Blut
Nachbarzelle
Golgi-Apparat
und Membransystem
Vergrößerung 50.000x 1cm=200nm
Nucleasen
Glucosidasen
Phospho-lipasen
Proteasen
Lysosom
pH ~7,5
pH=5
Clathrin vermittelte Endozytose von LDL-Pratikeln
Dynamin
Entmantelung von Clathrin
frühes Endosom
spätes Endosom
Rezeptor-recycling
Phagosom
Bakterium
Mikrovilli
Aktin-filamente
Aktingerüst in Mikrovilli mit Fimbrin-Quer-vernetzung
Fimbrin
Sortierung von Proteinen
Vesikel-Vorrat
Exozytose auf Reiz hin
direkte Exozytose
Lysosomale Vesikel
Sekretorische Vesikel
Membran-protein Vesikel
Export der Bausteine zerlegter Moleküle
Glykokalix als Schutz vor Selbst-verdauung
Wiederverwertung im Metabolismus
Autophagosom
Verdauung defekter zelleigener Organelle
Vesikeltransport mit unterschiedlichen Mantelproteinen
COP1
COP2
anterograder Vesikeltransport
retrograder Vesikeltransport
Modifikation von Proteinen
Glycolysierung
Phosporylierung
Sulfatierung
Modifikationen
Trans-Golgi-Netzwerk
Mittel-Region
Cis-Golgi-Netzwerk
Zellmembran
Vergrößerung 400.000x 1cm=25nm
Glykokalyx
MHCI Rezeptor mit zytosolischem Antigen
Peptid-bindungen
α-Helix durch Membran
Aminosäure-reste
Identifizieren die Zelle gegenüber dem Immunsystem
geladene Amino-säurereste
selektive Enzymbindung
Transportprotein (Albumin)
hydrophobes Hormon (z.B. Cortisol, Östrogen, Vitamin D)
cytosolischer Transporter
Veränderung der Proteinsynthese langsam (Stunden bis Tage)
Rezeptor-Tyrosinkinasen
Insulin EGF VEGF
Auto-phosphorylierung an Tyrosin-Resten
Ras; MAP-Kinase-Weg
Auslösen von komplexen Signalkaskaden; Reaktionsdauer unterschiedlich
Proteinkinase A Signalweg
inhibierend
aktivierend
Noradrenalin (α-2) Acetylcholin (M2 & M4)
Glukagon Adrenalin (β-1, -2, -3) 1 Molekül
Inhibierung
Stimulierung 10 Moleküle
Adenylat-cyclase
cyclisches Adenosin-monophosphat
cAMP 200 Moleküle
Aktive Proteinkinase A
100 Moleküle (2cAMP notwendig)
Veränderung der Proteinfunktion durch Phosphorylierung schnell (Sekunden bis Minuten)
1000 Moleküle Aktive Phosphorylase B
Signal-kaskaden
Transport-mechanismen
VLDL-Partikel
Lipoproteinlipase
Fette
Triacylglycerine Cholesterin
Fetttröpfchen
Ankerprotein
Verankerung der Membran an das Cytoskelett
Aminosäuren
Zucker
Glucose Galactose Fructose
Membrantransport
sek. aktiv
aktiv
passiv
Sonstiges
Na/K-ATPase
Antrieb: Konzentrationsgradient Na+, aufrechtgehalten durch ATP
Konzentrationsgradient
Membranbewegung
Laterale Diffusion
Beugung
Flip-Flop
Rotation
Membran-Kanal durch β-Barrel
unsymmetrische Verteilung der Membranlipide
Filamin-Dimer zur Quervernetzung von Aktinfilamenten
Blutelektrolyte in [mmol/L] pH: 7,4
K+ 4 | Proteine- 2
Na+ 142 | Cl- 102
Mg2+ 0,9 | HCO3- 25
Ca2+ 2,5 | Organische Phosphate und Säuren
Sonstige
Zellelektrolyte in [mmol/L] pH: 7,5
K+ 155 | Proteine- 6
Na+ 10 | Cl- 8
Mg2+ 15 | HCO3- 10
Ca2+ <0,0002 | Organische Phosphate und Säuren
Sonstige
raues ER
(endoplasmatisches Retikulum)
Vergrößerung 200.000x 1cm=50nm
Transmembran-proteine
fertiges Transmembran-protein
Translokation in Membran
Signalsequenz für Membran-Protein
Glykosylierung
N-gylkosidisch über Asparagin O-glykosidisch über Serin
Dolichol
Ankerproteine
Kernlamina aus Intermediärfilamenten
Translation über Kanalprotein in das ER Lumen
Proteinfaltung Chaperone
fehlerhafte Faltung
Export & Abbau im Proteasom
korrekte Faltung
Ubiquitinierung
Ubiquitin-kette
mehrere Zyklen
Ubiquitin-Ligase
Proteasom
Zum Abbau markiertes Protein
5 Proteine Minute
Aminosäure-stücke
Signalsequenz für weitere Translation im rauen ER
SRP (signal-recognition-particle)
Beladung der tRNA
kleine Moleküle können so passieren
große Moleküle benötigen Shuttle
Ran-GDP
Ran-GTP
Kernpore
10⁵-10⁶ mRNAs/Zelle
Export mit Hilfe von Shuttle-Proteinen
ca 10⁶ Ribosomen/Zelle
kernspezifische Aminosäuresequenz
Zentrosom
Mikrotubuli
Aufbau
Abbau
Querschnitt
Dyneine
Kinesine
Cytosol
Vergrößerung 400.000x 1cm=25nm
Aminosäurespezifische Aminoacyl-tRNA-Synthetase
Selektion durch spezifische Wechselwirkungen
Selektive Bindungsstelle für eine Aminosäure
Mit Aminosäure beladene tRNA
Amino-terminus
Carboxy-terminus
Peptidbindung
20 Aminosäuren Sekunde
Polysom Proteine für: - Cytosol - Zellkern - Peroxisomen - Mitochondrien
Codierende Sequenz
Translation
Startcodon: AUG = Methionin
wobble Position
Anticodon
START
STOP
Keine passende tRNA
Stopcodon: UAA/UAG/UGA
5' untranslatierter Bereich
3' untranslatierter Bereich
fertiges Protein
mRNA-Abbau (nach 10-100 Translationen)
Decapping
Deadenylation
Endonucleasen
3´- 5´Abbau
5´- 3´ Abbau
Wiederverwendung der Nucleoside
Enzymklassen
Oxidoreduktasen A-Ox + B → A + B-Ox
Transferasen A-Rest+ B → A + B-Rest
Hydrolasen AB + H2O → A-H + B-OH
Lyasen AB → A + B
Isomerasen A → B
Ligasen A + B → A-B (ATP → ADP+P)
α-1,4-glykosidische Bindung
Glucose-Einheiten
Glycogenin
α-1,6-glykosidische Bindung
10.000 Moleküle
Glycogen(granulum)
Glycogen-Synthase*
UDP-Glucose
UDP-Galactose
Aktive Glycogen-Phosphorylase*
Glucose-1-Phosphat 100.000 Moleküle
Galactose-1-Phosphat
Glucose-6-phosphatase* (im glatten ER)
Glucose-6-Phosphat
Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase*
Pentose-phosphatweg
Ribose-5-Phosphat
Hexokinase*
Lactose Mannose Saccarose
Fructose-6-Phosphat
Phospho-fructokinase 1*
Fructose 1-,6-Bis-phosphatase
Fructose-1,6-Phosphat
PRPP-Synthase
Dihydroxy-acetonphosphat
Glycerin-3-phosphat
Glycerinaldehyd-3-phosphat (2x)
1,3-Bisphosphoglycerat (2x)
3-Phosphoglycerat (2x)
2-Phosphoglycerat (2x)
Phosphoenolpyruvat (2x)
PEP-Carboxy-kinase*
Oxalacetat
Pyruvat-Kinase*
Pyruvat-Carboxylase* (im Mito-chondrium)
Pyruvat (2x)
Lactat-Dehydrogenase*
Lactat
Glykolyse
Gluconeogenese
Bilanz Abbau eine Glucose
4x ATP à 1 ATP
2x NADH+ à 5 ATP
2x Acetyl-CoA à 10 ATP
34 ATP
Glucoseteilung - 2 ATP
32 ATP
Harnstoff (Wichtigste Eleminationsform von Stickstoff)
Citrullin
Argininosuccinat
Arginin
Ornithin
Harnstoff-zyklus
Malat-Aspartat Shuttle
Malat-Dehydrogenase
Aspartat-Amino-Transferase (AST oder GOT)
Zellkern
Vergrößerung 400.000x 1cm=25nm
Spleißen und Regulation von: - Genexpression - Zellzyklus - Zelltod
Weitere RNA Typen - snoRNA - miRNA - snRNA - siRNA - ...
t(ransfer) RNA
m(essenger) RNA
alternatives Spleißen Proteinvarianten
Muskel
Knochen
Gehirn
Modifikationen
Schutz vor Abbau
5'- Kappe
3' Poly-A-Schwanz
Spleißen
Exon
Intron
enzymatisch aktive RNA
Spleißosom aus snRNA
Peptidyl-tRNA Bindungsstelle
Exit = Austritts-stelle
Aminoacyl-tRNA Bindungsstelle
Große Untereinheit (60S)
Kleine Untereinheit (40S)
große Ribonucleoproteineinheit
Modifikation
Prozessierung
ribosomale Proteine
snoRNA
Proteine
5S RNA
45s-RNA
r(ibosomale) RNA
Nucleolus
Proteinbindung an DNA über α-Helices (Leucin-Zipper-Motiv)
Hormon bindet an regulatorische Domäne
DNA-Doppelhelix
ca. 2 nm
Guanin Cytosin Adenin Thymin
große Furche
kleine Furche
Drehsinn der Helix: rechts
Basen / Windung: 10
Anstieg / Windung: 3,4nm
Genomgröße: 3,2 Milliarden Basen
Proteincodierende Gene: ca. 21.000
Zucker-Phosphat Rückgrat
Nucleosomen
nicht transkribierbar stark verdichtete DNA = Heterochromatin
30nm
transkribierbar aufgelockerte DNA = Euchromatin
Histon-Oktamer
Faltung des Chromosoms im Nucleus
ca. 5 Megabasen
Chromosom
q-Arm
p-Arm
Centromer
Telomere
Transkription
Transkriptions-blase
60 Nucleotide Sekunde
Transkribierte RNA
Insb. Chemo-therapeutika
DNA Läsionen
Einzelstrang-bruch durch Basenverlust
Basenveränderungen (bspw. Depurinierung, Depyrimidierung)
Doppelstrang Bruch
DNA-Vernetzung
Startkomplex
Mediator
Chromatin-Remodelling-Komplex
Histon-modifizierende Enzyme
Startsequenz (TATA-Box)
Rna-Polymerase
DNA-Vorlage
Trennung der DNA Stränge
RNA Polymerase
RNA-Strang
Nucleotide werden an das 3´ Ende der RNA angefügt
Reparatur von Fehlpaarungen (0-30 Mutationen/Replikation)
Erkennen der Fehlpaarung durch Reparatur-system
Großzügiges Ausschneiden durch Exonuclease
Auffüllen der Lücke durch Polymerase α
Verbinden der Stränge durch Ligase
Replikation
Replikationsursprung (ori)
Replikationsgabel
SSB-Proteine zur Stabilisierung der getrennten Einzelstränge
DNA-Polymerase ε
DNA Verlängerung von 5' nach 3'; 50-100 Nucleotide/Sekunde
Okazaki-Fragmente (100-200 Nuclotide)
Entfernen des RNA-Primer durch Nucleasen
Auffüllen der entstanden Lücke
Ligation der unverknüpften Basen
Lösen der Verdrehungen und Torsionskräfte durch induzierten Einzelstrangbruch mit anschließender Ligation
Trennen der DNA-Stränge
RNA-Primer mit Uracil
Topoisomerase
Helicase
DNA-Polymerase α
DNA-Polymerase δ
Nucleasen
DNA-Ligase 1
Pyrimidine
Purine
Nucleotid Synthese
Glutamin + HCO3-
CAD-Enzym*
Carbamoylphosphat
Dihydroorotat
Orotat
OMP
UMP Uridinmonophosphat
Phophoribosyl-Pyrophosphat (PRPP)
5-Phosphoribosylamin
IMP Inosinmonophosphat
HGPRT
Salvage Pathway
UTP Uridintriphosphat
CTP Cytosintriphosphat
Für RNA
GTP Guanosintriphosphat
ATP Adenosintriphosphat
Ribonucleotid-Reduktase
dTTP desoxy-Thymidintriphosphat
dCTP desoxy-CTP
Für DNA
dGTP desoxy-GTP
dATP desoxy-ATP
Abbau
Cytosin
Guanin
Adenosin
Thymin
Uracil
Xanthin
Hypoxanthin
beta-Aminoisobutyrat
beta-Alanin
Harnsäure
Zell-Zell-kontakte
Vergrößerung 200.000x 1cm=50nm
Spontane Teilchenbewegung
Diffusionsbarriere
Claudin
Occludin
Tight-Junctions
Gap-Junctions Stoffaustausch zwischen Zellen
Intermediärfilamente
Desmosomen Haftkontakte zur Befestigung der Zellen aneinander
Cadherine
Adhärens-Kontakte Haftkontakte zur Befestigung der Zellen aneinander
Aktinfilamente
Flexibler Aktin Auf- und Abbau
Zell-Matrix-Kontakte
Vergrößerung 250.000x 1cm=40nm
Kollagenfibrille
50 nm
Kollagenmolekül
Kollagen-tripelhelix
1.5 nm
Basal-membran
Aktin-filamente
Integrin Alpha + Beta Einheit
Laminin
Kollagen
Proteoglycane
Hyaluron-Molekül
Aggrecan
Verknüpfungsprotein
Chondroitin-sulfate und andere Zucker
Gestreckt
Entspannt
Kreuz-verbindung
elastische Fasern
einzelnes Elastin-molekül
glattes ER
(endoplasmatisches Retikulum)
Vergrößerung 200.000x 1cm=50nm
Phase-1-Reaktion
Cytochrom-P-450 Oxigenasen
Dehydrogenasen & Peroxidasen
Toxische Substanz
-SH / -OH / -NH
Anhängen einer funktionellen Gruppe
Phase-2-Reaktion
Glucuronsäure / Schwefelsäure / Acetyl-CoA Aminosäuren / Methylgruppen
wasserlöslicher Rest
Konjugation mit wasserlöslichem Rest
Ausscheidung über Niere und Galle
Biotrans-formation
Ca2+-Homöostase
Calcium-Speicher
SERCA
Ryanoidin-Rezeptor
IP3
[Calcium]
Proliferation/ Fertilisation
Regulation
Exozytose
Transkription
Kontraktion
Eicosanoid-Synthese
Phospho-lipase A2
Prostaglandin-Synthase
Cyclo-oxygenase
Hydro-peroxidase
Arachidonsäure
Lipooxy-genase
Leukotriene
PGG2
PGH2
Prostaglandine
Thromboxan
Prostacycline
Östrogene
Aromatase
Androgene
Glucocorticoide (Cortisol)
Mineralcorticoide (Aldosteron)
Progesteron
Pregnenolon
Vitamin D3
Gallensäuren
Oxidation, Hydrierung, Konjugation
Cholesterin
Lanosterin
Squalen
Dolichol
Ubichinon
Ceramid
Cholesterin-derivate
Synthese von Membranlipiden
Flippase
Glycerophospholipide
CMP
Serin / Inositol / Cholin
CDP-Diacylglycerin
Sphingosin
Sphinganin
Verlängerung von Fettsäuren
bspw. zu Stearinsäure (C18)
bspw. Ölsäure (C18 Δ9)
Synthese ungesättigter Fettsäuren
Fetttröpfchen
TAG-Lipase*
Triacylglycerin
Glycerin
Fettsäuren
Diacylglycerin
Phosphatidat
Lysophosphatidat
Acyl-transferase
Glycerin-3-Phosphat
Acyl-CoA (Palmityl-CoA)
Peroxisom
Katalase
Substrat-H2
H2O2
H2O + O2
Farnesyl-PP
Geranyl-PP
Isopentenyl-PP
Mevalonat
HMG-CoA-Reduktase*
HMG-CoA
Acetoacetyl-CoA
Malonyl-CoA
Acetyl-CoA-Carboxylase*
Fettsäure-Synthase
wiederholt
einmalig
Fettsäure-synthese
Fettsäure-Shuttle (Carnitin-Shuttle)
Acyl-Carnitin
Carnitin
Besonderheit bei ungesättigten Fettsäuren
normal weiter
β-Oxidation
8x Acetyl CoA
Bilanz Abbau C16 Fettsäure
8x Acetyl CoA à 10 ATP
7x FADH2 à 1,5 ATP
7x NADH+ à 2,5 ATP
108 ATP
Transport - 2 ATP
106 ATP
Mitochondrium
Vergrößerung 300.000x 1cm=33nm
Mitochondriale DNA
ringförmig; ca. 16.500 Basenpaare codieren 37 Gene (der Großteil mitochondrialer Proteine wird im Cytosol produziert)
tRNA
rRNA
Kontrollregion
Protein-Gene: NADH-Dehydrogenase Cytochrom-c-Oxidase ATP-Synthase
Replikation: DNA-Polymerase γ
ATP-Transport
Cytosol
Intermembran-raum
1 ATP pro 3H+
Mitochondriale Matrix pH ~8
Wärme
UCP
pH ~7 Intermembranraum
Atmungskette
Cyt. c
Trans-aminierung
Aminosäure + α-Ketoglutarat
Pyridoxal-phosphat
Pyridoxamin-phosphat
Transaminase
AS-Rest α-Ketosäure + Glutamat
Carbamoyl-phosphat
Citratzyklus
Succinyl-CoA
Succinyl-CoA-Synthetase
Succinat
Succinat-Dehydrogenase
Fumarat
Fumarat-Hydratase
Malat
Malat-Dehydrogenase
Oxalacetat
Citrat-Synthase*
Citrat
Aconitase
Isocitrat
Isocitrat-Dehydrogenase*
α-Ketoglutarat
α-Ketoglutarat-Dehydrogenase*
Bilanz Abbau ein Acetyl-CoA
1x GTP à 1 ATP
3x NADH+H+ à 2,5 ATP
1x FADH2 à 1,5 ATP
10 ATP
Pyruvat-Dehydrogenase*
Acetyl-CoA
Ketonkörper
Acetoacetyl CoA
β-HMG-CoA
Acetoacetat
Aceton
β-Hydroxybutyrat
Citrat-Shuttle
Fusion und Teilung
Mitose
Prophase Prometaphase Metaphase Anaphase Telophase Cytokinese
Chromosomensatz
Anzahl der Genkopien
Interphase
Zellzyklus
DNA Schäden? DNA Replikation erfolgreich? Gute Umweltfaktoren?
Alle Chromosomen mit Spindel verbunden?
Gute Umweltfaktoren? DNA Schäden?
G2 Phase Vorbereitung Zellteilung, u.a. Synthese zellteilungs-spezifischer Proteine
S Phase Verdopplung der DNA (Replikation), Produktion der Histone und Regulatorproteine
G1 Phase RNA & Proteinsynthese, keine DNA Synthese
G0 Phase Arbeitszustand / Ruhezustand der Zelle
Meiose
Meiose I Paarung und Trennung homologer Chromosomen diploider Chromosomensatz
Meiose II Trennung der Schwester-Chromatiden haploider Chromosomensatz
Fertilisation Verschmelzung von weiblicher und männlicher Keimzelle (Mitochondrien nur von weiblicher Keimzelle)
Zelltod
Phagozytose
Fragmentierung
Schrumpfung
Apoptose geordneter Zelltod induziert durch externe oder interne Signale
Phagozyt
Zellfragmente werden von Fresszellen auf-genommen
Membranschädigung & Entzündung
Schwellung
Nekrose
pathologischer Zelltod induziert durch Noxen und physikalische Schäden wie Hitze oder O2-Mangel
Entartung
Metastasen-bildung
3. Mutationen: Durchbruch durch Basalmembran; zahlreiche Neumutationen
2. Mutationen: Beschädigte DNA Reperatur
1. Mutation Beschleunigte Zellteilung
gesunde Zelle im Zellverband auf Basalmembran
Bösartige Zellproliferation Streuung in Nachbargewebe =maligner Tumor
gutartige Zellproliferation Basalmembran intakt =benigner Tumor
Gründe für Mutationen: Erbliche Veranlagung; Ernährung; Toxische Substanzen; Strahlung / Sonnenlicht; Infektionen; körperliche Inaktivität
Aminosäuren
NH2-C-COOH variabler Rest
essentiell (kann nicht selbst synthetisiert werden)
Glycin - Kollagen-synthese (Gly-x-x-Gly)
Alanin - Stickstoff transport im Blut - häufigste proteinogene AS
Valin
Leucin
Isoleucin
Phenylalanin - Krankheit: Phenylketonurie
Tyrosin - Grundlage der Aminhormone - Tyrosinkinase-rezeptor
Trypthophan - Serotonin-synthese - NAD+ Synthese
Methionin - Start AS bei Translation - Methylgruppen-spender
Prolin - Bildet keine Wasserstoff-brücken aus (Helixbrecher) - sehr häufig in Kollagen
Cystein - Ausbildung von Disulfidbrücken - Bestandteil von CoA
Serin - Serin-Threonin Rezeptor - Dient der Phosphorilierung und Glycosilierung von Proteinen
Threonin - Serin-Threonin Rezeptor - Dient der Phosphorilierung und Glycosilierung von Proteinen
Glutamin - NH3-Gruppen Donor - Ausscheidung von H+ über Niere - hohe Blutkonzentration
Asparagin - NH3-Gruppen Donor - Glycosilierung (N-Glyco-sidische Bindungen)
Aspartat vielfältig eingebundene AS: - Mitochondrien Shuttle, - Nucleotid-synthese - ...
Glutamat vielfältig eingebundene AS: - Trans-aminierung - Harnstoff-zyklus - ...
Arginin - Harnstoff-synthese - Kreatinin-synthese - NO-Synthese
Lysin - Ort der Ubiquitinierung
Histidin - Bindung von Metallionen (Häm!) - Histamin-syntehse - Puffert physiolog. pH
Zucker
Glucose
Haworth-Projektion
Sessel Projektion
Fischer Projektion
Summen-formel
Mannose Fructose Galactose
Saccharose
Lactose
Maltose
Cellulose
α,β-1,2 Bindung
β-1,4 Bindung
α-1,4 Bindung
Nucleoside/Nucleotide
Phosphatreste
Base
Ribose
Nucleoside
Monophosphat
Diphosphat
Triphosphat
Nucleotide
Fettsäuren
Palmitinsäure 16:0 — wichtigstes Reaktions-produkt der Fettsäuresynthase
Stearinsäure 18:0 — Vorkommen in fast allen tierischen und pflanzlichen Fetten
Ölsäure 18:1 Δ9 — häufigste Fettsäure in menschl. Fettzellen
Linolsäure 18:2 Δ9,12 — essentiell
Linolensäure 18:3 Δ9,12,15 — = Omega-3 Fettsäure essentiell
Arachidonsäure 20:4 Δ5,8,11,14 — Grundlage für Eicosanoide
Isoprenderivate
Steroide - Cholesterin - D-Vitamine - Steroid-hormone - Gallensäuren
Terpene - A-Vitamine - E-Vitamine - K-Vitamine (Phylochinone) - Dolichol
Speicherlipide
Triacylglycerine
Fette, Öle
Membranlipide
Phospholipide
Glycerophospholipide
Spingophospholipide
Glykolipide
Sphingoglykollipide
Cholesterin
Alkohol— PO4
Cholin — PO4
Mono- oder Oligosaccharid
Glycerin
Sphingosin
Fettsäure
Konstanten
Dalton 1,661 x 10⁻²⁴g
Avogadrozahl 6,022 x 10²³/mol
Gaskonstante 8,315J/mol*K
Umrechnungsfaktoren
Längen 1m = 10²cm = 10³mm = 10⁶ µm = 10⁹nm =10¹⁰Å
Masse 1kg = 10³g =10⁶mg = 10⁹ µg = 10¹²ng
Temperatur K = °C + 273 °C=5/9(°F-32)
Energie 1J = 0,239 cal 1cal = 4,184J
Druck 1mmHg = 1,333 x 10²Pa = 1,32 x 10⁻³atm
Chemische Gruppen
Hydroxyl R-OH
Carbonyl (Aldehyd) R-C-H
Carbonyl (Keton) R-C-R
Carboxyl R-C-OH
Amino R-NH2
Thiol (Sulfhydryl) R-SH
Enzyme
Schlüsselenzyme*
aufbauend
abbauend
umbauend
Transport
Zwischenschritte
MeCell
die menschliche Zelle