```

This program is free software; you can redistribute it and/or modify it under the terms of the GNU General Public License as published by the Free Software Foundation, either version 3 of the License, or (at your option) any later version.

This program is distributed in the hope that it will be useful, but WITHOUT ANY WARRANTY; without even the implied warranty of MERCHANTABILITY or FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. See the GNU General Public License for more details.

one of each of the contributor acknowledgments and/or dedications given therein. * L. Preserve all the Invariant Sections of the Document, unaltered in their text and in their titles. Section numbers or the equivalent are not considered part of the section titles. * M. Delete any section Entitled Endorsements". Such a section may not be included in the Modified Version. * N. Do not retile any existing section to be Entitled Endorsements to conflict in title with any Invariant Section. * O. Preserve any Warranty Disclaimers.

If the Modified Version includes new front-matter sections or appendices that qualify as Secondary Sections and contain no material copied from the Document, you may at your option designate some or all of these sections as invariant. To do this, add their titles to the list of Invariant Sections in the Modified Version's license notice. These titles must be distinct from any other section titles.

You may add a section Entitled Endorsements", provided it contains nothing but endorsements of your Modified Version by various parties—for example, statements of peer review or that the text has been approved by an organization as the authoritative definition of a standard.

You may add a passage of up to five words as a Front-Cover Text, and a passage of up to 25 words as a Back-Cover Text, to the end of the list of Cover Texts in the Modified Version. Only one passage of Front-Cover Text and one of Back-Cover Text may be added by (or through arrangements made by) any one entity. If the Document already includes a cover text for the same cover, previously added by you or by arrangement made by the same entity you are acting on behalf of, you may not add another; but you may replace the old one, on explicit permission from the previous publisher that added the old one.

The author(s) and publisher(s) of the Document do not by this License give permission to use their names for publicity or to do asert or imply endorsement of any Modified Version. 5. COMBINING DOCUMENTS

You may combine the Document with other documents released under this License, under the terms defined in section 4 above for modified versions, provided that you include in the combination all of the Invariant Sections of all of the original documents, unmodified, and list them all as Invariant Sections of your combined work in its license notice, and that you preserve all their Warranty Disclaimers.

The combined work need only contain one copy of this License, and multiple identical Invariant Sections may be replaced with a single copy. If there are multiple Invariant Sections with the same name but different contents, make the title of each such section unique by adding at the end of it, in parentheses, the name of the original author or publisher of that section if known, or else a unique number. Make the same adjustment to the section titles in the list of Invariant Sections in the license notice of the combined work.

In the combination, you must combine any sections Entitled "History" in the various original documents, forming one section Entitled "History"; likewise combine any sections Entitled Acknowledgements", and any sections Entitled "Dedications". You must delete all sections Entitled Endorsements". 6. COLLECTIONS OF DOCUMENTS

You may make a collection consisting of the Document and other documents released under this License, and replace the individual copies of this License in the various documents with a single copy that is included in the collection, provided that you follow the rules of this License for verbatim copying of each of the documents in all other respects.

You may extract a single document from such a collection, and distribute it individually under this License, provided you insert a copy of this License into the extracted document, and follow this License in all other respects regarding verbatim copying of that document. 7. AGGREGATION WITH INDEPENDENT WORKS

A compilation of the Document or its derivatives with other separate and independent documents or works, in or on a volume of a separate or distribution medium, is called an aggregate if the copyright resulting from the compilation is not used to limit the legal rights of the compilation's users beyond what the individual works permit. When the Document is included in an aggregate, this License does not apply to the other works in the aggregate which are not themselves derivative works of the Document.

If the Cover Text requirement of section 3 is applicable to these copies of the Document, then if the Document is less than one half of the entire aggregate, the Document's Cover Texts may be placed on covers that bracket the Document within the aggregate, or the electronic equivalent of covers if the Document is in electronic form. Otherwise they must appear on printed covers that bracket the whole aggregate. 8. TRANSLATION

Translation is considered a kind of modification, so you may distribute translations of the Document under the terms of section 4. Replacing Invariant Sections with translations requires special permission from their copyright holders, but you may include translations of some or all Invariant Sections in addition to the original versions of these Invariant Sections. You may include a translation of this License, and all the license notices in the Document, and any Warranty Disclaimers, provided that you also include the original English version of this License and the original versions of those notices and disclaimers. In case of a disagreement between the translation and the original version of this License or a notice or disclaimer, the original version will prevail.

If a section in the Document is Entitled Acknowledgments", "Dedications", or "History", the requirement (section 4) to Preserve its Title

You should have received a copy of the GNU General Public License along with this program. If not, see <<http://www.gnu.org/licenses/>>.

Also add information on how to contact you by electronic and paper mail.

If the program does terminal interaction, make it output a short notice like this when it starts in an interactive mode:

```
<program> Copyright (C) <year> <name of author> This program comes with ABSOLUTELY NO WARRANTY; for details type 'show w'. This is free software, and you are welcome to redistribute it under certain conditions; type 'show c' for details.
```

The hypothetical commands 'show w' and 'show c' should show the appropriate parts of the General Public License. Of course, your program's commands might be different; for a GUI interface, you would use an "about box".

You should also get your employer (if you work as a programmer) or school, if any, to sign a "copyright disclaimer" for the program, if necessary. For more information on this, and how to apply and follow the GNU GPL, see <<http://www.gnu.org/licenses/>>.

The GNU General Public License does not permit incorporating your program into proprietary programs. If your program is a subroutine library, you may consider it more useful to permit linking proprietary applications with the library. If this is what you want to do, use the GNU Lesser General Public License instead of this License. But first, please read <<http://www.gnu.org/philosophy/why-not-lgpl.html>>.

(section 1) will typically require changing the actual title. 9. TERMINATION

You may not copy, modify, sublicense, or distribute the Document except as expressly provided under this License. Any attempt otherwise to copy, modify, sublicense, or distribute it is void, and will automatically terminate your rights under this License.

However, if you cease all violation of this License, then your license from a particular copyright holder is reinstated (a) provisionally, unless and until the copyright holder explicitly and finally terminates your license, and (b) permanently, if the copyright holder fails to notify you of the violation by some reasonable means prior to 60 days after the cessation.

Moreover, your license from a particular copyright holder is reinstated permanently if the copyright holder notifies you of the violation by some reasonable means, this is the first time you have received notice of violation of this License (for any work) from that copyright holder, and you cure the violation prior to 30 days after your receipt of the notice.

Termination of your rights under this section does not terminate the licenses of parties who have received copies or rights from you under this License. If your rights have been terminated and not permanently reinstated, receipt of a copy of some or all of the same material does not give you any rights to use it. 10. FUTURE REVISIONS OF THIS LICENSE

The Free Software Foundation may publish new, revised versions of the GNU Free Documentation License from time to time. Such new versions will be similar in spirit to the present version, but may differ in detail to address new problems or concerns. See <<http://www.gnu.org/copyleft/>>.

Each version of the License is given a distinguishing version number. If the Document specifies that a particular numbered version of this License or any later version applies to it, you have the option of following the terms and conditions either of that specified version or of any later version that has been published (not as a draft) by the Free Software Foundation. If the Document does not specify a version number of this License, you may choose any version ever published (not as a draft) by the Free Software Foundation. If the Document specifies that a proxy can decide which future versions of this License can be used, that proxy's public statement of acceptance of a version permanently authorizes you to choose that version for the Document. 11. RELICENSING

"Massive Multiauthor Collaboration Site" (or "MMC Site") means any World Wide Web server that publishes copyrightable works and also provides prominent facilities for anybody to edit those works. A public wiki that anybody can edit is an example of such a server. A "Massive Multiauthor Collaboration" (or "MMC") contained in the site means any set of copyrightable works thus published on the MMC site.

"CC-BY-SA" means the Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 license published by Creative Commons Corporation, a not-for-profit corporation with a principal place of business in San Francisco, California, as well as future copyleft versions of that license published by that same organization.

Incorporate" means to publish or republish a Document, in whole or in part, as part of another Document.

An MMC is eligible for relicensing if it is licensed under this License, and if all works that were first published under this License somewhere other than this MMC, and subsequently incorporated in whole or in part into the MMC, (1) had no cover texts or invariant sections, and (2) were thus incorporated prior to November 1, 2008.

The operator of an MMC Site may republish an MMC contained in the site under CC-BY-SA on the same site at any time before August 1, 2009, provided the MMC is eligible for relicensing. ADDENDUM: How to use this License for your documents

To use this License in a document you have written, include a copy of the License in the document and put the following copyright and license notices just after the title page:

```
Copyright (C) YEAR YOUR NAME. Permission is granted to copy, distribute and/or modify this document under the terms of the GNU Free Documentation License, Version 1.3 or any later version published by the Free Software Foundation; with no Invariant Sections, no Front-Cover Texts, and no Back-Cover Texts. A copy of the license is included in the section entitled "GNU Free Documentation License".
```

If you have Invariant Sections, Front-Cover Texts and Back-Cover Texts, replace the "with ... Texts." line with this:

with the Invariant Sections being LIST THEIR TITLES, with the Front-Cover Texts being LIST, and with the Back-Cover Texts being LIST.

If you have Invariant Sections without Cover Texts, or some other combination of the three, merge those two alternatives to suit the situation.

If your document contains nontrivial examples of program code, we recommend releasing these examples in parallel under your choice of free software license, such as the GNU General Public License, to permit their use in free software.

108.3 GNU Lesser General Public License

GNU LESSER GENERAL PUBLIC LICENSE

Version 3, 29 June 2007

Copyright © 2007 Free Software Foundation, Inc. <<http://fsf.org/>>

Everyone is permitted to copy and distribute verbatim copies of this license document, but changing it is not allowed.

This version of the GNU Lesser General Public License incorporates the terms and conditions of version 3 of the GNU General Public License, supplemented by the additional permissions listed below.

0. Additional Definitions.

As used herein, “this License” refers to version 3 of the GNU Lesser General Public License, and the “GNU GPL” refers to version 3 of the GNU General Public License.

“The Library” refers to a covered work governed by this License, other than an Application or a Combined Work as defined below.

An “Application” is any work that makes use of an interface provided by the Library, but which is not otherwise based on the Library. Defining a subclass of a class defined by the Library is deemed a mode of using an interface provided by the Library.

A “Combined Work” is a work produced by combining or linking an Application with the Library. The particular version of the Library with which the Combined Work was made is also called the “Linked Version”.

The “Minimal Corresponding Source” for a Combined Work means the Corresponding Source for the Combined Work, excluding any source code for portions of the Combined Work that, considered in isolation, are based on the Application, and not on the Linked Version.

The “Corresponding Application Code” for a Combined Work means the object code and/or source code for the Application, including any data and utility programs needed for reproducing the Combined Work from the Application, but excluding the System Libraries of the Combined Work. 1. Exception to Section 3 of the GNU GPL.

You may convey a covered work under sections 3 and 4 of this License without being bound by section 3 of the GNU GPL. 2. Conveying Modified Versions.

If you modify a copy of the Library, and, in your modifications, a facility refers to a function or data to be supplied by an Application that uses the facility (other than as an argument passed when the facility is invoked), then you may convey a copy of the modified version:

* a) under this License, provided that you make a good faith effort to ensure that, in the event an Application does not supply the function or data, the facility still operates, and performs whatever part of its purpose remains meaningful, or * b) under the GNU GPL, with none of the additional permissions of this License applicable to that copy.

3. Object Code Incorporating Material from Library Header Files.

The object code form of an Application may incorporate material from a header file that is part of the Library. You may convey such object code under terms of your choice, provided that, if the incorporated material is not limited to numerical parameters, data structure layouts and accessors, or small macros, inline functions and templates (ten or fewer lines in length), you do both of the following:

* a) Give prominent notice with each copy of the object code that the Library is used in it and that the Library and its use are covered by this License. * b) Accompany the object code with a copy of the GNU GPL and this license document.

4. Combined Works.

You may convey a Combined Work under terms of your choice that, taken together, effectively do not restrict modification of the portions of the Library contained in the Combined Work and reverse engineering for debugging such modifications, if you also do each of the following:

* a) Give prominent notice with each copy of the Combined Work that the Library is used in it and that the Library and its use are covered by this License. * b) Accompany the Combined Work with a copy of the GNU GPL and this license document. * c) For a Combined Work that displays copyright notices during execution, include the copyright notice for the Library among these notices, as well as a reference directing the user to the copies of the GNU GPL and this license document. * d) Do one of the following: o 0) Convey the Minimal Corresponding Source under the terms of this License, and the Corresponding Application Code in a form suitable for, and under terms that permit, the user to recombine or relink the Application with a modified version of the Linked Version to produce a modified Combined Work, in the manner specified by section 6 of the GNU GPL for conveying Corresponding Source. o 1) Use a suitable shared library mechanism for linking with the Library. A suitable mechanism is one that (a) uses at run time a copy of the Library already present on the user's computer system, and (b) will operate properly with a modified version of the Library that is interface-compatible with the Linked Version. * e) Provide Installation Information, but only if you would otherwise be required to provide such information under section 6 of the GNU GPL, and only to the extent that such information is necessary to install and execute a modified version of the Combined Work produced by recombining or relinking the Application with a modified version of the Linked Version. (If you use option 4d0, the Installation Information must accompany the Minimal Corresponding Source and Corresponding Application Code. If you use option 4d1, you must provide the Installation Information in the manner specified by section 6 of the GNU GPL for conveying Corresponding Source.)

5. Combined Libraries.

You may place library facilities that are a work based on the Library side by side in a single library together with other library facilities that are not Applications and are not covered by this License, and convey such a combined library under terms of your choice, if you do both of the following:

* a) Accompany the combined library with a copy of the same work based on the Library, uncombined with any other library facilities, conveyed under the terms of this License. * b) Give prominent notice with the combined library that part of it is a work based on the Library, and explaining where to find the accompanying uncombined form of the same work.

6. Revised Versions of the GNU Lesser General Public License.

The Free Software Foundation may publish revised and/or new versions of the GNU Lesser General Public License from time to time. Such new versions will be similar in spirit to the present version, but may differ in detail to address new problems or concerns.

Each version is given a distinguishing version number. If the Library as you received it specifies that a certain numbered version of the GNU Lesser General Public License “or any later version” applies to it, you have the option of following the terms and conditions either of that published version or of any later version published by the Free Software Foundation. If the Library as you received it does not specify a version number of the GNU Lesser General Public License, you may choose any version of the GNU Lesser General Public License ever published by the Free Software Foundation.

If the Library as you received it specifies that a proxy can decide whether future versions of the GNU Lesser General Public License shall apply, that proxy's public statement of acceptance of any version is permanent authorization for you to choose that version for the Library.