



© 2005 Dr. med. habil. Stephan Gromer
Biochemiezentrum der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 504
D-69120 Heidelberg
Stephan@Gromer-Online.de · <http://www.gromer-online.de>



**Namensnennung – Nicht kommerziell – Weitergabe unter gleichen Bedingungen
2.0 Deutschland**

Sie dürfen:

- den Inhalt vervielfältigen, verbreiten und öffentlich aufführen
- Bearbeitungen anfertigen

Zu den folgenden Bedingungen:



Namensnennung.

Sie müssen den Namen des Autors/Rechtsinhabers nennen.



Keine kommerzielle Nutzung.

Dieser Inhalt darf nicht für kommerzielle Zwecke verwendet werden.



Weitergabe unter gleichen Bedingungen.

Wenn Sie diesen Inhalt bearbeiten oder in anderer Weise umgestalten, verändern oder als Grundlage für einen anderen Inhalt verwenden, dann dürfen Sie den neu entstandenen Inhalt nur unter Verwendung identischer Lizenzbedingungen weitergeben.

- Im Falle einer Verbreitung müssen Sie anderen die Lizenzbedingungen, unter die dieser Inhalt fällt, mitteilen.
- Jede dieser Bedingungen kann nach schriftlicher Einwilligung des Rechtsinhabers aufgehoben werden.

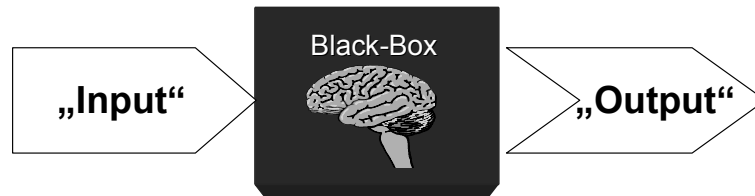
Die gesetzlichen Schranken des Urheberrechts bleiben hiervon unberührt.

Eine Zusammenfassung des Lizenzvertrages in allgemeinverständlicher Sprache finden Sie hier:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.0/de/legalcode>

Gehirn und Biochemie

- Die **systematische Erforschung des Gehirns** begann erst Ende des 1900
- Die **Untersuchung des Gehirns war (und ist) methodisch schwierig:**
 - Verschiedenste, z.T. sehr komplexe Zelltypen auf engstem Raum
 - Funktionelle und anatomische Interaktionen zwischen Zelltypen lassen sich nur schwer *in vitro* abbilden
 - Morphologische Untersuchungen am Lebenden schwierig
 - Histologische Untersuchungen sind am Lebenden (i.B. Menschen) schwierig
 - Mikroanalytik zum Substanznachweiß aufwendig und anspruchsvoll
 - Viele Vorgänge im Gehirn erfolgen extrem rasch – andere sehr langsam
- Die **Hirnforschung ist gerade erst den Kinderschuhen entwachsen**
 - Im Metabolismus des Gehirns sind viele Fragen im Detail noch ungeklärt da insbesondere ausreichend „menschliche“ Tiermodelle fehlen



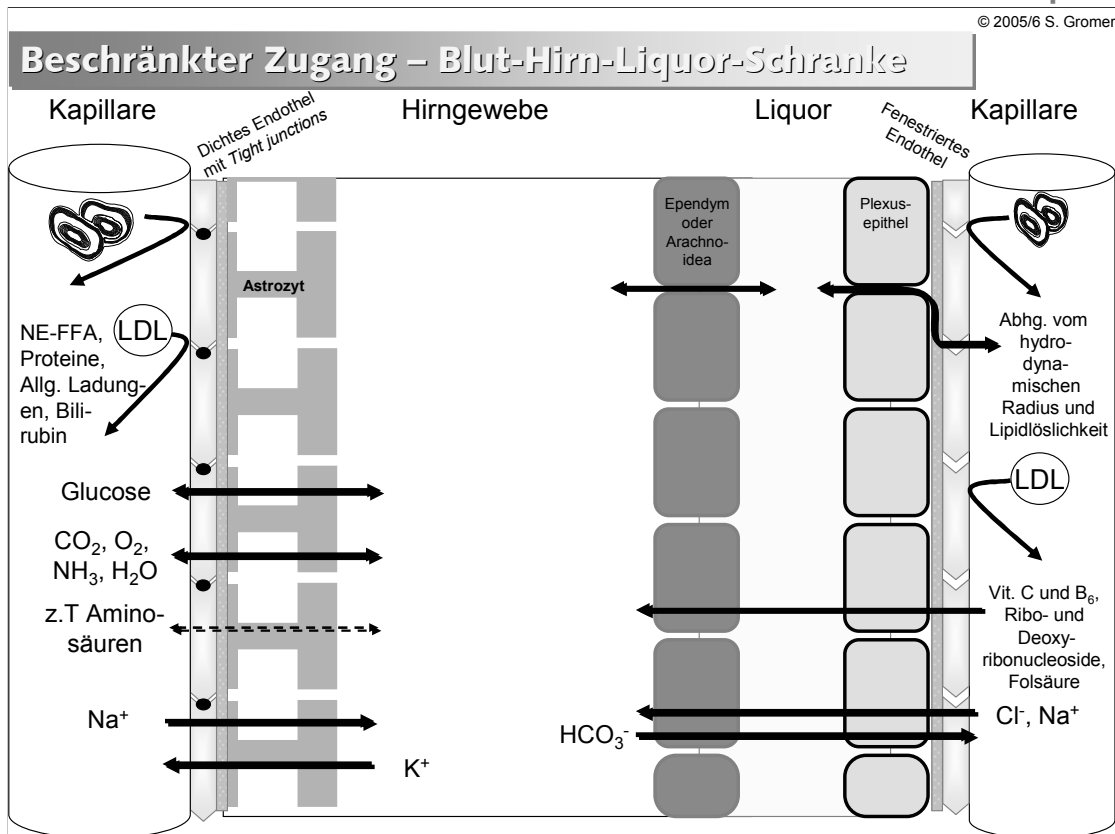
Lange Zeit war die Untersuchung des Gehirns wissenschaftlich vernachlässigt worden. Gründe hierfür waren insbesondere religiöser und philosophischer Natur. Erst Ende 1900 begann man mit systematischer Forschung. Damit verbunden sind u.a. die Namen der Physiologen Bernard, Setschenow und Pawlow aber auch des Biochemiker Thudichum.

Die Untersuchung selbst liefert jedoch zusätzliche Probleme. Durch den knöchernen Schädel war es lange Zeit nicht möglich Untersuchungen am Lebenden durchzuführen. So sind Technologien wie das Computertomogramm (1972) und die Kernspintomographie erst knapp 30 Jahre alt. Zudem liefern sie „nur“ morphologische Informationen. Orientierende funktionelle Analyse erlaubte erstmals das EEG (1929), dessen Interpretation jedoch ohne die Befunde der modernen Neurophysiologie problematisch blieb. Das modernere PET erlaubt metabolische Analysen am Lebenden, ist jedoch in seiner räumlichen Zuordnung problematisch.

Zudem ist die Mikromorphologie des Nervensystems extrem komplex. Im Schnitt hat jedes Neuron mit 10^4 anderen Zellen direkten Kontakt (Rekordhalter sind die Purkinjezellen mit 270.000).

Zur Geschichte der Hirnbildgebung:

http://en.wikipedia.org/wiki/History_of_brain_imaging



Zur Blut-Hirn-Schranke siehe auch:

http://www.lrz-muenchen.de/~jmd/seminar_woche_4.htm

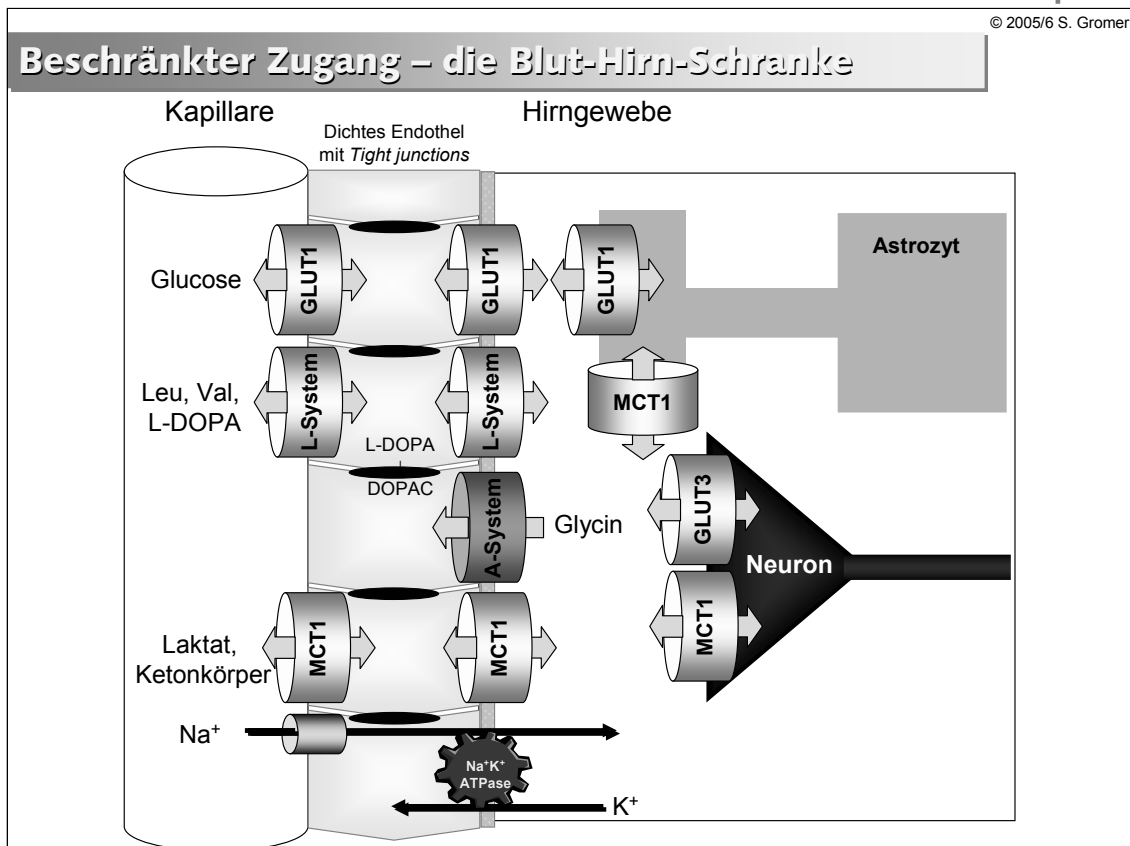
<http://www.armagen.com/about-bbb.php>

Mittels gut gewebeängiger intravital-Farbstoffe lassen sich fast alle Gewebe gut färben. Lediglich das Gehirn wird hierbei weitestgehend ausgespart. Ursache ist die sog. Blut-Hirnschranke (etwa 20 m²), deren morphologisches Korrelat das durch *Tight-Junctions* abgedichtete Endothel darstellt (Früher glaubte man, dass die Astrozyten diese Funktion ausfüllen würden. Diese sind jedoch weit weniger „dicht“ als das Endothel. Allerdings stimulieren die Astrozyten die Endothelzellen zur Ausbildung der Blut-Hirn-Schranke). Diese lässt nur sehr wenige Substanzen passieren. Relativ frei bewegen können sich die Gase CO₂, O₂, NH₃ (nicht aber NH₄⁺!) und Wasser. Fast alle geladenen Moleküle und auch die meisten apolaren Substanzen können nur durch Transporter die Blut-Hirnschranke überwinden.

In einigen Bereichen des Gehirns ist die Grenze zum Blut weniger dicht: Im Bereich des Plexusepithels und den circumventrikulären Organen (Hormonaustausch + Chemorezeptoren). Diese machen jedoch nur etwa 1%o der Hirnoberfläche aus. Dort insbesondere im Bereich des Plexusepithels findet sich ein fenestriertes Endothel, das auch größere Moleküle (z.T. sogar Viren) passieren lässt. Einige Substanzen (Vitamine, Nucleinsäuren etc.) werden hier sogar aktiv aufgenommen und in den Liquor abgegeben. Zwischen dem Liquor und dem Hirngewebe gibt es ebenfalls eine gewisse Barriere (Ependym oder Arachnoidea), die jedoch nur eine geringe Filterfunktion hat.

Ziel dieser Trennung des Gehirngewebes vom Restorganismus ist eine sehr viel engere Regulation des lokalen Milieus. Elektrolytveränderungen und Schwankungen von Aminosäurekonzentrationen (Neurotransmitter!) hätten hier unangenehme Folgen. Durch den sehr geringen Proteingehalt ist leider auch die pH-Pufferfunktion vermindert. Der Liquor bewirkt zudem das das Nettogewicht des Gehirns durch das Liquorbad auf Netto etwa 50 g gesenkt wird und puffert zudem Stöße. Bei einer Liquorpunktion (bitte unterhalb von L_{3/4}) kommt es daher typischerweise etwas zu Kopfschmerzen, weil der fehlende Liquor zu einem vermehrten „Zug“ an Hirnstrukturen und damit der schmerzempfindlichen Hirnhaut führt. Dies lässt sich durch Injektion von isotoner Kochsalzlösung etwas reduzieren. Anm.: Liquorproduktion etwa 0,3-0,4 ml/min, d.h. pro Tag ca. 500 ml d.h. bei 150 ml Liquorvolumen etwa 3 mal täglicher Austausch.

Anm. NE-FFA = nichtessentielle freie Fettsäuren



Die Blut-Hirnschranke wird selektiv für einige Stoffe geöffnet. **Glucose** z.B. gelangt über GLUT1 recht gut ins ZNS. Normalerweise entspricht die **Liquorglucose 60% des Blutglucosespiegels** (Astrozyten nehmen Glucose ebenfalls über GLUT1 auf, wohingegen die Neuronen GLUT3 verwenden (Oligodendrozyten GLUT5))

GLUT1 [Glucose-Uniporter, Na-unabhängig, erleichterte Diffusion, luminal und abluminal Membrane] sorgt dafür (Km 5–10 mM), dass des Gehirns ausschließlicher Brennstoff D-Glucose ausreichend zur Verfügung steht. Eine erblich bedingte Minderung der GLUT1-Expression führt zu Glucosemangel im Hirn, Epilepsie und geistige Behinderung.

Auch für Aminosäuren gibt es Transporter. Diese werden jedoch recht selektiv aufgenommen, einige (i.B. Glycin) werden sogar aktiv heraustransportiert. Dies führt dazu dass die Konzentration von Glycin bzw. Glutamat (nicht aber Glutamin!! **Glutamin** wird erleichtert transportiert und hat annähernd Plasmakonzentration) 10-30x niedriger sind als im Plasma. Dies ist insbesondere auch beim Glutamat wichtig, da dies der wichtigste erregende Neurotransmitter im ZNS ist. Dauerstimulation durch Glutamat wirkt neurotoxisch! (Vgl. Chinarestaurant-Syndrom):

L-System Uniporter für neutrale Aminosäuren mit verzweigten oder ringförmigen Seitenketten, z.B. Leucin, Valin (Na-unabhängig, erleichterte Diffusion, luminal und abluminal Membrane) sorgt dafür, daß die für Wachstum und normaler Funktion wichtigen Aminosäuren ausreichend zur Verfügung stehen. Dieser Transporter akzeptiert auch L-DOPA, welches jedoch sofort verstoffwechselt wird. Auch für andere Stoffe existieren ähnliche **metabolische Barrieren**.

Bei Phenylketonurie verursacht die hohe Plasma Phenylalaninkonzentration und seiner Derivate eine kompetitive Hemmung der Aufnahme anderer Aminosäuren und wirbelt so den Hirnstoffwechsel durcheinander.

A-System: Na-abhängiger Cotransporter für Glycin und Aminosäuren mit kurzen, linearen oder polaren Seitenketten, nur abluminal

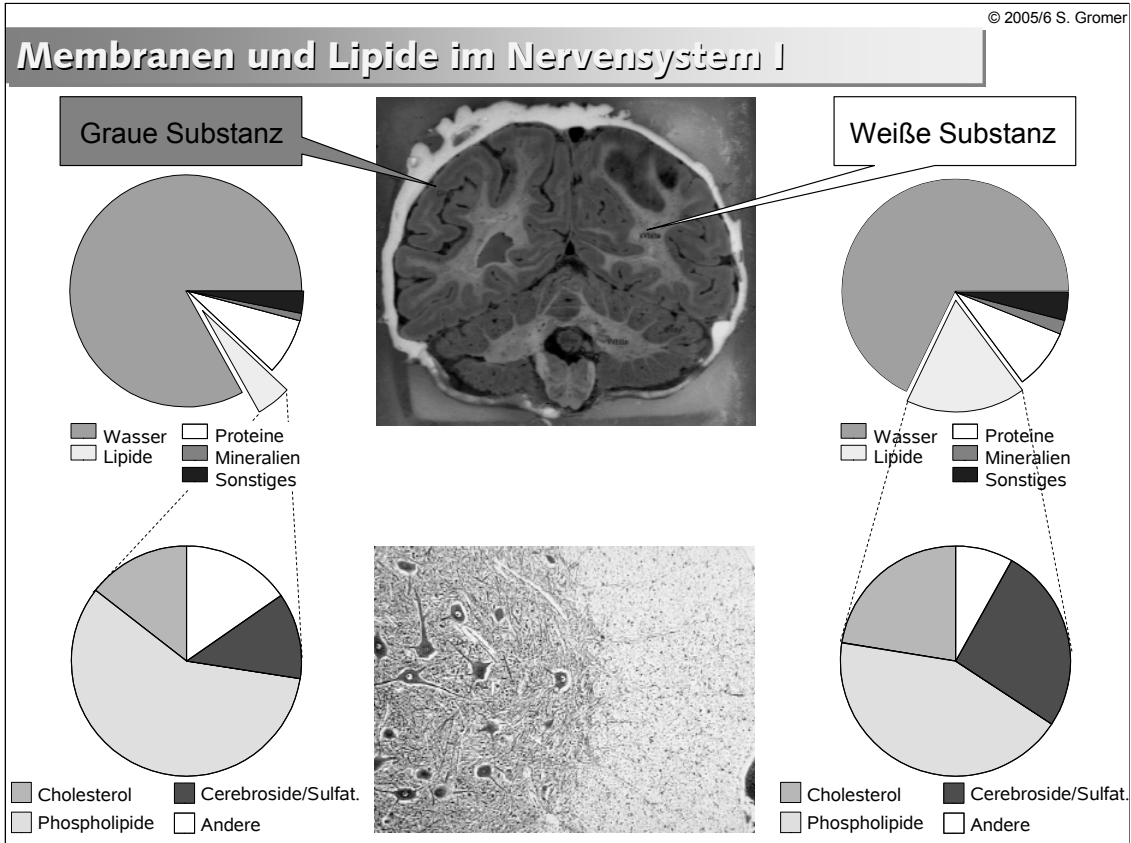
ASC-System Na-abhängiger Cotransporter für Alanin, Serin und Cysteine, nur abluminal. Da die letzten zwei Systeme nur abluminal exprimiert werden, transportieren sie die entsprechenden Aminosäuren aus dem Gehirn.

MDR (Multi-Drug-Resistance Transporter, p-Glycoprotein, luminal exprimiert). Transportiert diverse Substanzen, inkl. Steroidhormone, Antibiotika, Zytostatika usw. ins Kapillarlumen zurück. Transport ist Protonen, Na⁺, Cl⁻ und ATP-abhängig (der Transporter gehört zur Gruppe der ABC-Transporter), aber ob alle diese Eigenschaften in dem einen Molekül vereint sind, oder ob es verschiedene, gekoppelte Transporter sind, ist noch unklar

Na/K-ATPase (abluminal), **luminaler unspezifischer Ionkanal**. Diese halten CSF [K⁺] relativ niedrig und [Na⁺] relativ hoch.

Nichtessentielle Fettsäuren werden vom Gehirn nicht aufgenommen. Es ist noch unklar, wie die Aufnahme der essentiellen Fettsäuren erfolgt. Evtl. werden Lipoproteine internalisiert und nur ihr Inhalt nur z.T. über die Endothelzellmembran weitergereicht.

Schrankenstörungen entstehen z.B. durch Gefäßschädigung über Anoxie oder durch bestimmte Medikamente. Auch einige physikalische Methoden können die Blut-Hirn-Schranke temporär öffnen. Dies ist hilfreich zu wissen, wenn man *per se* nicht hirngängige Medikamente in das Gehirn transportieren möchte.

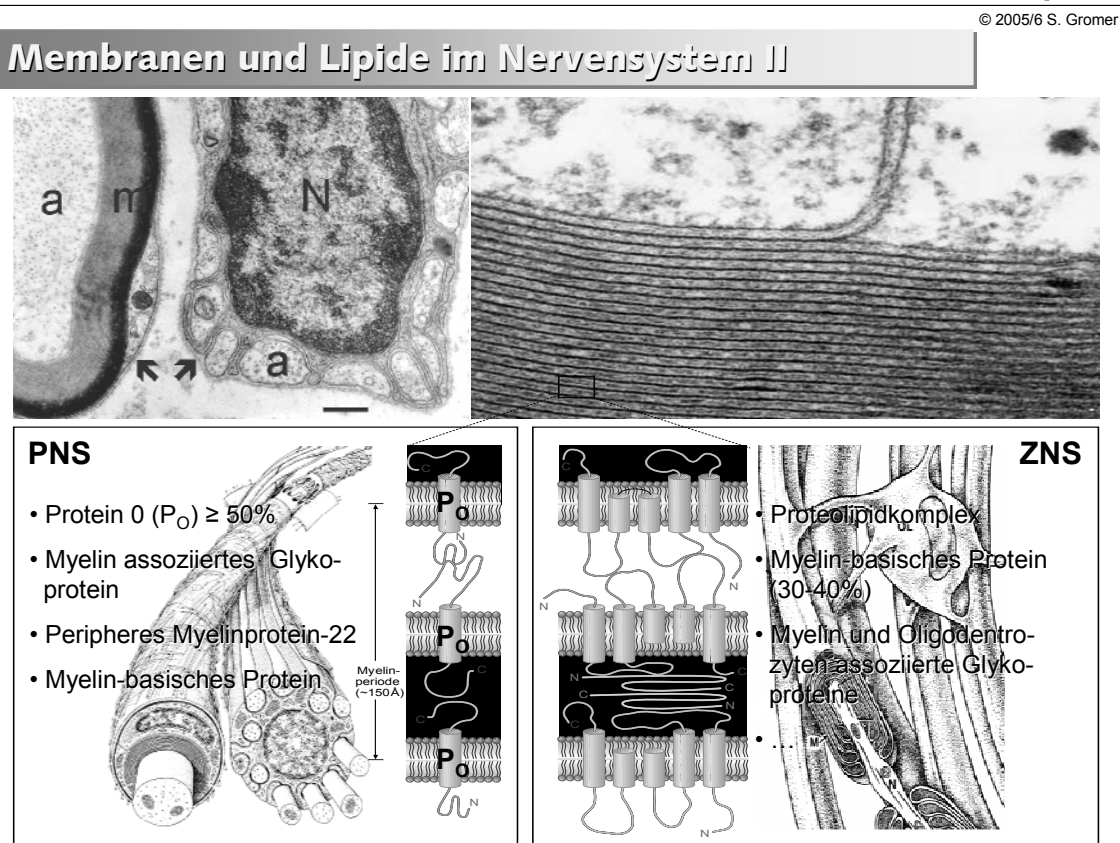


Graue und weiße Substanz unterscheiden sich zunächst einmal in ihrem Wasser und Lipidanteil. Wohl aufgrund der größeren Zellkörper ist der Wassergehalt der grauen Substanz größer. Da die weiße Substanz überwiegend die mehr oder minder myelinisierten Axone enthält ist hier hingegen der (isolierende) Lipidanteil höher.

Auch die Lipidzusammensetzung ist unterschiedlich.

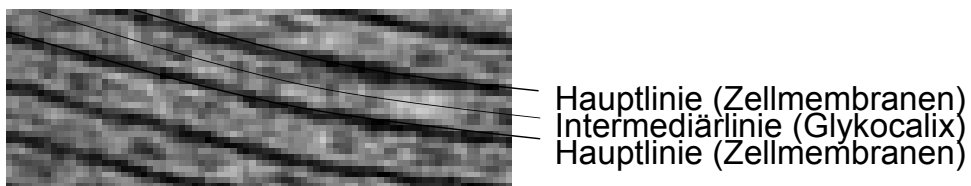
Man beachte jedoch die in jedem Falle hohe Cholesterolkonzentration.

Das Gehirn hat den höchsten Cholesterolgehalt der Organe im Körper! Dieser stammt fast ausschliesslich aus „eigener Produktion“.



Die **Myelinisierung** von Axonen erfolgt im **peripheren Nervensystem (PNS)** durch die **Schwanzzellen**, im **ZNS** hingegen durch die **Oligodendrozyten**. Während eine Schwanzzelle nur 1 Axon umwickelt, sind es beim Oligodendrozyten bis zu 50 Axone.

Beim Wickeln wird Cytosol weitestgehend zwischen den cytosolischen Blättern der Zellmembran herausgepresst. Die dicht zusammenliegenden, cytosolischen Seiten bilden im elektronenmikroskopischen Bild die dickere, sog. Hauptlinie, die Glykokalix zweier benachbarter extrazellulärer Seiten die dünnere Intermediärlinie.



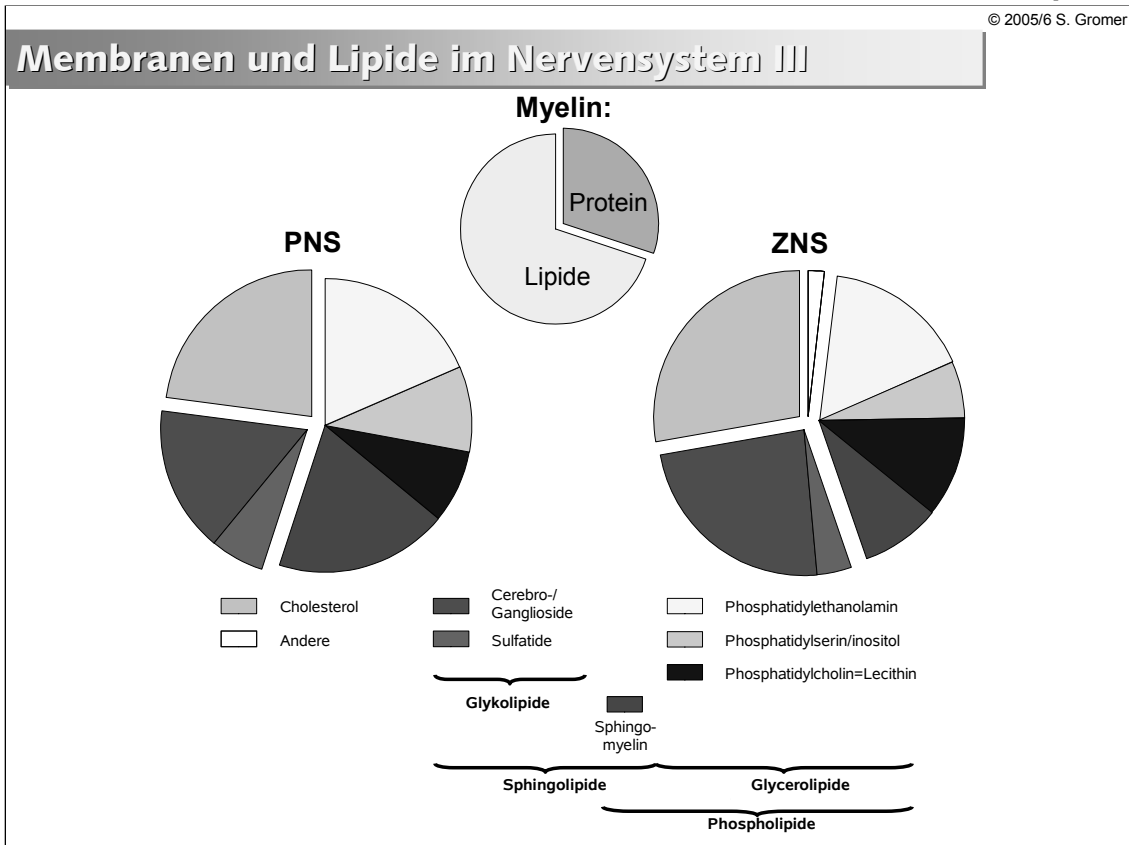
Die Zusammensetzung der Proteine der Myelinscheide unterscheidet sich etwas zwischen ZNS und PNS. Sie dienen z.T. dem Zusammenhalt der Wicklungen und Mutationen dieser Proteine können unterschiedliche neurologische Folgen haben. So führt ein Defekt im Protein O des PNS zur Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT) 1B. Durch die gestörte Myelinisierung kommt es zur Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit und Reflexabschwächung bzw. Verlust. Da die Zellen einem ständigen Auf- und Abbau der Schwannscheiden unterliegen bilden sich zwiebelschalenartige Strukturen. Typisch ist beim Typ 1B eine N. peroneus betonte Atrophie und Muskelschwäche, bei der ein sog. Steppergang und Hohlfuß typische Stigmata sind. Die Sensibilität ist erst relativ spät beeinträchtigt.

Siehe auch:

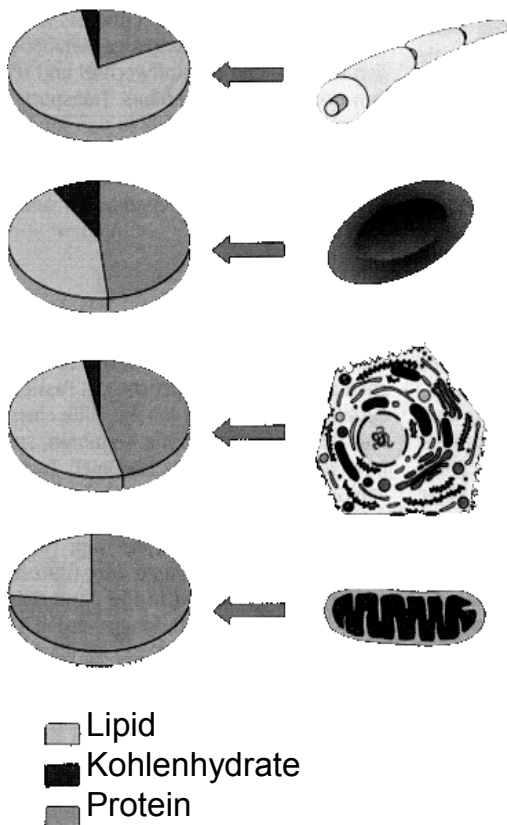
<http://www.emedicine.com/pmr/topic29.htm>

<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/time/hmsn.html>

Das Myelin basische Protein hat wohl eine Bedeutung bei der Multiplen Sklerose (Encephalitis disseminata)



Der Lipidgehalt der Myelinscheide ist extrem hoch. Dies ist Folge seiner Funktion als elektrischer Isolator. Dabei ist der Gehalt an Cholesterol beachtlich (Das Nervensystem hat den höchsten Cholesterol Gehalt aller Organe!). Vergleiche



Myelinscheide

Erythrozyt

Leberzelle

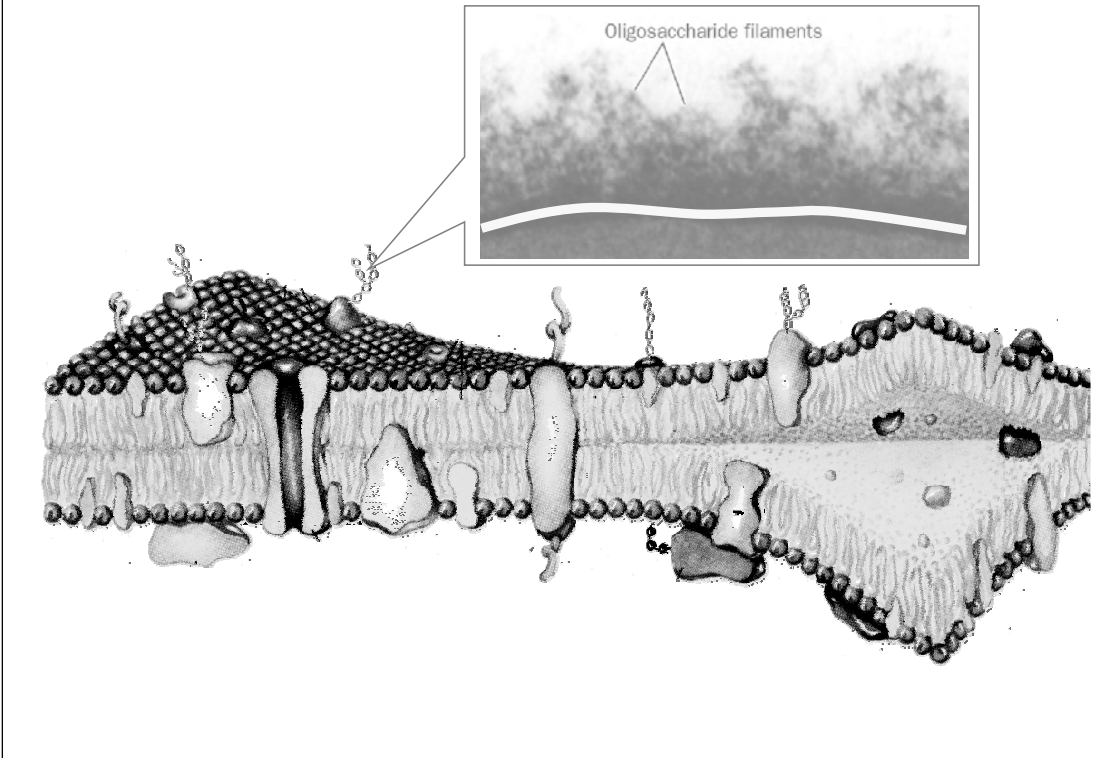
Die innere Mitochondrienmembran besteht aus 70% Protein und nur zu 30% aus Lipiden. Hier ist die Funktion durch die Membranproteine der Atmungskette definiert (Komplexe I,II,IV und ATP-Synthase), die möglichst dicht gepackt sein sollen.

Strukturen:

<http://synapses.mcg.edu/atlas/contents.htm>

Membranen und Lipide im Nervensystem IV

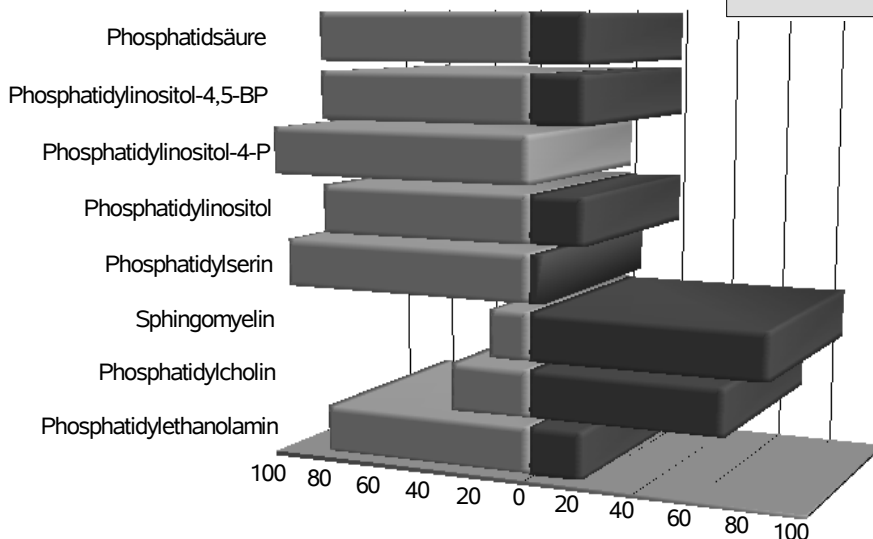
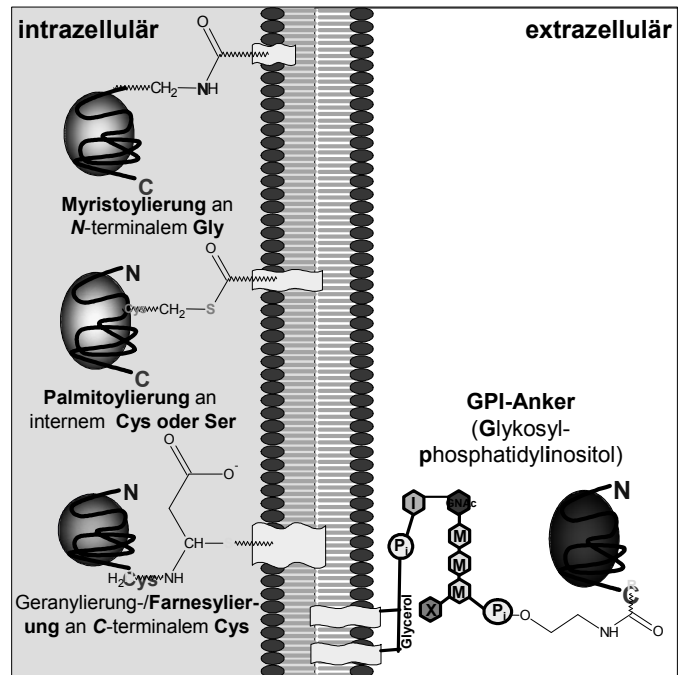
© 2005/6 S. Gromer



Zellmembranen bestehen aus mehr als nur aus Lipiden. Neben den Phospho- und Glykolipiden tummeln sich in ihr Cholesterol und die vielgestaltigsten (oft Glyko-)Proteine. Die große Abbildung zeigt leider die Kohlenhydratreste der Glykoproteine und -Lipide zu klein und zu wenig dicht (Glykocalix). Im Einsatz ist ein Ausschnitt der Oberfläche eines Erythrocyten dargestellt. Hier ist die Glykocalix gut zu erkennen. Der weiße Streifen repräsentiert dabei die Dicke der eigentlichen Plasmamembran.

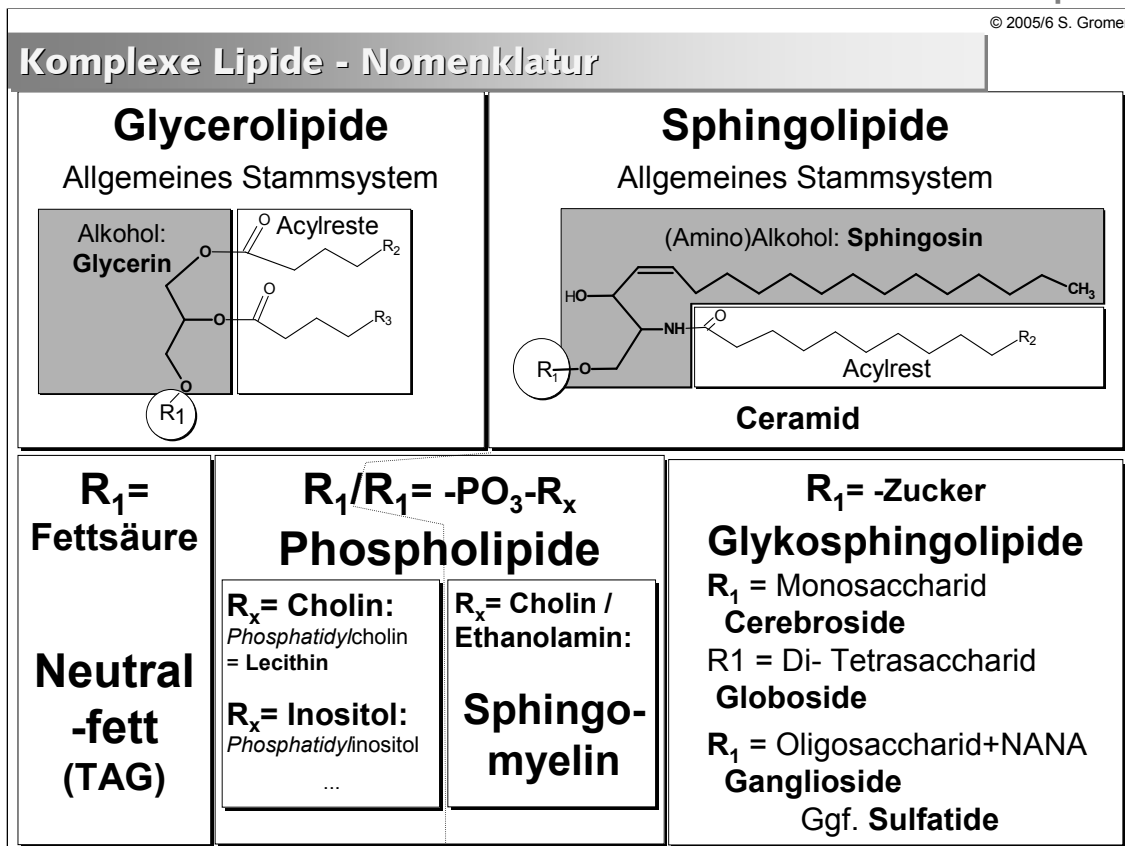
Sofern diese Proteine keine integralen Membranproteine sind, sind sie oft über Lipidanker mit der Membran verbunden:

Intrazellulär lokalisierte Proteine sind dazu entweder an einem **N-terminalen Glycinrest myristoyliert**, an einem **internen Cystein- oder Serinrest palmitoyliert** oder an einem **C-terminalen Cystein geranyl- bzw. farnesyliert**. **Extrazellulär** gelegene Proteine verwenden typischerweise einen **GPI-(=Glykosylphos-**



phatidylinositol) **Anker**. Dabei handelt es sich um verschiedenartig aufgebaute Oligosaccharide, die einen membranständigen Phosphatidylrest mit dem Protein verbinden.

Auch ist die Verteilung der Lipide (li.) auf die Innen- und Außenseite der Membran ebenso wenig willkürlich, wie die Mischungsverhältnisse (hier nicht dargestellt das wichtige Cholesterol, dass mit Phospholipiden zT sog. Lipid rafts („Lipidfloß“) bildet.)



Komplexe Lipide kann man zunächst grob einteilen in die sich vom Glycerin ableitenden **Glycerolipide** und die sich vom **Aminoalkohol Sphingosin** (von Sphinx, weil seine Funktion zunächst so rätselhaft war wie die Sphinx) ableitenden **Sphingolipide**. *Die Struktur des Sphingosins solltest Du wiedererkennen können !!*

Abhängig von den weiteren Substituenten ergeben sich dann Neutralfett (Triacylglycerole (TAG), oft auch chemisch inkorrekt als „Triglyceride“), Phospholipide (**wie zu erkennen gibt es Phospholipide sowohl bei den Glycerolipiden als auch den Sphingolipiden**) und Glykolipide.

Einige der Lipide haben noch historische Namen.

„Kephaline“ = Phosphatidylethanolamin + Phosphatidylserin

Cardiolipin = Diphosphatidylglycerin. (Merken !)

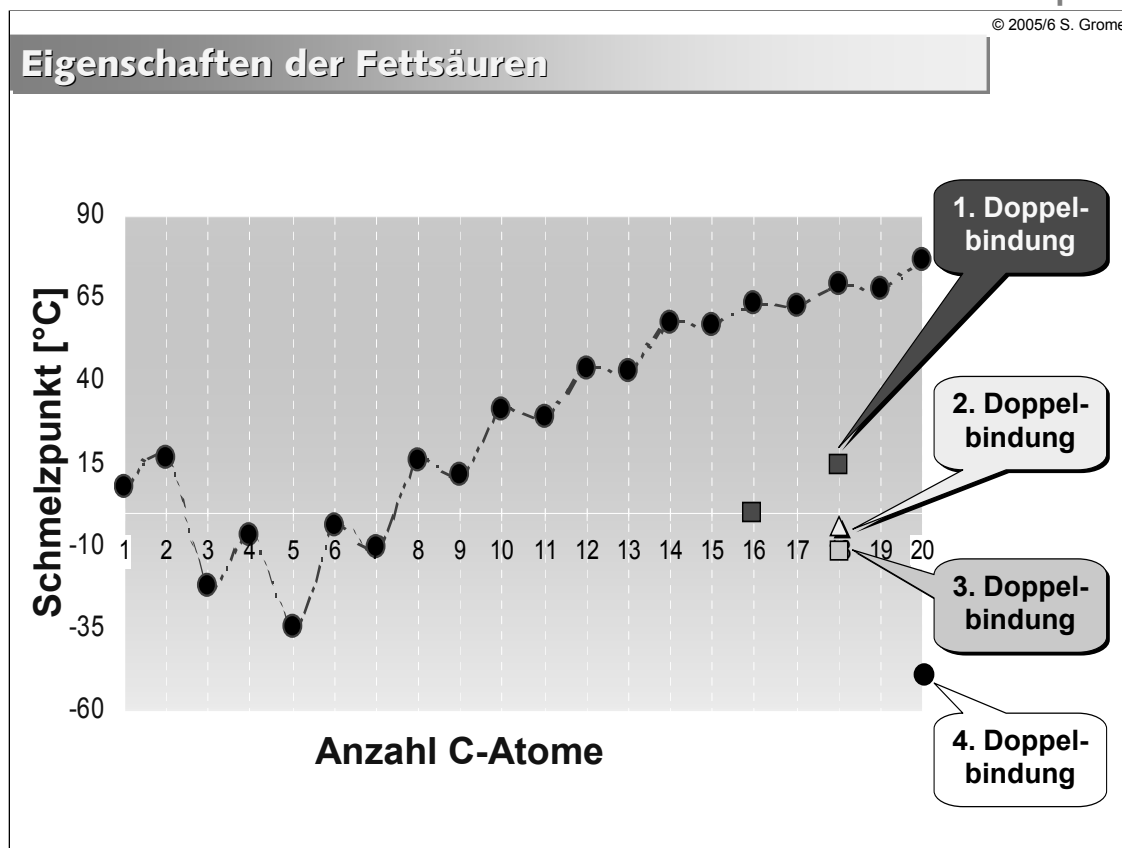
Lecithin = Phosphatidylcholin (Merken !)

Am **C-2 der Glykolipide** ist meist eine **ungesättigte Fettsäure** gebunden (über 20% der FS im ZNS sind ungesättigt). Wird diese durch **Phospholipase A₂** abgespalten, entsteht ein sog. Lysophosphatidat (welches Micellen bilden kann).

Nebenbei sind die **Blutgruppenantigen A, B und 0** überwiegend **Glycosphingolipide** (viele andere Blutgruppenmerkmale (ca. 50 bekannt) sind aber Glykoproteine)

Charakteristisch für **Ganglioside** ist das Vorkommen der Sialinsäure = **N-Acetyl-Neuraminsäure = NANA**

Bei den Glycerolipiden gibt es den Fall, das an C1 anstelle von eine Fettsäure ein ungesättigter Aldehyd gebunden ist. Hier spricht man von den **Plasmalogenen**, wie z.B. der PAF (Platelet activating factor) das bis 10⁻¹¹ M eine Thrombozytenaggregation auslöst. Im ZNS ist ihr Gehalt rel. hoch, die Funktion und zT die Synthese sind jedoch noch nicht im Detail geklärt.

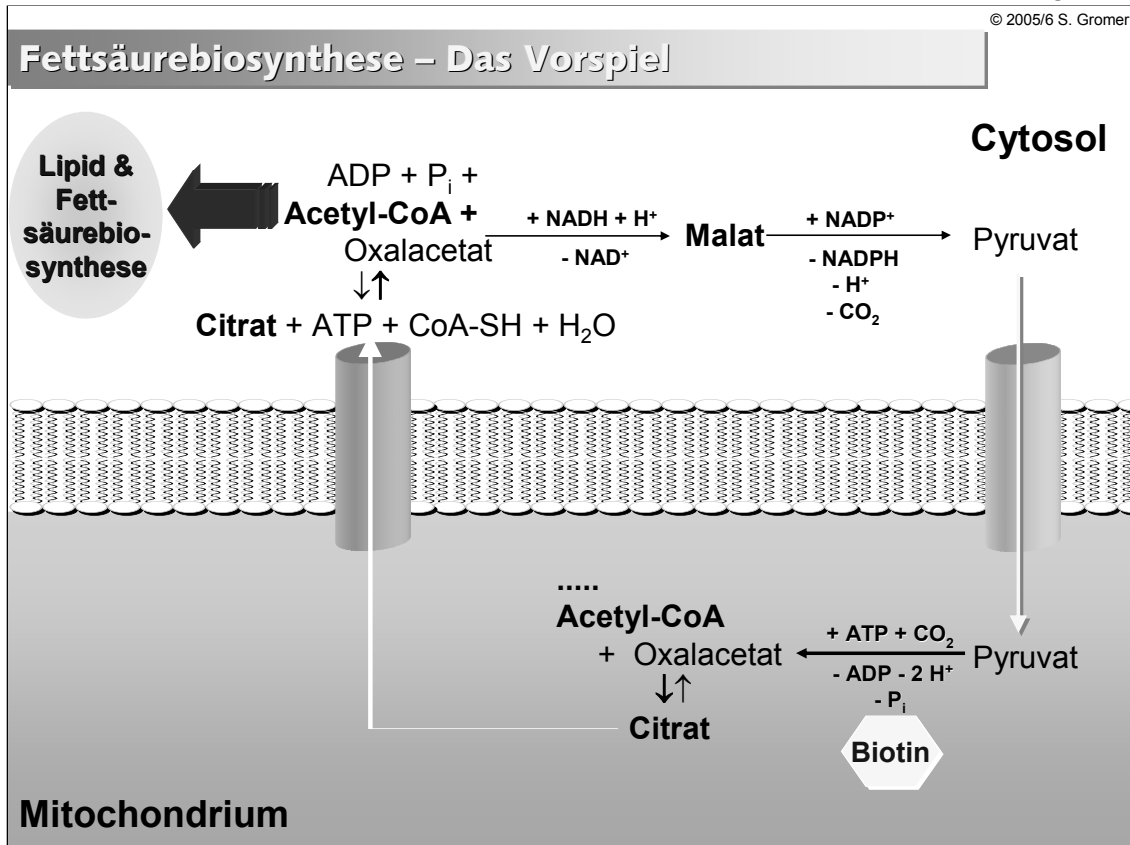


Lässt man die sehr kurzkettigen Fettsäuren wie Ameisen- und Essigsäure außer Acht (bei ihnen überwiegt noch die Carboxylgruppe und die damit verbundenen Wasserstoffbrücken) so erkennt man, dass **mit zunehmender Kettenlänge der Schmelzpunkt der Fettsäuren ansteigt**. Die Ursache ist hierfür ist die zunehmende **van-der-Waals-Wechselwirkung** zwischen den Fettsäuremolekülen, die wiederum mit zunehmendem Molekulargewicht steigt.

(Bei genauer Betrachtung besitzen die ungeradzahigen Fettsäuren jeweils einen etwas niedrigeren Schmelzpunkt als ihr geradzahiger, kürzerer Nachbar. Diesen Effekt beschreibt die **Oszillationsregel**. Die Ursache liegt in einer leicht anderen Struktur der ungeradzahigen Fettsäuren im Kristallgitter. Die ungeradzahigen Fettsäuren spielen in der Natur quantitativ allerdings nur eine geringe Rolle)

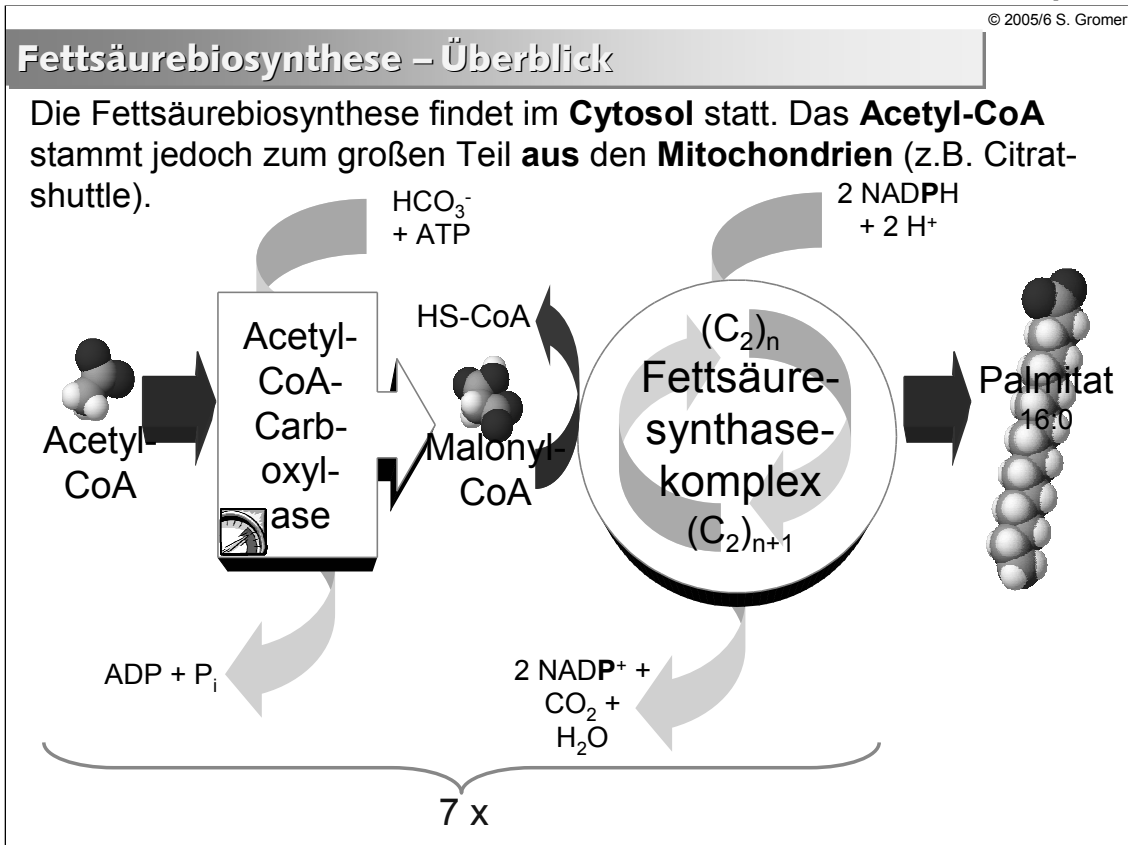
Wichtig ist die Tatsache, dass das **Einführen von cis-Doppelbindungen zu einem Absinken des Schmelzpunktes führt**. Trans-Doppelbindungen hingegen haben nur einen geringen Einfluss auf den Schmelzpunkt, da sie die gestreckte Struktur der Fettsäure praktisch nicht verändern. Die **cis-Doppelbindung** hingegen **führt zu einem Knick** in der Kette, so dass die Ordnung in einem Kristall (was ja dem festen Zustand entspricht) gestört wird und somit weniger Energie benötigt wird um sie völlig aufzuheben (=schmelzen).

Die Doppelbindungen haben je nach Position in der Fettsäure natürlich einen unterschiedlich großen Einfluss auf den Schmelzpunkt. Die dargestellten Werte sind daher nur Beispiele.



Für die Cholesterol- wie für die Fettsäuresynthese wird, wie wir noch sehen werden, Acetyl-CoA benötigt. Dieses wird in den Mitochondrien gebildet. Wie gelangt dieses Acetyl-CoA nun in das **Cytosol**, wo die **Fettsäuresynthese** stattfindet (Hinweis: der Fettsäureabbau = β -Oxidation findet in den Mitochondrien statt: Kompartimentierung)? Für Acetyl-CoA gibt es keinen eigenen Transporter. Es wird daher mit Oxalacetat aus dem Citratcyclus zu Citrat umgesetzt und als Citrat aus den Mitochondrien geschuttled. Im Cytosol wird das Citrat unter Energieverbrauch (ATP-Citrat-Lyase) wieder zu Oxalacetat und Acetyl-CoA umgesetzt. Oxalacetat wird unter NADH-Verbrauch zu Malat umgesetzt, welches dann oxidativ zu Pyruvat decarboxyliert werden kann. Dabei wird **NADPH** gebildet. Das Pyruvat wird in die Mitochondrien transferiert und wieder zu Oxalacetat regeneriert (Pyruvatcarboxylase, diese ist *Biotin*-abhängig). Damit wird Oxalacetat regeneriert und der Citratcyclus „blutet nicht aus“.

Wir haben also unter Energieverbrauch Acetyl-CoA ins Cytosol geschafft und NADH in NADPH konvertiert.

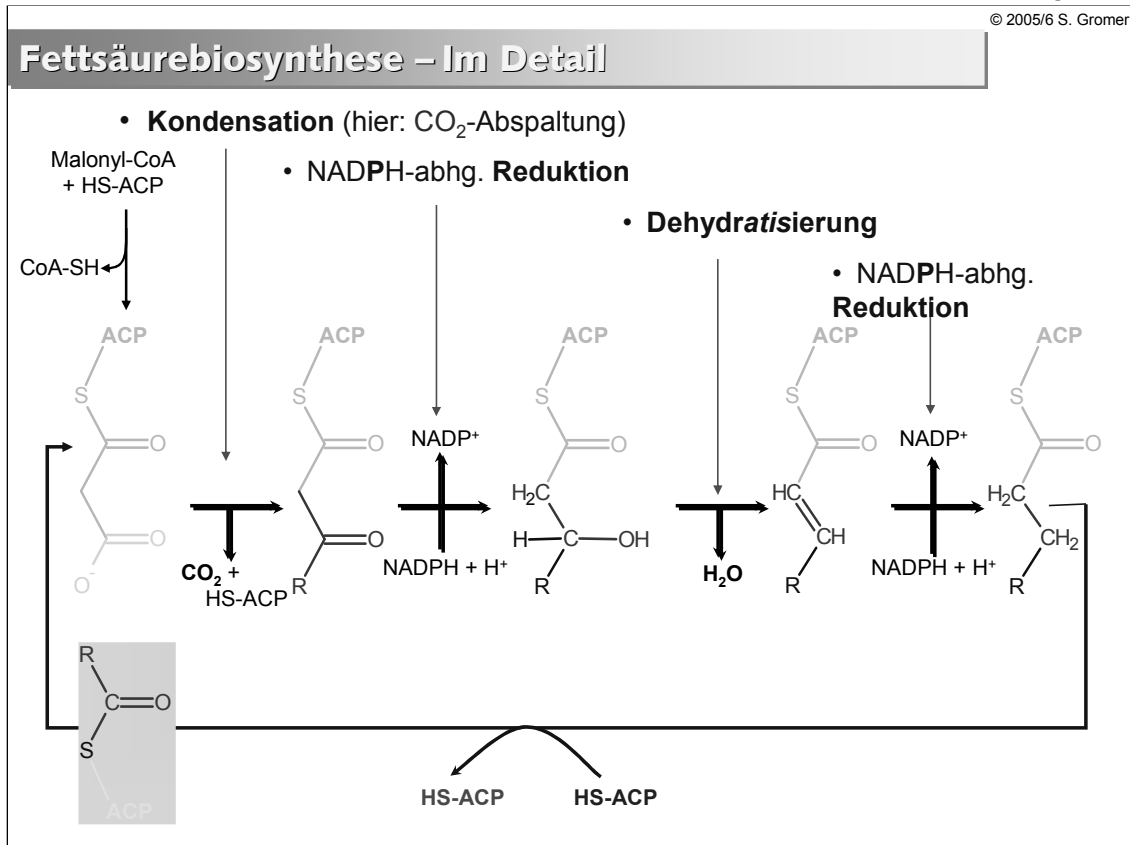


Fettsäuresynthese:

In einem ersten Schritt wird unter ATP-Verbrauch **aus Acetyl-CoA Malonyl-CoA** hergestellt. Dieser Schritt **ist biotinabhängig**. Das Enzym, die **Acetyl-CoA-Carboxylase ist das Schrittmacherezym** dieses Stoffwechselweges. Malonyl-CoA wird benötigt um die hohe Energie aufzubringen die für die Verbindung der wachsenden Kette mit dem neuen Stück nötig ist. Die Abspaltung von CO_2 bringt diese Energie auf.

Im Rahmen der Kettenverlängerung sind wie wir noch sehen werden Reduktionsäquivalente nötig. Wie bei fast allen reduktiven Biosynthesen verwendet die Zelle hierfür **NADPH**. Dieses **entstammt** hauptsächlich dem **Pentosephosphatweg**. Das Acetyl-CoA ist ein Produkt der **Glykolyse**, nachdem das Pyruvat in den Mitochondrien decarboxyliert wurde. Das **Acetyl-CoA** wird unter anderem über den **Citratshuttle** wieder ins Cytosol geschafft (siehe vorherige Folie)

Beachte, das vor dem ersten Zyklus bereits Acetyl-CoA an an ACP gebunden wurde, so dass natürlich für Palmitat (C16) 8 Acetyl-CoA benötigt werden.



Hier sind die Reaktionsschritte im Fettsäuresynthasekomplex näher dargestellt. Nachdem das **Malonyl-CoA auf das ACP (Acyl-Carrier Protein) übertragen** wurde, wird es unter Austritt von CO₂ (=Kondensation, d.h. Verknüpfung zweier Moleküle unter Abspaltung einer Dritten) mit der bereits synthetisierten ACP-gebundenen Kette verknüpft (diese „Kette“ ist initial ebenfalls Acetyl-ACP). Das gebildete Produkt wird nun **NADPH** abhängig **reduziert**, der entstehende Alkohol **dehydratisiert** (nicht dehydriert). Die dabei entstandene **Doppelbindung** wird ebenfalls NADPH-abhängig **reduziert**.

Die jetzt um eine C2-Einheit verlängerte Kette wird mit einem neuen Malonyl-ACP verknüpft, bis die Kette 16-C-Atome (Palmitoyl-ACP) lang ist.

Es sind also 7 dieser Zyklen nötig um die C16 Fettsäure Palmitinsäure zu synthetisieren (n/2-1). Die initialen 2 C Atome entstammen dem Initiationsschritt

Merke:

„Fettsäuren wachsen am Kopf“

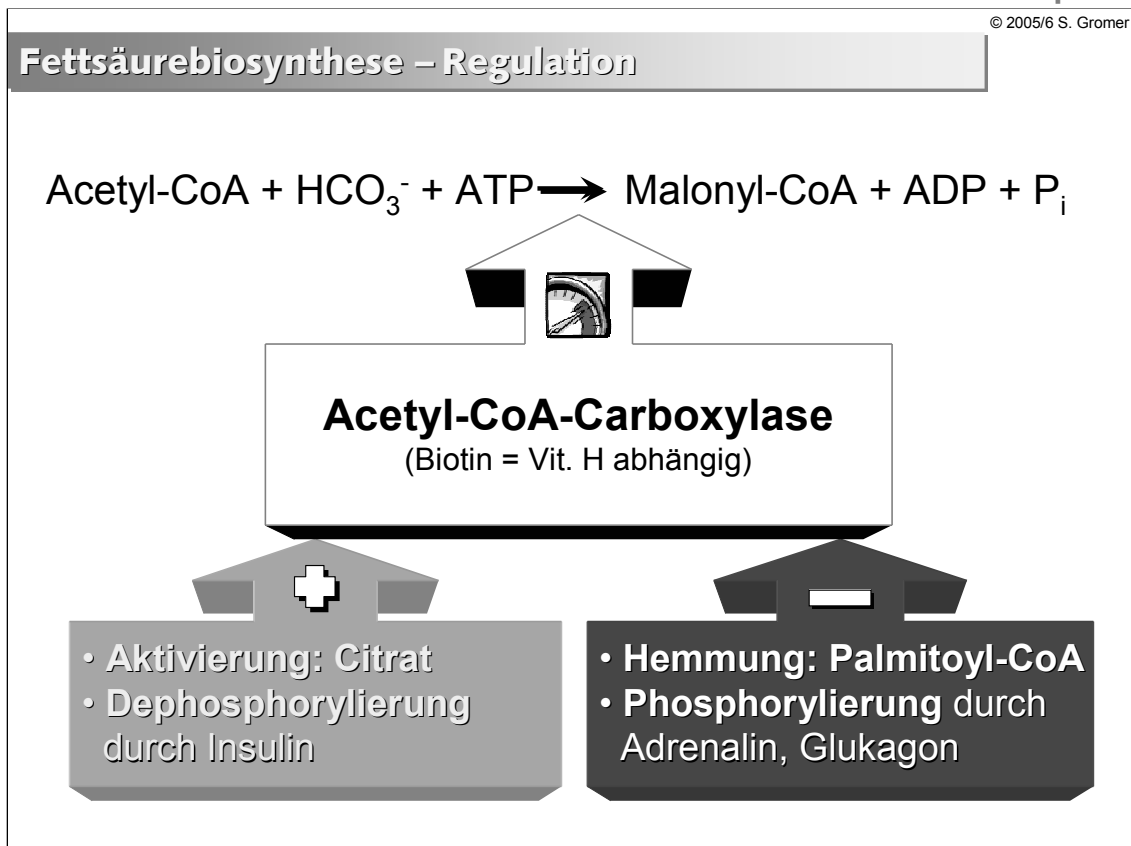
Die in jedem Cyclis jeweils neu hinzukommende C2-Einheit wird die neue Carboxylat-Kopfgruppe.

Damit verschieben sich die Nummerierung der bereits in der Kette befindlichen C-Atome um +2.

7	5	3	1
---	---	---	---

↓

9	7	5	3	1
---	---	---	---	---



In wieweit diese Regulationsmechanismen ebenso im Gehirn existieren ist nicht gesichert.

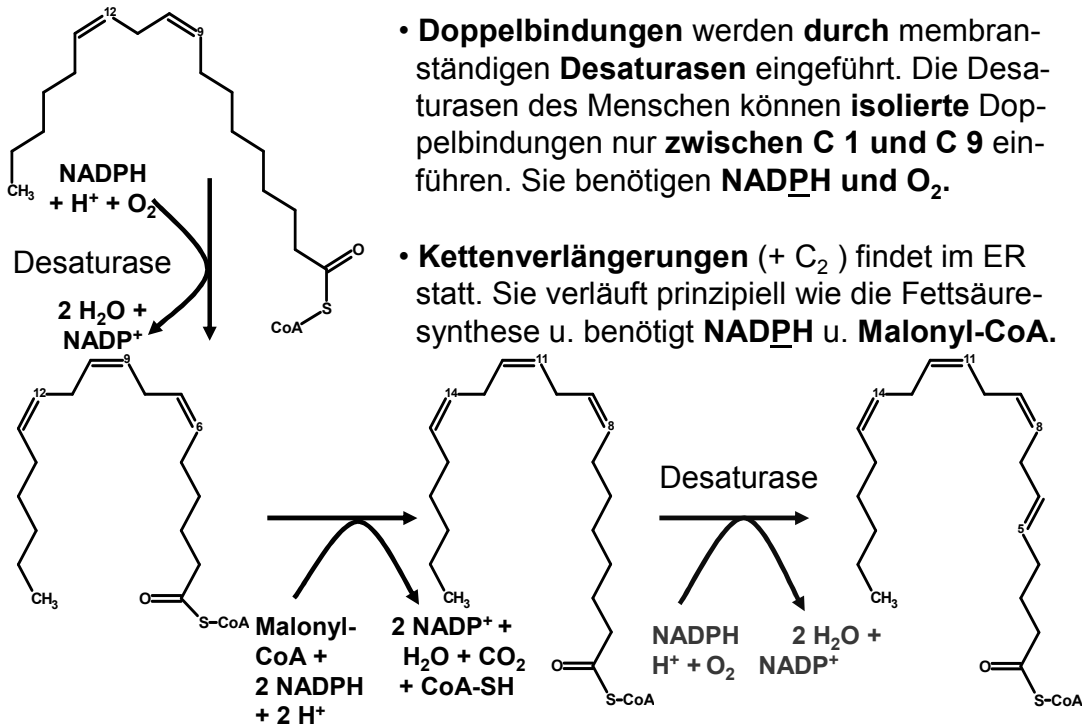
Die **Acetyl-CoA-Carboxylase** ist das Schrittmacherenzym der Fettsäuresynthese. Ihre Aktivität wird von verschiedenen Effektoren und Regulationsmechanismen gesteuert.

Citrat – als Ausdruck einer aktiven Glykolyse und Oxidativen Phosphorylierung und damit reichlich vorhandener Energie – aktiviert das Enzym.

Insulin als Hormon bewirkt indirekt durch **Dephosphorylierung** (Aktivierung der Proteinphosphatase; Stichwort: *Interkonversion*) ebenfalls eine **Aktivierung**.

Umgekehrt führt **Palmitoyl-CoA** als Endprodukt zu einer (Produkt- / Feedback-) Hemmung. Die **Anti-Insulinären Hormone** bewirken durch Proteinkinase A (PKA)-abhängige Phosphorylierung (cAMP, Interkonversion) eine **Inhibition**.

Doppelbindungen und Kettenverlängerungen



- **Doppelbindungen** werden **durch** membranständigen **Desaturasen** eingeführt. Die Desaturasen des Menschen können **isolierte** Doppelbindungen nur **zwischen C 1 und C 9** einführen. Sie benötigen **NADPH** und **O₂**.

- **Kettenverlängerungen** (+ C₂) findet im ER statt. Sie verläuft prinzipiell wie die Fettsäuresynthese u. benötigt **NADPH** u. **Malonyl-CoA**.

Dargestellt ist die **Synthese von Arachidonyl-CoA aus Linoleyl-CoA** (Nicht Linolenyl-CoA). **Desaturasen** sind membranständig und besitzen als Cofaktoren **Cytochrome** und **FAD**. Es handelt sich um mischfunktionelle Oxygenasen (d.h. der Sauerstoff wird auf verschiedene Substrate verteilt).

Kettenverlängerungen erfolgen immer um eine **C₂-Einheit**. Diese wird am **Carboxylende** (-COOH) der Fettsäure eingefügt. Formal „wandern“ dadurch alle bereits eingeführten **Doppelbindungen** formal um **2 Positionen weiter** nach hinten. Dies erklärt, warum nicht alle vom tierischen Organismus benötigten ungesättigten Fettsäuren selbst synthetisiert werden können.

Von den so nicht herstellbaren ungesättigten Fettsäuren sind für uns **zwei essentiell: Linolsäure** und **α-Linolensäure**. **Arachidonsäure** kann bei ausreichender **Versorgung mit Linolsäure synthetisiert** werden (s.o.). **Anderfalls wird auch sie essentiell.**

Aufbau & Nomenklatur ungesättigter Fettsäuren

Für die ungesättigten Fettsäuren hat sich als **Kurzschreibweise** eingebürgert:

$$\Sigma \text{ C-Atome} : \Sigma \text{ Doppelbindungen } (\Delta \text{ Position; Position; ...})$$

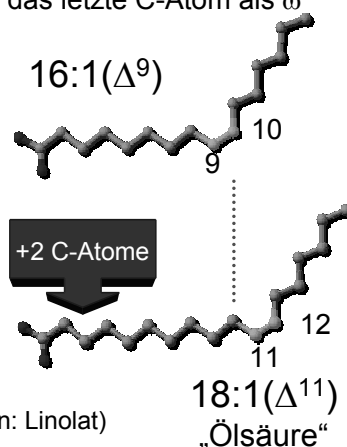
So wird z.B. die *n*-Hexadecan-9-ensäure als **16:1 (Δ^9)** beschrieben.

Seltener gebraucht wird die ω -**Nomenklatur**. Dabei wird das letzte C-Atom als ω bezeichnet. ω_3 wäre dann das drittletzte C-Atom.

Einige ungesättigte Fettsäuren sind **essentiell**, d.h. **der Körper kann sie nicht selbst bilden** und ist auf die Zufuhr aus der Nahrung angewiesen. Dies liegt daran, dass die dafür notwendigen **Desaturasen** des Menschen **nur bis Δ^9 Doppelbindungen** einführen und Kettenverlängerungen (am ER) nur in 2'er-Schritten erfolgen können.

Für den Menschen sind essentiell:

- Linolsäure : C **18** : 2 (Δ^9 ; 12) (Anion: Linolat)
- α -Linolensäure : C **18** : 3 (Δ^9 ; 12; 15) (Anion: Linolenat)
- Arachidonsäure : C **20** : 4 (Δ^5 ; 8; 11; 14) (Anion: Arachidonat; kann aus Linolsäure gebildet werden)

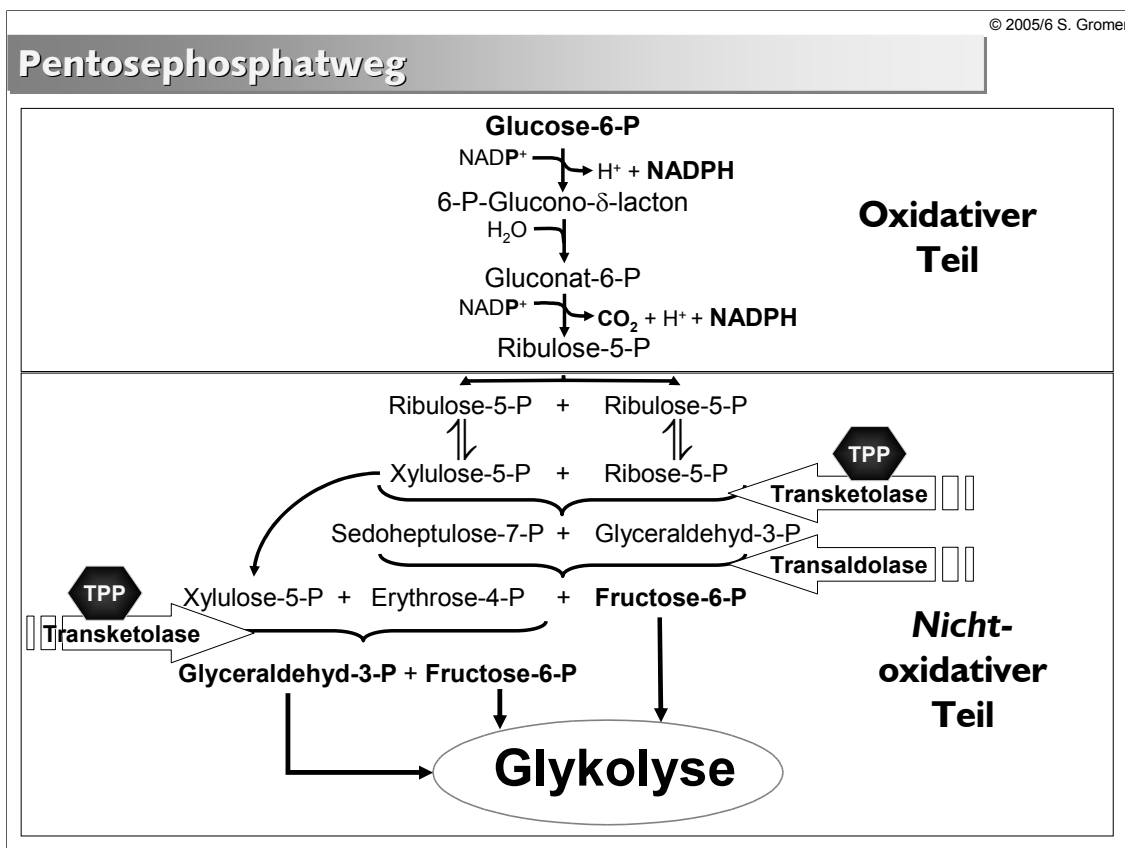


Linolsäure, Linolensäure und Arachidonsäure muss man kennen, wenngleich nach der genauen Lage der Doppelbindungen bisher noch nie gefragt wurde.

Achtung: α -Linolensäure ist **essentiell**, γ -Linolensäure (C 18: 3 ($\Delta^{6;9;12}$)) jedoch nicht, da sie aus Linolsäure gebildet werden kann.

Beachte das zwischen den Doppelbindungen jeweils 3-C-Atome liegen (z.B. Linolsäure zwischen 9 und 12: 12-9=3). Da beim Kettenverlängern nur jeweils C_2 -Einheiten eingebaut werden und Doppelbindungen nur bis C9 erzeugt werden können, ist die Synthese vieler Doppelbindungskombinationen für den Menschen *de novo* nicht möglich.

25-30% aller Fettsäuren im ZNS sind ungesättigt. Die quantitativ wichtigsten sind dabei Arachidonsäure und Docosahexaensäure (22:6 $\Delta^{7,10,13,16}$). Sie sind **essentiell für Entwicklung und Funktion des ZNS.** Ihre Aufnahme in das ZNS ist hingegen weiterhin unklar.



Der Pentosephosphatweg dient auch im ZNS insbesondere der Produktion von Reduktionsequivalenten in Form von NADPH, die für die Lipidsynthese benötigt werden (Beachte: Ein Oligodendrozyt kann tgl. das 3fache seines Eigengewichtes an Lipid produzieren!). Daneben wird Ribose für die Nukleotidsynthese gebildet. Auch können durch die Reaktionen im nichtoxidativen Teil verschiedene Zucker in den Stoffwechsel eingeschleust und ausgetauscht werden (C3/C4/C5/C6/C7 Interkonversion). Beachte, dass am formalen Ende dieses Stoffwechselwegs nur Intermediate der Glykolyse stehen, die allesamt wieder in Glucose überführt werden können. **Dadurch kann 1 Molekül Glucose 12 Moleküle NADPH liefern (+6 CO₂). Die Leber produziert auf dem Pentosephosphatweg 25% ihres CO₂ Ausstoßes!**

Anm.: Im oxidativen Teil wird Gluconsäure (6-P-Gluconat) gebildet. Bitte Unterscheide Gluconat von Glucuronat. Die oxidierten C-Atome unterscheiden sich: -onate am C1 („oben“) und -uronate am C6 („unten“ oder am „Ursprung“).

Die Transketolase des nichtoxidativen Teils ist Vitamin B₁ (Thiamin) abhängig. Neben einem echten Mangel, der dann auch zu Beri-Beri (vgl. Muskelskript) führt, gibt es einen relativen Mangel, der zum Tragen kommt, wenn die Thiaminpyrophosphatbindungsaffinität dieses Enzyms durch eine Mutation reduziert ist. So können scheinbar noch normale Werte zu einem Funktionsmangel führen. Die Folgen können verheerend sein. Es beginnt mit dem Bewußtseinstörungen und Nystagmus und Augenlähmungen, Gedächtnisstörungen die später irreversiblen Schäden oder gar dem Tod.

Das Wernicke-Korsakow-Syndrom tritt häufiger bei Alkoholikern auf (Fehlernährung), aber auch bei Vit. B₁-verbrauchenden Medikamenten, bei „Nulldiät“ oder ständigem Erbrechen (Schwangere!). Siehe z.B.

http://www.webpsychiater.de/html/alkoholfolgekrankheiten_i.html

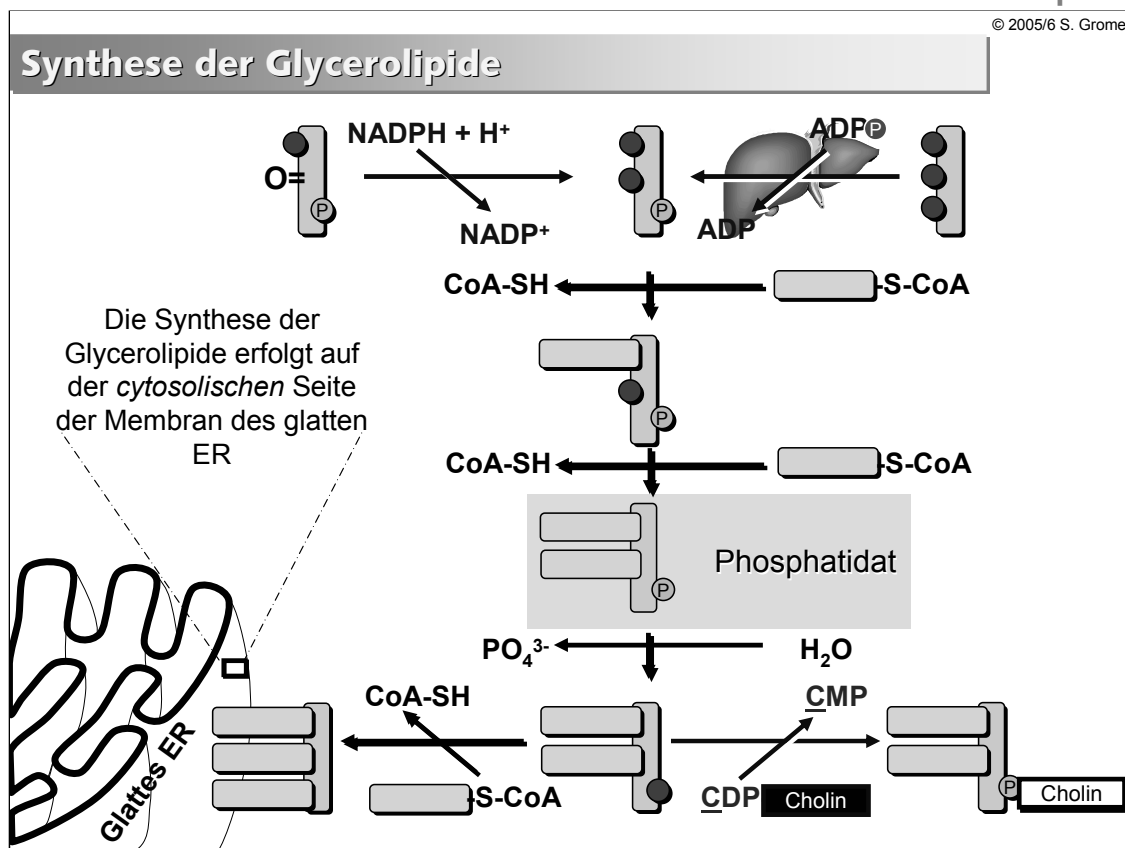
Korsakow-Syndrom ist eine zuerst bei Alkoholikern beschriebene Form der Amnesie (Gedächtnisstörung). Eine erste detaillierte Beschreibung wurde 1880 vom russischen Neurologen Sergei Korsakow (1854–1900) veröffentlicht. Wesentliches Symptom des nach ihm benannten Syndroms ist die anterograde Amnesie. Dabei sind Betroffene nicht in der Lage, neue Inhalte zu speichern oder wiederzugeben.

<http://de.wikipedia.org/wiki/Korsakow-Syndrom>

Eine **Wernicke-Enzephalopathie** findet sich bei etwa 15% der verstorbenen Alkoholiker. Seltener Ursachen sind ein Magenkarzinom, eine Magenresektion oder eine lang andauernde parenterale Ernährung ohne Zugabe von Vitamin B₁ (Thiamin).

http://de.wikipedia.org/wiki/Wernicke_Enzephalopathie

Alkoholembryopathie: Erst seit ca. 25 Jahren bekannt Neben der Trisomie-21 (Down-Syndrom) häufigste angeborene Schädigung, Häufigkeit: 1 : 750 (0,5 – 4,7 ‰), in Deutschland 2000 – 2500 geschädigte Kinder p.a.; 30 – 45 % aller von alkoholkranken Müttern geborene Kinder
 Klinik / Symptomatik: unspezifisch (Schädigungsbild tritt auch bei anderen genetischen Störungen auf)



Die Synthese erfolgt auf der cytosolischen Seite des glatten ER (die der Glycerolipide hingegen luminal)

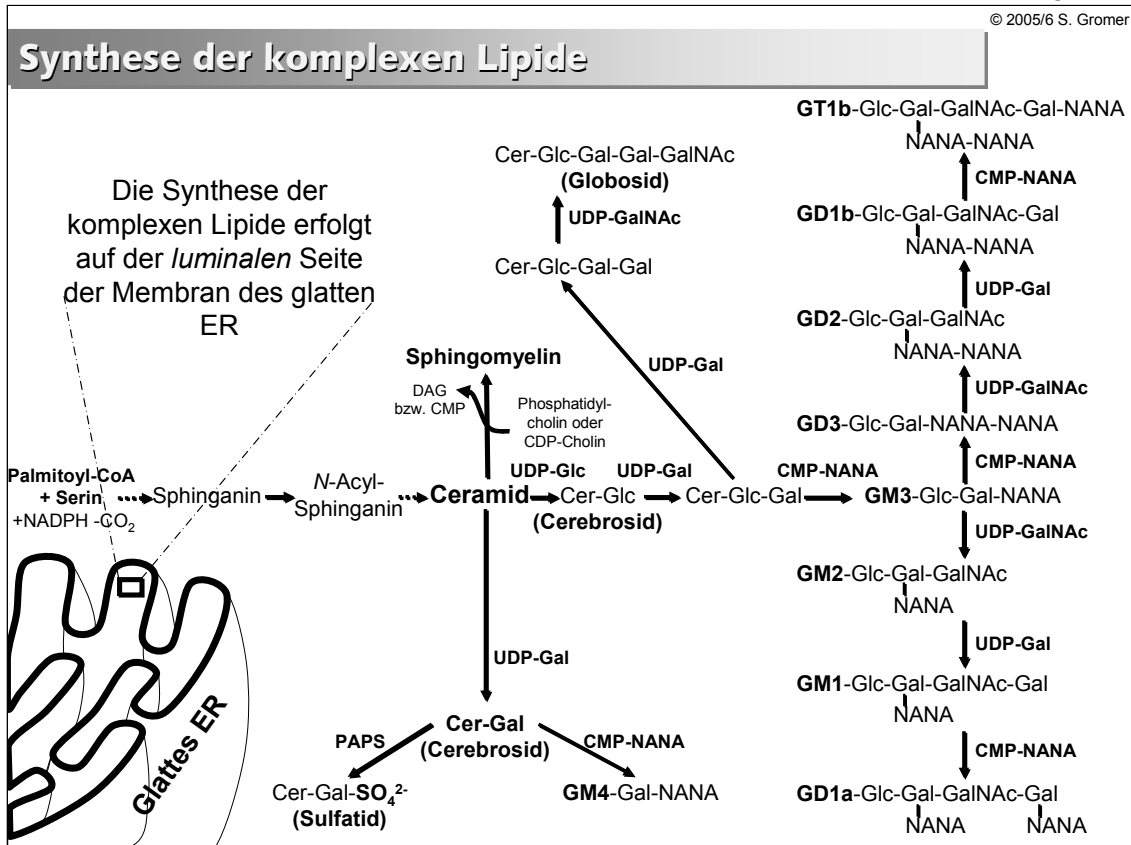
Der Glycerinkern stammt aus der Glykolyse die das DAP liefert, welches zu Glycerin-3-P reduziert werden kann (Nur die Leber kann aus der Lipolyse oder von exogen zugeführtes Glycerin zu Glycerin-3P umsetzen, da praktisch nur sie über Glycerokinaseaktivität verfügt). Durch Übertragung eines Acylrestes entsteht ein Lysophosphatid. Durch Bindung einer weiteren (meist ungesättigten) Fettsäure am C2 entsteht ein Phosphatid (*Phosphatidyl-*). Dieses kann nun entweder in ein Fett (besser Triacylglycerol) oder ein Phospholipid umgewandelt werden. Die Triacylglycerolbildung (Fett) spielt jedoch im ZNS kaum eine Rolle

Beachte die Verwendung von CDP- zur Übertragung von Cholin.

Anm.:

Übrigens sind **Fette** vom **Brennwert 9,3 kcal/g** deutlich besser als **Aminosäuren oder Kohlenhydrate (ca. 4,1 kcal/g)** und haben liefern **weniger CO₂ als Kohlenhydrate bei der Verbrennung pro O₂**. Dies ist wichtig für die Intensivmedizin. Es ist daher schon erstaunlich, das das ZNS Fettsäuren praktisch nicht als Energieträger und Speicher nutzt.

Da **Lipide** kaum in Wasser löslich sind, sind sie **osmotisch weniger wirksam**. Sie bilden nämlich Fetttropfchen die sozusagen nur als 1 Teilchen agieren. Die Osmolarität hängt einzig von der Zahl gelöster Teilchen ab.



Die Synthese der Sphingolipide beginnt beim Palmitoyl-CoA, welches mit Serin letztlich zum Sphinganine umgesetzt wird. Die Synthese ist PALP (Vit. B₆) abhängig. Sphinganine wird nun mit Acyl-CoA verestert und anschliessend das Sphinganine zum Sphingosin oxidiert. Dadurch entsteht die **Grundstruktur** der Sphingolipide, das **Ceramid**. Das Daraus gebildete Das **Galaktosylceramid** (Cerebrosid) ist **quantitativ das Hauptglykolipid im ZNS**.

Die Übertragung von Kohlenhydratresten erfolgt **zumeist mit UDP als Carrier**. Wichtige **Ausnahme ist die Neuraminsäure die CMP-gebunden übertragen wird**.

Alle Ganglioside besitzen als gemeinsames Strukturmerkmal mind. Einen Sialinsäurerest. Beachte das die Kohlenhydratsequenz der Ganglioside praktisch bei allen identisch (Glc-Gal-GalNAc-Gal = Glucose - Galaktose - N-Acetyl-Galaktosamin - Galaktose) ist und lediglich die Länge der Sequenz und die Verteilung der Neuraminsäurereste sich unterscheidet.

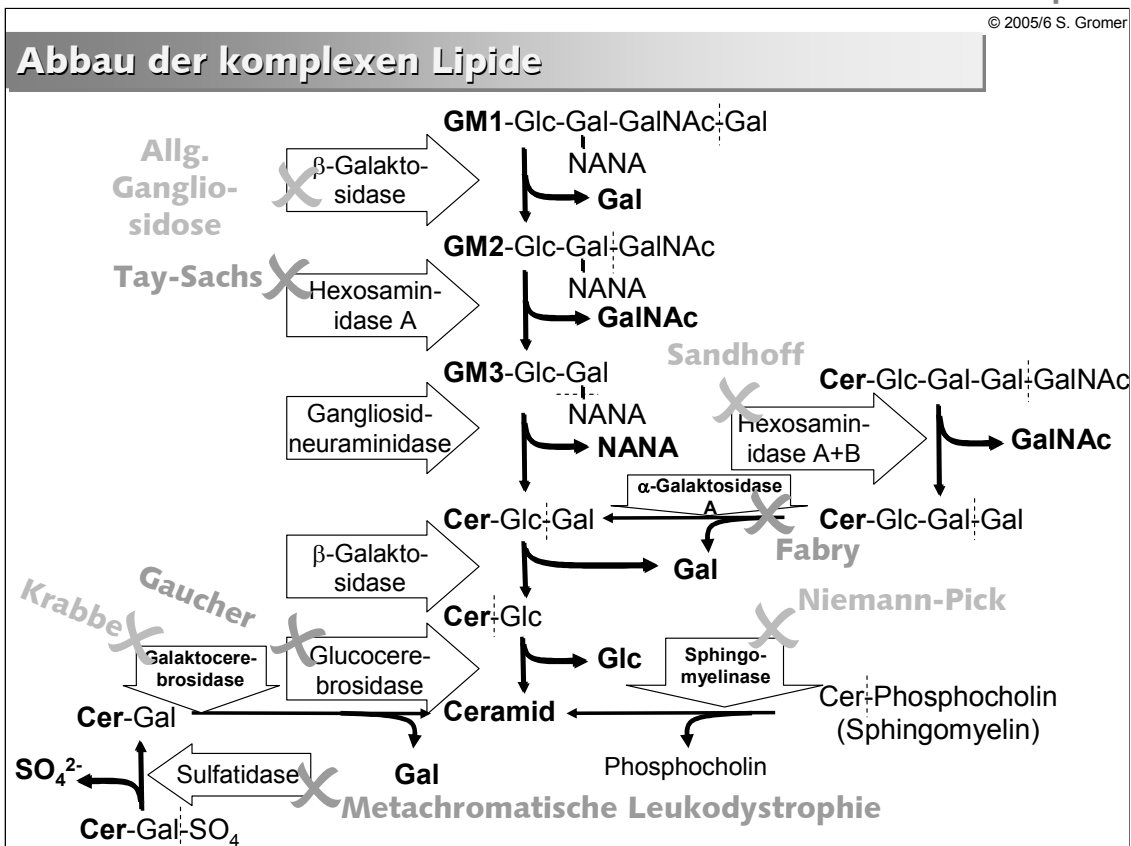
Man unterscheidet z.Z. etwa 12 Ganglioside im Nervensystem.

Kurznotation der Ganglioside nach Svennerholm

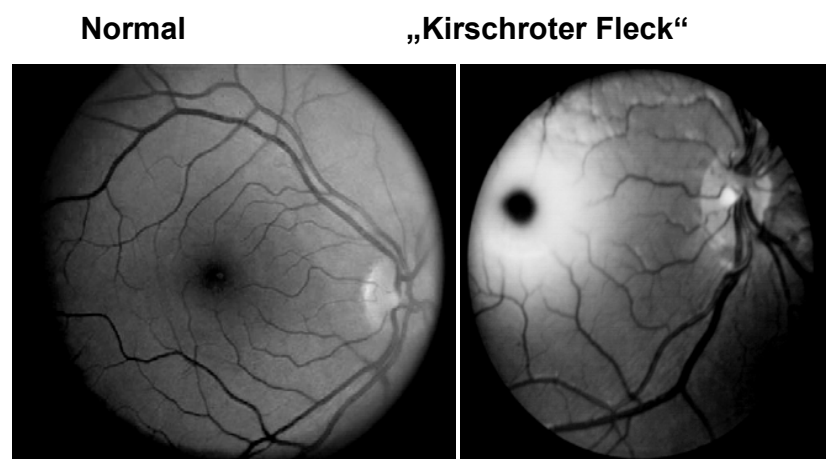
Die Kürzel der Ganglioside (z.B. GD1a für die Verbindung rechts unten) entstehen wie folgt
G =G angliosid

M,D,T,Q = Anzahl der N-Acetyl-Neuraminsäure (NANA)-Reste: M(ono)=1, D=2, T=3, Q=4

Dann folgt eine Zahl die Sequenzlänge abkürzt (4=Glc, 3=Glc-Gal, etc.) und ggf. ein Buchstabe der die Stellung der NANAs definiert, sofern mehrere möglich sind.



Der Abbau der Glykolipide erfolgt durch Hydrolasen in den Lysosomen. Endprodukt ist letztlich Ceramid. Leider kann auch hier etwas schief gehen. Ist eine oder mehrere der Hydrolasen defekt, oder werden diese nicht korrekt in die Lysosomen transportiert, können die Lipide nicht mehr vollständig abgebaut werden und werden in den Lysosomen gespeichert. Die Lysosomen sind vollgestopft mit nichtabbaubaren Lipiden



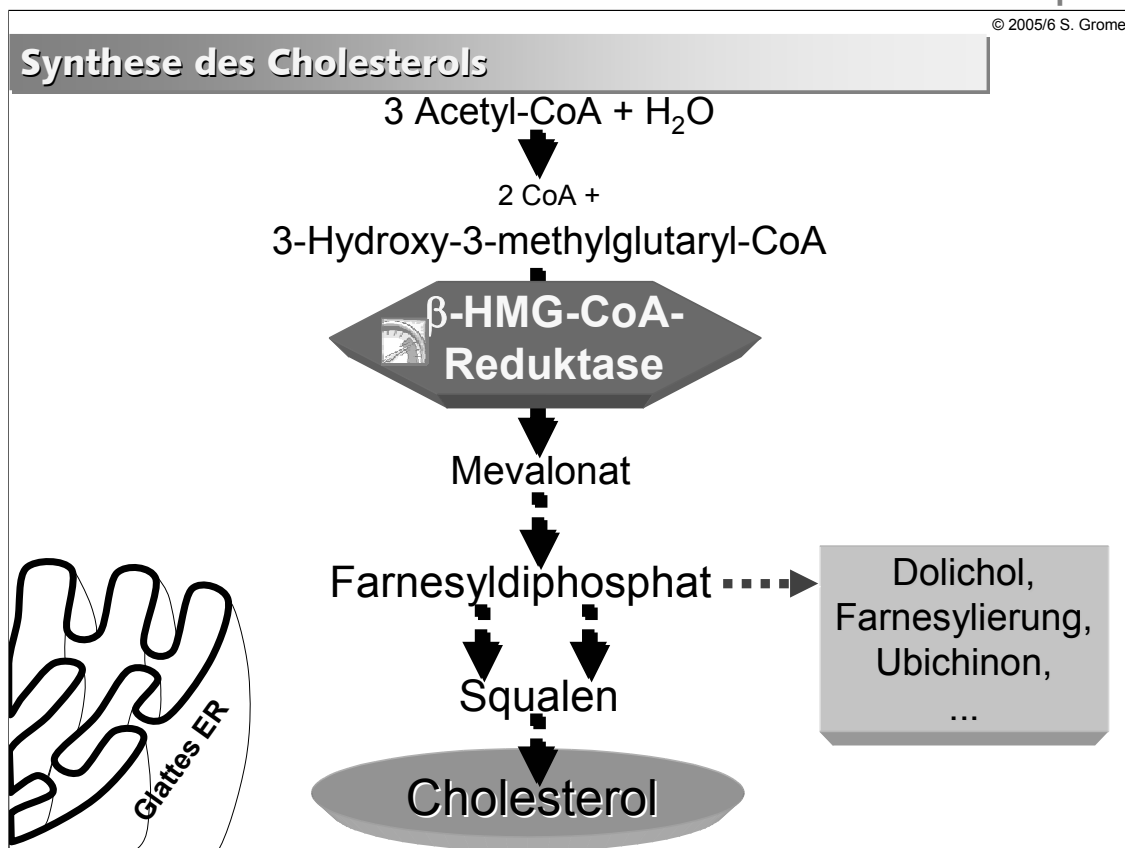
Die Folge ist (sofern das ZNS betroffen ist. Beim M. Gaucher z.B. gibt es zahlreiche „Spielarten“) ein Verlust von bereits erworbenen geistigen Fähigkeiten und der Tod, meist binnen 1-3 Jahren nach Geburt. Die häufigste Form ist die **Tay Sachs- Krankheit** die insbesondere bei den Ashkenazi-Juden (d.h. Juden die ursprünglich (11 Jhd.) wohl aus dem Rheinland stammen und sich insbesondere in Deutschland, Polen und Russland ausbreiteten) gehäuft auftritt. Ursache für diese Häufung ist die schon seit dem Mittelalter bestehende Ghettoisierung von Menschen jüdischen Glaubens in weiten Teilen Europas die die häufige Heirat von rel. nahen Verwandten zur Folge hatte.

Bei vielen dieser Lipidosen ist der „kirschrote Fleck“ in der Fovea centralis typisch: Durch die dort fehlenden Ganglienzellen (und damit dort fehlende Lipideinlagerung) kommt die durchscheinende Durchblutung durch die gräuliche Verfärbung der Umgebung noch stärker zur Geltung. Siehe auch.

<http://www.geneclinics.org/profiles/tay-sachs/details.html>

<http://www.mrcophth.com/ophthalmologyhalloffame/tay.html>

<http://en.wikipedia.org/wiki/Ashkenazi>



Die **Synthese von Cholesterol** erfolgt läuft im **Cytosol** über das **3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA=β-HMG-CoA** (wie bei den Ketonkörpern in den Lebermitochondrien)).

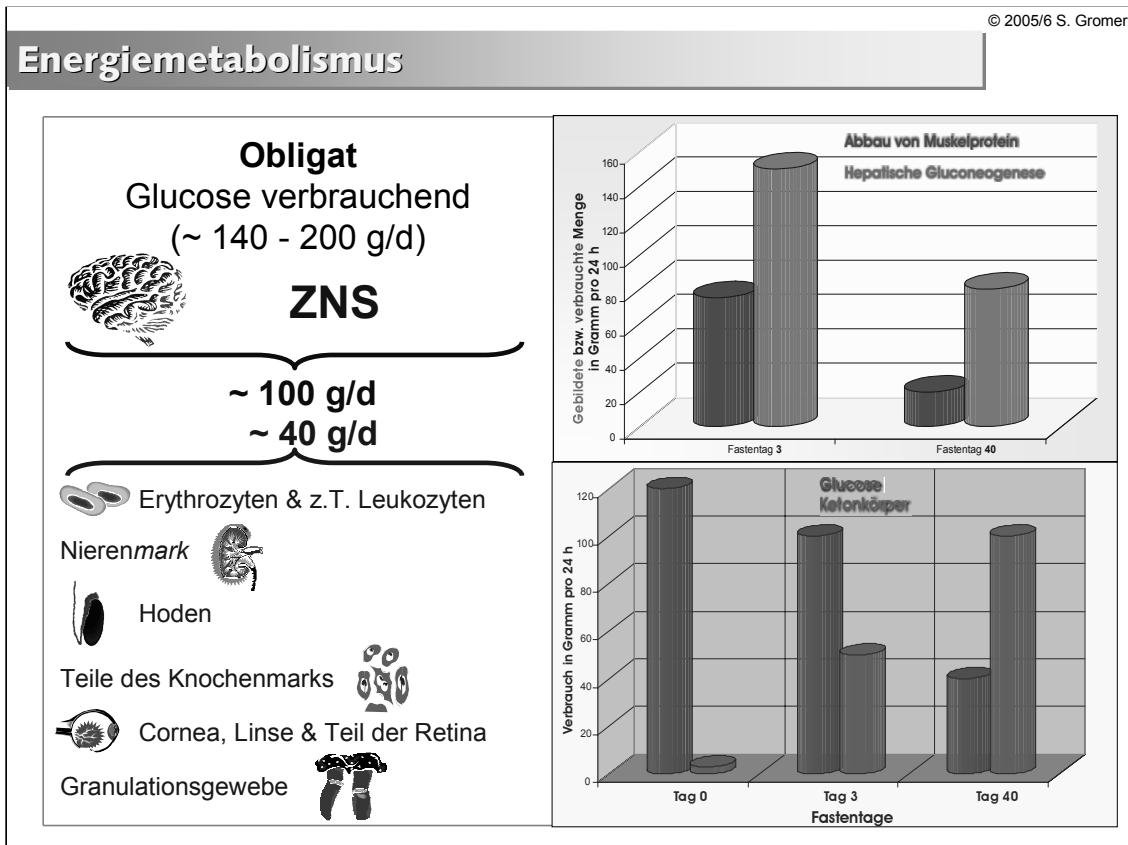
Das Schrittmacherenzym ist die **β-HMG-CoA-Reduktase**, die durch eine Reihe von Stoffen aktiviert oder gehemmt wird. So führt ein niedriger ATP/AMP-Quotienten zu einer Phosphorylierung die die Cholesterol-Synthese hemmt. Im Rahmen des circadianen Rhythmus ist die Hauptaktivität Nachts, weswegen Hemmstoff meist am besten Abends gegeben werden (Zumindest gilt dies für die Leber). Die weitere Synthese findet z.T. *am* glatten ER statt. Aus den weiteren Zwischenstufen (i.B. Geranyl- und Farnesyl-PP) leiten sich noch weitere Stoffe ab: Geranyl-/Farnesylierung ist beispielsweise eine Möglichkeit Proteine an der Membran zu verankern, Dolichol wird für die N-glykosidische Glykosylierung von Proteinen an bestimmten Asparaginresten (Asn) im ER benötigt) und Ubichinon (Coenzym Q) ist u.a. als Elektronenshuttle in der Atmungskette vonnöten. Normalerweise stammen 50% unseres Cholesterols aus der Nahrung. Jedoch kann der Körper problemlos 800 mg selbst synthetisieren (Leber, Haut, Darm).

Für das Gehirn ist jedoch entscheidend, dass es praktisch nichts von dem mit der Nahrung oder in der Leber gebildeten Cholesterol nutzen kann, da es kein LDL aufnimmt. Über 95% stammen aus eigener Produktion.

Neusynthese etwa 30 µg/g/d (Hamsterdaten), wobei es regionale Unterschiede gibt: Kleinhirn am wenigsten Fronthirn am meisten. Astrozyten 2-3 mal mehr als Neuronen, Oligodendrozyt synthetisieren während Entwicklung sogar bis zu 3x das Eigengewicht pro Tag. Dabei ist die Halbwertszeit enorm: Etwa 5 Jahre. **70% des ZNS-Cholesterol stecken im Myelin.** Einige wenige Milligramm werden täglich aus dem Gehirn (überwiegend in Form von 24S-Hydroxycholesterol) abgegeben und über die Leber ausgeschieden.

Bereits kleinste durch Enzymmutationen hervorgerufene Strukturänderungen am Cholesterol können massive, meist letale Funktionsstörungen haben, da z.B. **manche Membranproteine für die Funktion spezifisch die Umgebung von Cholesterol brauchen.** Der Transport im ZNS erfolgt u.a. über ApoE.

Eine Beziehung von ZNS-Cholesterol zum Morbus Alzheimer wird vermutet, jedoch ist bisher noch unklar ob es sich um eine Effekt auf Gefäßebene oder tatsächlich im ZNS handelt.



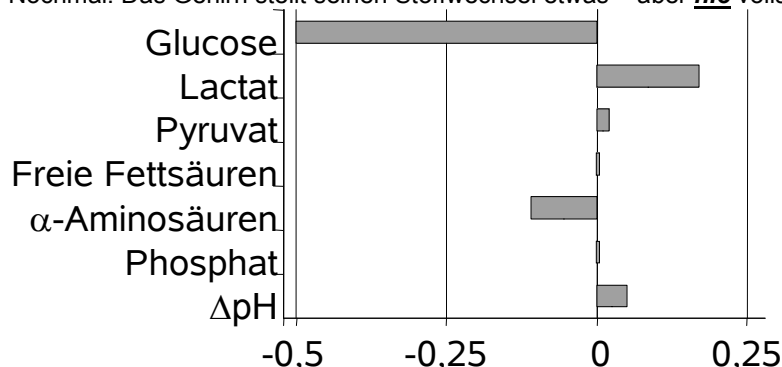
Betrachtet man die arteriovenösen Differenzen der Stoffkonzentrationen, so stellt man fest, dass das Gehirn einen respiratorischen Quotient (RQ: abgegebenes Kohlendioxid zu aufgenommenem Sauerstoff bei normaler Atmung) von fast 1 (0,97: 2,9 mM CO₂ vs. 3 mM O₂ pro min) aufweist (Anm.: für Gesamtkörper 0,84, rein Fett 0,7, KH =1, KH-Mast (d.h. Fettsäurebildung >1). Das bedeutet, dass das Gehirn fast ausschließlich Kohlenhydratstoffwechsel zur Energieversorgung betreibt (etwa 100 g Glucose pro Tag). (Nichtessentielle) Fettsäuren können zudem die Blut-Hirn-Schranke (auch bei Hunger!) nicht passieren und werden nicht aufgenommen (und würden auch nicht abgebaut). Das Gehirn hat einen – bezogen auf sein Gewicht – einen 9x höheren Metabolismus als der restl. Körper. Erstaunlicherweise besitzt das Gehirn nur marginale Energiereserven in Form von Glykogen oder Glucose: **Weniger als 1% des Feuchtgewichtes ist Glykogen. Es lebt also praktisch „von der Hand in den Mund“ zumal eine Creatinphosphatkonzentration von etwa 3.5 mM nur kurze Unterbrechungen puffert.**

Aus der abgegebenen Laktatmenge kann man errechnen, dass **über 80% der Glucose aerob verstoffwechselt** wird. An seiner Abhängigkeit von Glucose ändert sich auch nichts beim Hunger – **das Gehirn ist obligat auf eine Glucosezufuhr angewiesen**. Als Folge muss während Hungerperioden durch die Leber (und bei längerem Fasten zunehmend auch die Niere die insbesondere Glutamin hierfür bevorzugt und der Dünndarm) Gluconeogenese insbesondere aus Aminosäuren (Muskelproteinabbau!!) betrieben werden. Nach 60 h Fasten sinkt der Blutglucosespiegel um 30% (von etwa 5.2 auf 3.8 mM), wo er rel. stabil bleibt.

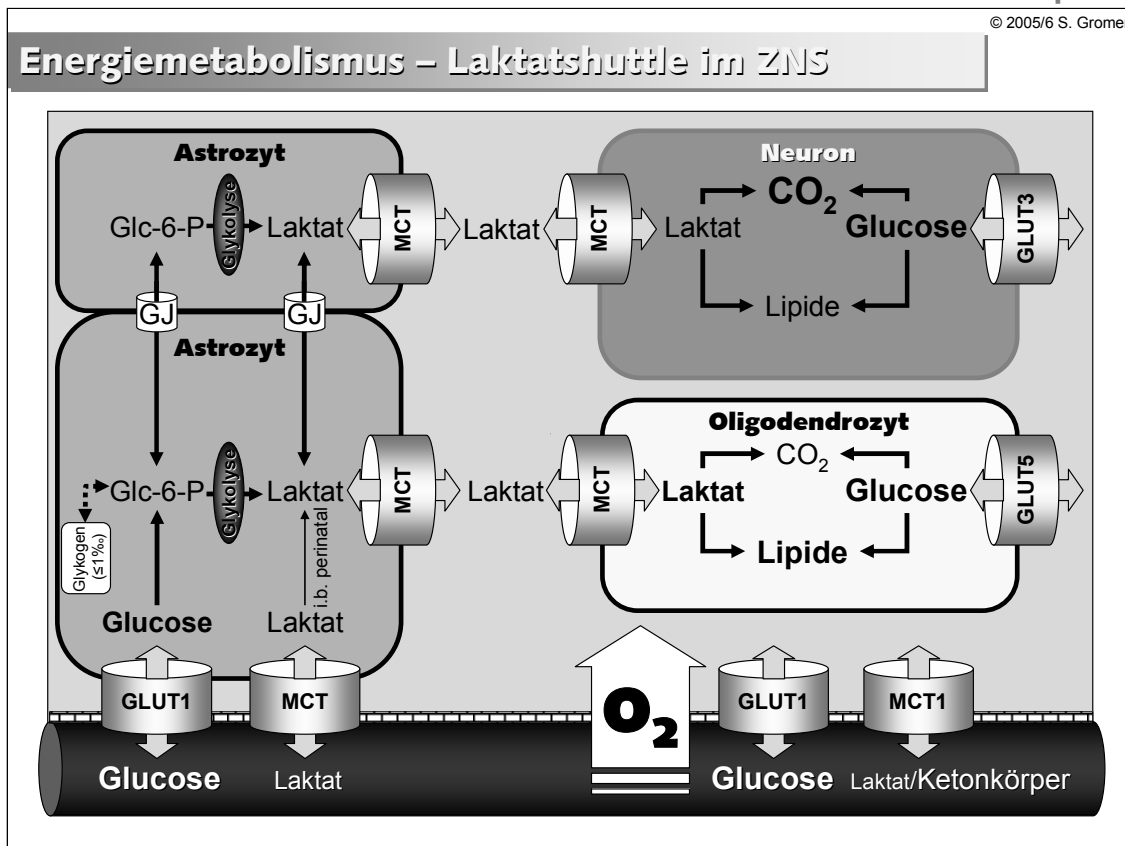
Allerdings kann sich das Gehirn **verzögert und nur zum Teil** auf eine Nutzung von **Ketonkörpern** (Acetoacetat und β-Hydroxybutyrat) umstellen. Diese fallen durch die bei Hunger gesteigerte Lipolyse im Fettgewebe bei der Verarbeitung der Fettsäuren in den Mitochondrien der Leber an. (Die in der Leber erfolgende Gluconeogenese erhält ihre Energie insbesondere aus der β-Oxidation). Durch diese Umstellung, bis zu 60% seines Energiebedarfs aus Ketonkörpern zu decken, wird der Gesamtglucosebedarf während des Fastens gesenkt und damit auch der Muskelabbau gedrosselt. Zudem wird das bei der Lipolyse ebenfalls anfallende Glycerin ein zunehmend wichtigeres Substrat der Gluconeogenese, so dass der Muskelabbau auf 50% der ursprünglichen Rate gesenkt werden kann.

Neugeborene sind besonders Hypoglykämie gefährdet, da ihr Gehirn im Verhältnis zu Gesamtorganismus zu groß und die Leber zu klein sind. Für sie ist ein wichtiger Puffer das Laktat, welches ihr Gehirn sehr gut aufnehmen und verstoffwechseln kann. Auch bilden sie Ketone aus dem hohen Fettgehalt der Muttermilch.

Nochmal: Das Gehirn stellt seinen Stoffwechsel etwas – aber **nie** vollständig – auf Ketonkörper um.



Arteriovenöse Differenzen im Blut des Gehirns. Angaben in mM. Negative Werte bedeuten Aufnahme aus dem Blut, positive Werte Abgabe. Beachte, dass 2 Moleküle Laktat/Pyruvat pro Glucose entstehen. Aus der rel. konstanten Hirndurchblutung von 750 ml/min lässt sich die tgl. Glucoseaufnahme zu $24 \times 60 \text{ min} \times 0,5 \text{ mM} \times 0,75 \text{ l/min} = 540 \text{ mmol} \equiv 97,2 \text{ g Glucose}$

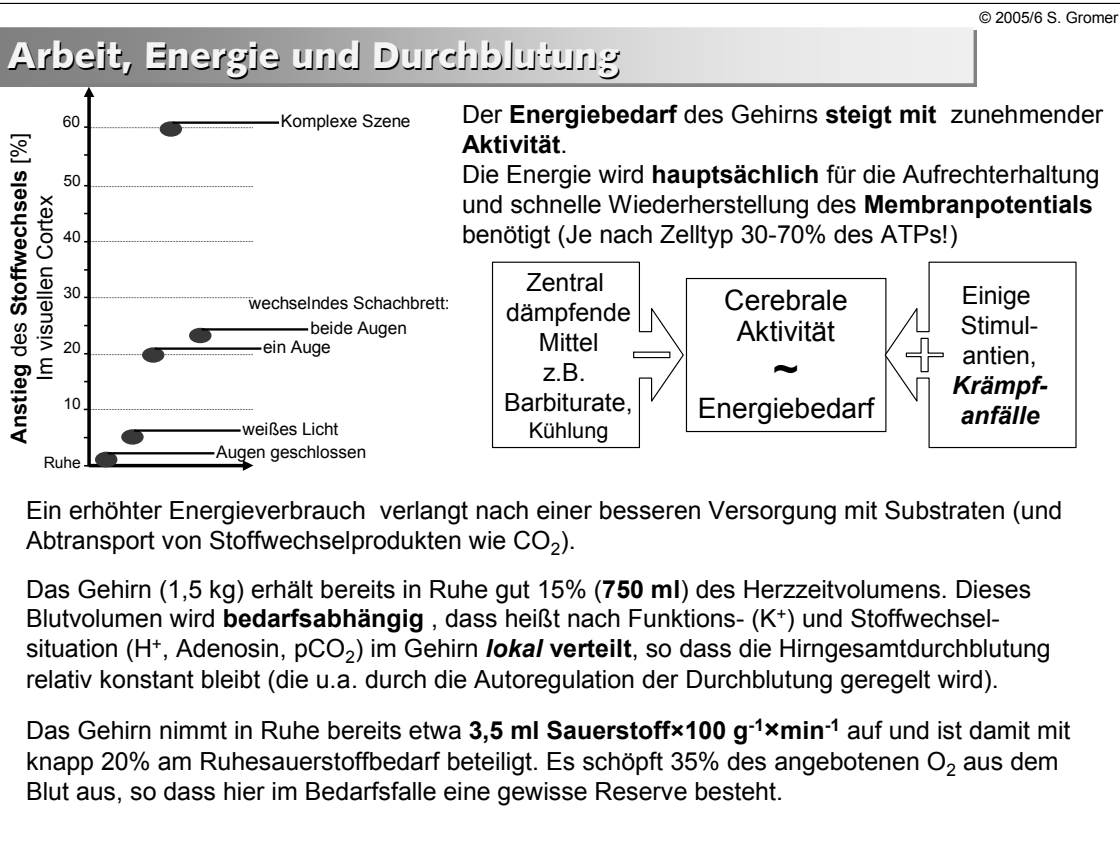


Astrozyten nehmen Glucose auf und **bilden zunächst Glucose-6-P**. Ihren Energiebedarf decken sie zu **70% durch anaerobe Glykolyse** (obwohl sie genügend Sauerstoff angeboten bekommen!). Sie speichern einen kleinen Teil der Glucose auch als **Glykogen**, das jedoch quantitativ kaum eine Bedeutung hat (**etwa 1‰ des Feuchtgewichts**). Abgeben kann er die Glucose in unveränderter Form nicht, da ihm das **Enzym Glucose-6-Pase weitestgehend fehlt!** Somit **muss** es als **Laktat** abgeben wenn er Energieträger an die Neurone abgeben will (Wodurch ein kleiner Teil auch im Blut auftaucht!). Dieses Laktat ist jedoch kein Abfall sondern ein wundervolles Energiesubstrat für die Neurone und Oligodendrozyten. Letztere nutzen es insbesondere auch zur Lipidbildung. **Somit findet die aerobe Verstoffwechslung der Glucose hier doppelt kompartimentiert ab: Die Glykolyse erfolgt im Astrozyten, und die Endoxidation im Neuronen.** Dieses nimmt zudem auch (und vor allem) Glucose als Substrat auf. Es ist also nicht nur auf die „milde Gabe“ des Astrozyten angewiesen.

Astrozyten haben zudem Gap-Junctions um darüber Laktat und Glucose-6-P untereinander auszutauschen. Diese sind in Abhängigkeit vom Energiezustand der Zelle offen oder geschlossen (ATP-Spiegel!, vgl. β -Zellen Kaliumkanal).

Laktat kann auch aus dem Blut aufgenommen werden. Der Transporter – MCT1 – wird auch für die Ketonkörper verwendet, so dass diese bei Hunger mit dem Laktat konkurrieren.

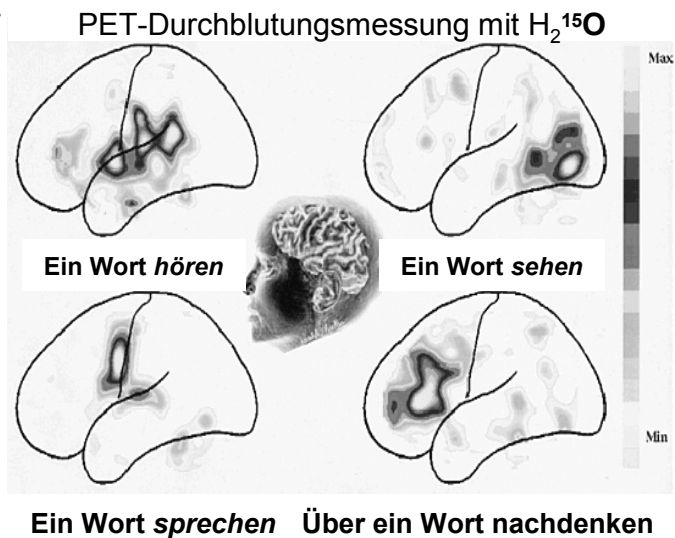
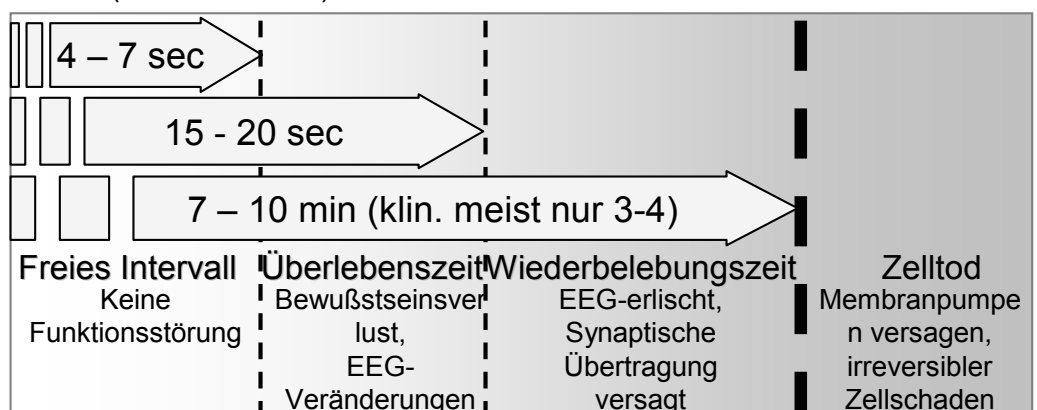
Beachte, das für die Verstoffwechslung von Ketonkörpern *keine* vollständige Betaoxidation von Nöten ist! Es genügt die CoA-Transferase zur Einschleusung mit Succinyl-CoA und die Thiolase zu Spaltung in zwei Acetyl-CoA.



Der Energiebedarf des Gehirns hängt (etwa 20 Watt) – wie in vielen Geweben – von der Aktivität ab. Hauptverbraucher sind die Systeme zur Aufrechterhaltung und Wiederherstellung der Membranpotentiale, sowie die Transportvorgänge an den Synapsen. Je nach Zellart werden hierfür bis zu 70% der Energie verbraucht. Der insbesondere durch die Autoregulation gesteuerte Gesamtblutfluß bleibt jedoch relativ konstant (750 ml pro min), so dass die Verteilung je nach Bedarf lokal erfolgt. Dabei führen ein Anstieg des extrazellulären Kaliums (Aktivitätszeichen) ebenso zu einer Vasodilatation wie ein Anstieg der Protonenkonzentration, des Adenosins, ein Anstieg des pCO₂ oder ein Abfall des pO₂. Dabei wirken diese Faktoren (mit Ausnahme von O₂ und CO₂) nicht von der Blutseite her. Umgekehrt für ein Abfall des pCO₂ bzw. pO₂ Anstieg zur Vasokonstriktion.

Dies erklärt, warum uns bei willkürlicher Hyperventilation schwarz vor Augen und schwindelig wird. **Das Wissen um den aktivitätsabhängigen Energieverbrauch hat klinische Konsequenzen.** So führen z.B. **Krämpfanfälle** zu einem extrem **erhöhten Stoffwechsel**, während dämpfend wirkende Medikamente wie **Barbiturate** diesen (um bis zu 50%) **senken** können. Da das Gehirn wie bereits

erwähnt nur marginale Energiereserven hat, bleibt eine Unterbrechung der Blutversorgung nicht lange ohne Folgen.



Neurotransmitter, Modulatoren und Vesikel

Die Informationsweitergabe zwischen Nervenzellen erfolgt meist durch Überträgersubstanzen, den **Neurotransmittern**, an den Synapsen. Diese können in ihrer Wirkung z.T. noch durch ebenfalls ausgeschüttete **Modulatoren** verändert werden

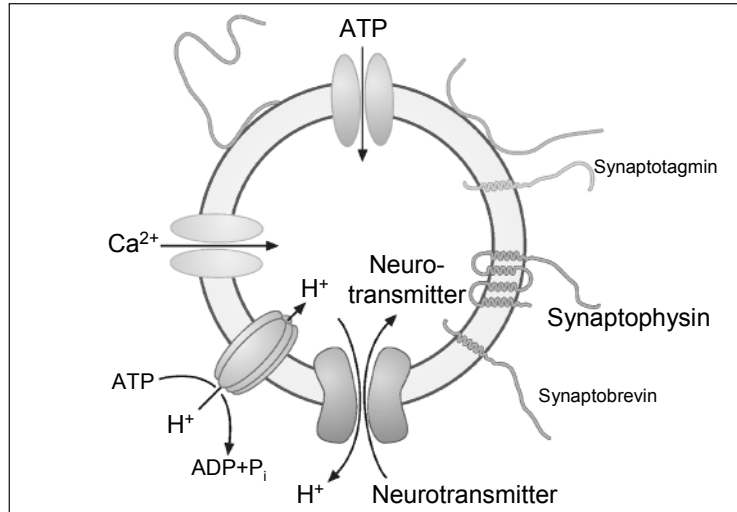
Neurotransmitter

- **Aminosäuren**
- **Aminosäurederivate**
- **Acetylcholin**
- **Polypeptide**
- (Gase)
- ...

Neuromodulator

- Purine
- ...

Die meisten Neurotransmitter werden **im Cytosol gebildet** und in **Vesikel** gepumpt um dann bei Bedarf rasch in den synaptischen Spalt abgegeben werden zu können.



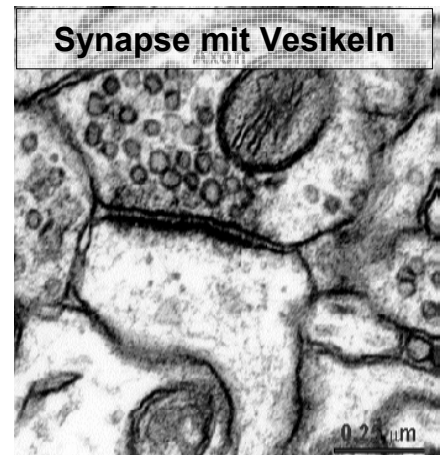
Neurotransmitter:

Aminosäuren:

Glutamat (wichtigster erregender Neurotransmitter), Aspartat (erregend bei Pyramidenzellen), **Glycin (hemmend i.b. im Rückenmark)**

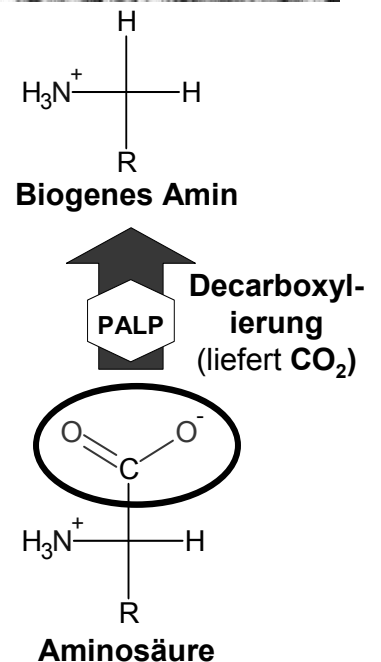
Aminosäurederivate:

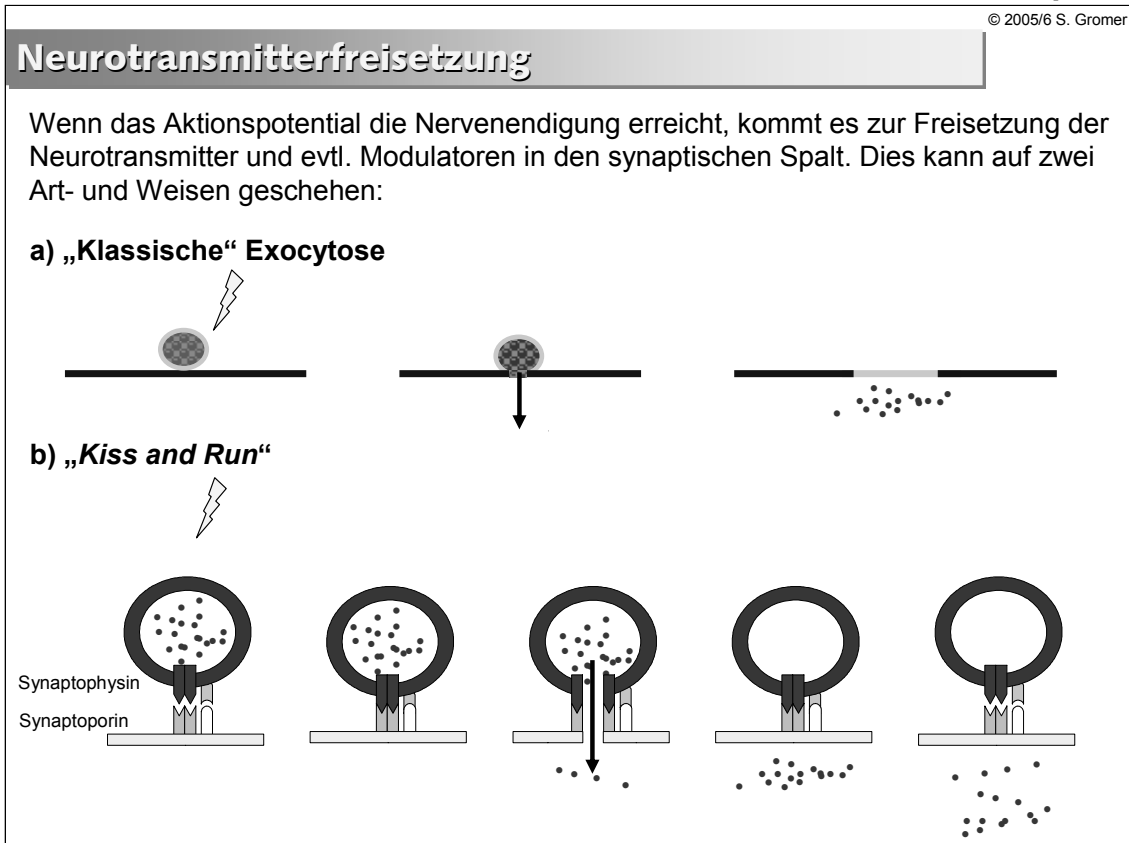
- **Biogene Amine** (siehe rechts unten, z.B. Glutamat: **GABA** (hemmend im ZNS), Histidin: Histamin)
- **Catecholamine** (Aus Tyrosin: Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin. Auch sie sind zT biogene Amine)
- **Serotonin** (aus Tryptophan) rel. wenig im Gehirn, mehr GIT und Thrombozyten. Abbau zu 5-Hydroxyindolessigsäure.
- **Acetylcholin**
- **Polypeptide:** z.B. Endorphine, Enkephaline, Dynorphine,
- Gase: Stickoxid (NO), Kohlenmonoxid (CO), wirken über cGMP



Die Aufnahme erfolgt nach der Synthese im Cytosol (oder nach Wiederaufnahme) oft im Tausch gegen Protonen, die zunächst in die Vesikel gepumpt wurden (V-ATPase, hemmbar durch Reserpin im Falle der Catecholamine). Zu erkennen ist, dass weitere Stoffe wie Ca²⁺ und ATP z.T. ebenfalls in die Vesikel gepumpt (und später freigesetzt) werden. Die Proteine der Vesikelhülle dienen verschiedenen Zwecken bei der Bindung an die Plasmamembran und Steuerung der Freisetzung. Hier greifen Gifte an: Botulinustoxin z.B. zerstört Synaptobrevin und hemmt so die Freisetzung von Acetylcholin. Einsatz: heute Blepharospasmus, Torticollis spasmodicus und „Krähenfüße“. Die Bindung von Ca²⁺ an Synaptotagmin ist wichtig für die Regulation der Freisetzung per Exocytose.

Neuromodulatoren sind z.B. die Purine (einige Autoren zählen sie auch zu den Transmittern). Adenosin z.B. moduliert allg. ZNS-Aktivität herunter (Koffein und Theophyllin hemmen seinen Rezeptor!)



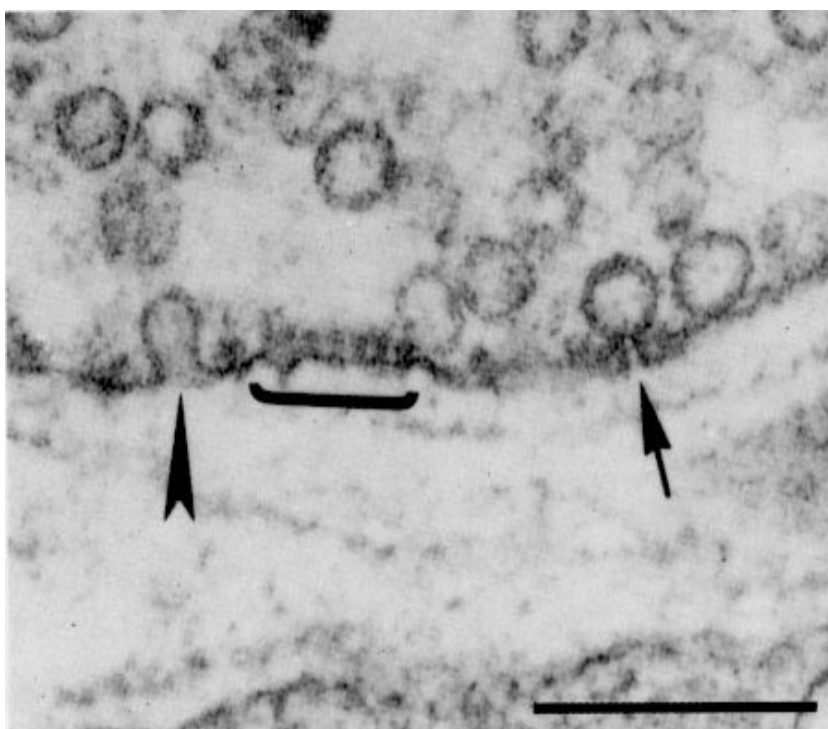


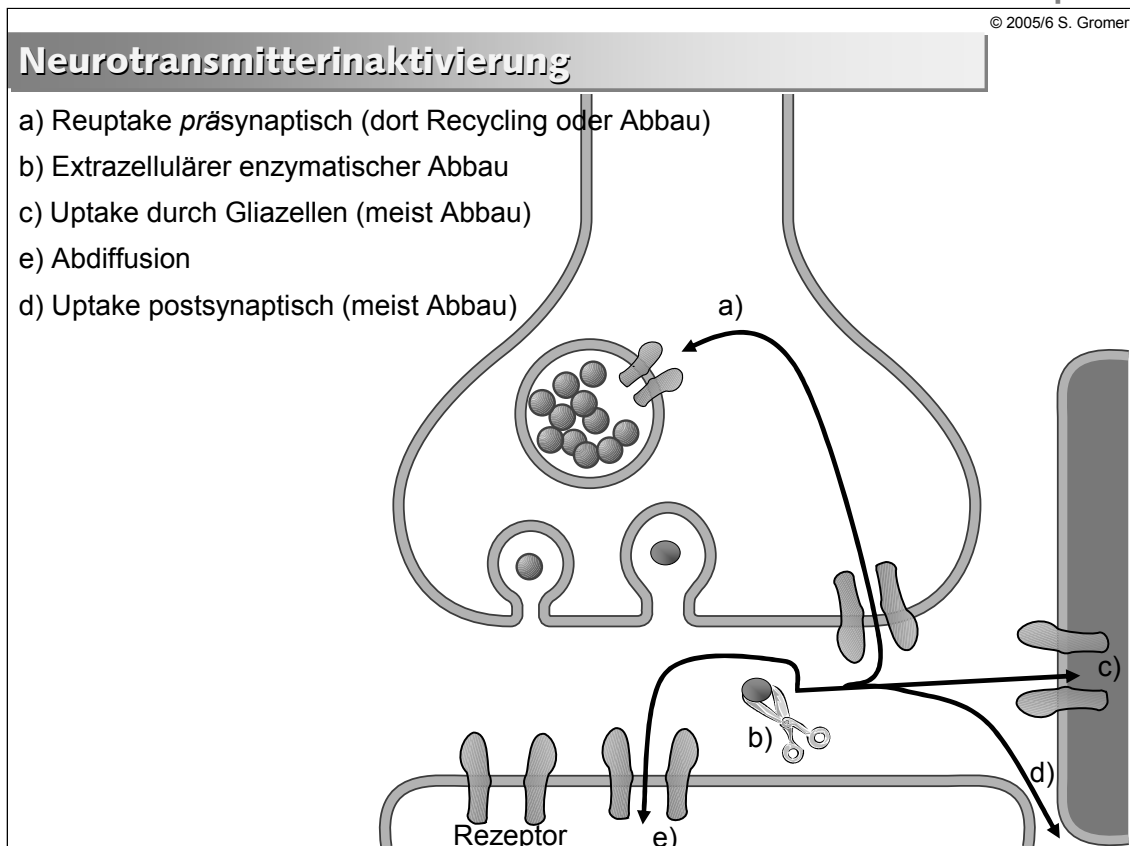
Pro Impuls werden etwa 10^7 Neurotransmittermoleküle freigesetzt. Diese Freisetzung kann auf mind. zwei verschiedene Weisen erfolgen. a) Exocytose (benötigt u.a. Synaptotegmin) b) *Kiss-and-run*. Der Vorteil des erst rel. neu entdeckten *Kiss-and-run* ist die schnellere Verfügbarkeit der Vesikel und Einsparung der Wiederaufnahme des Membrananteils. Eine schöne und animierte Darstellung findet sich hier:

http://www.neuroworld.it/aBC/kis_run.htm

- ▶ klassische Exocytose
- ➔ *kiss and run*
- } Beginnendes Membranrecycling nach Exocytose

Abbildung aus Torri Tarelli, Grohovaz, Fesce und Ceccarelli (1985) *J. Cell Biol.* 101,1386





Nach der Freisetzung des Neurotransmitters interagiert er zunächst mit dem Rezeptor und übermittelt damit sein Signal. Damit dieses nicht zum Dauersignal wird, muss die **Wirkung des Neurotransmitters örtlich und zeitlich begrenzt werden**.

Die bekanntesten Möglichkeiten sind

a) Die Wiederaufnahme an der präsynaptischen Membran. Die so wieder aufgenommenen Transmitter können entweder wieder in Vesikel verpackt oder abgebaut werden.

Diese Variante ist eine der häufigsten und kann auch pharmakologisch beeinflusst werden.

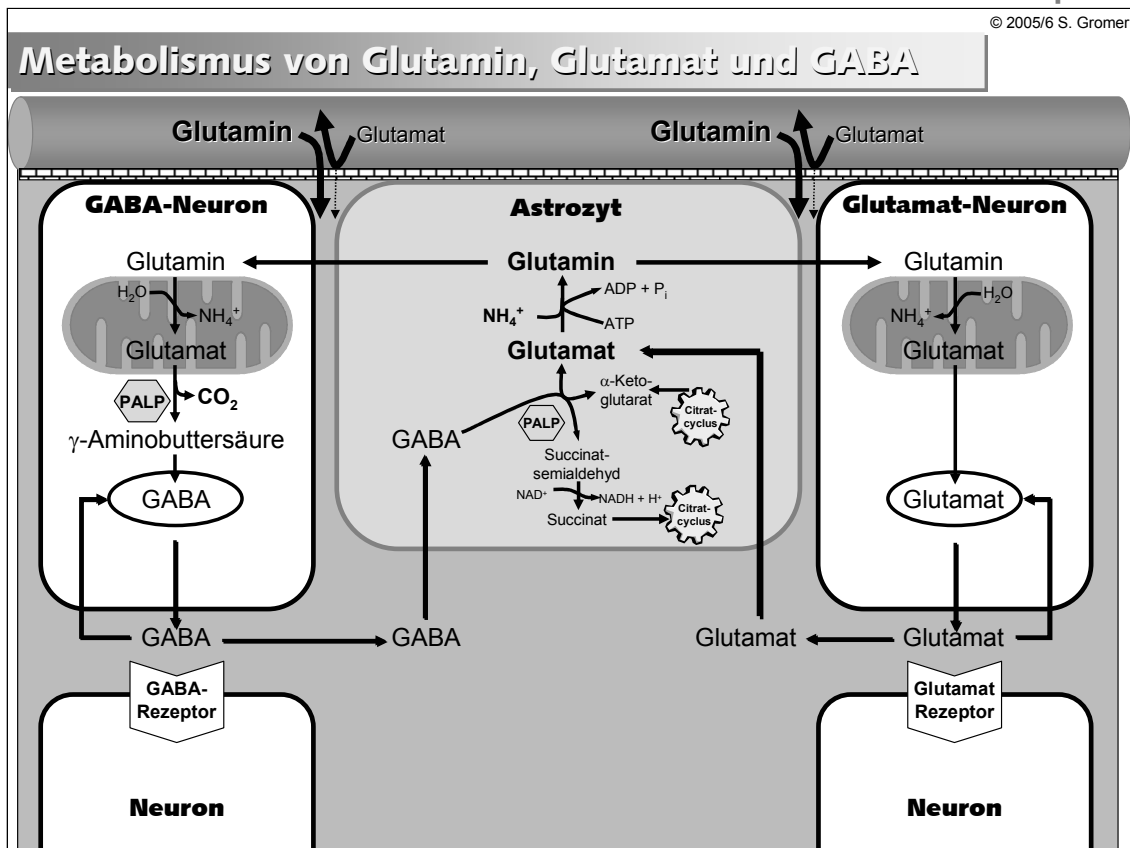
b) Extrazellulärer Abbau. Der klassische Vertreter ist sicherlich das Acetylcholin, welches durch die Cholinesterase in Acetat und Cholin gespalten wird. Die Fragmente werden dann aufgenommen und ggf. wieder zusammengesetzt. Auch bei den Catecholaminen gibt es ein extrazelluläres Enzym, das zumindest einen Teil der Catecholamine inaktiviert: Die Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT)

c) Auch Gliazellen nehmen Neurotransmitter auf. Dort werden sie zumeist abgebaut und die Fragmente ggf. den Neuronen zum Wiederaufbau überlassen.

d) Ein Teil der Neurotransmitter kann auch aus dem synaptischen Spalt abdiffundieren. Diese Neurotransmitter können nun aber auch andernorts wirken, so dass es eine Information der Umgebung gibt.

e) In seiner Bedeutung noch unklar ist die Aufnahme des Transmitters postsynaptisch

Achtung! Die einzelnen Mechanismen schließen sich nicht gegenseitig aus!

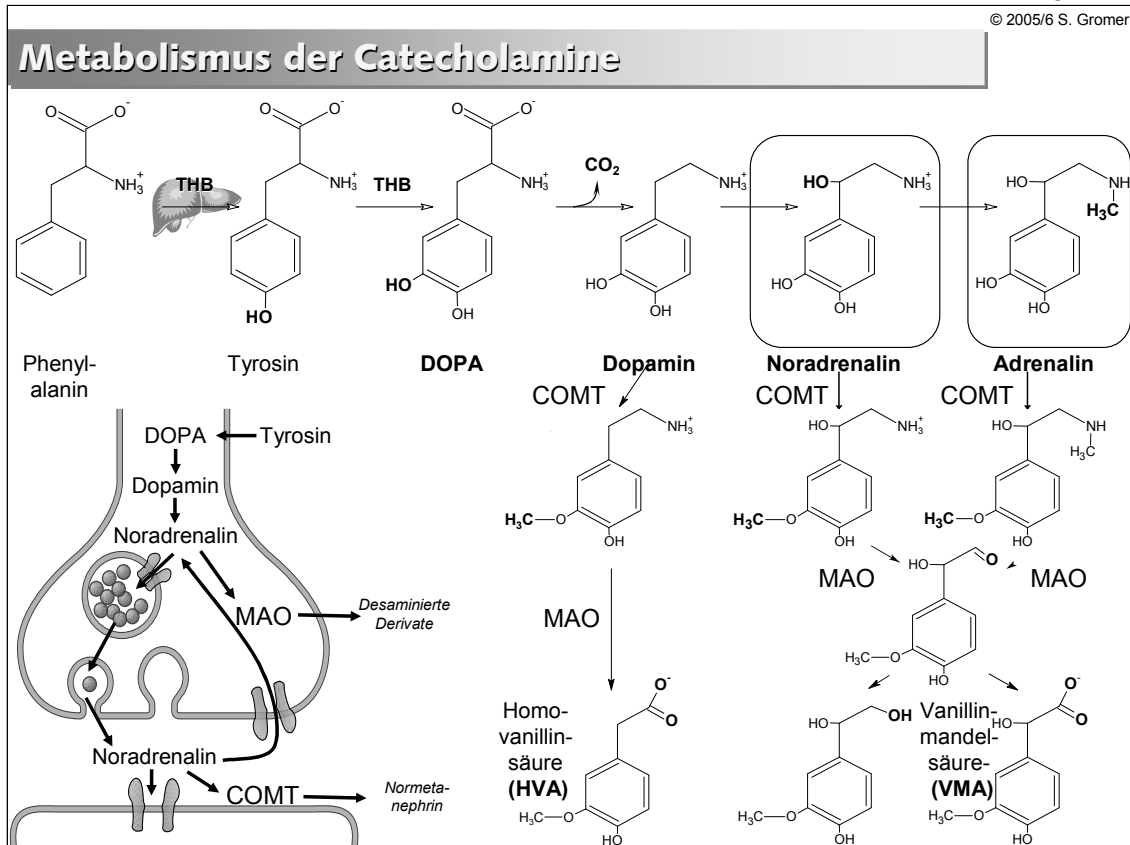


Glutamat und Glutamin (i.B. Glutamin) bilden 60% aller freien Aminosäuren im ZNS!!!

Glutamat wird überwiegend zunächst aus Glutamin aufgebaut, da es selbst nur schlecht die Blut-Hirn-Schranke passiert. Die **Glutaminase** findet sich im Mitochondrium. Das so gebildete Glutamat wird in Glutamat-freisetzenden Neuronen in Vesikeln gespeichert und bei Bedarf freigesetzt. GABA-erge-Neurone müssen zuvor Glutamat zur γ -Aminobuttersäure (GABA) decarboxylieren (PALP!). In beiden Fällen wird ein Teil der Transmitter nach der Freisetzung wieder aufgenommen und recycled. Ein anderer Teil jedoch durch umgebende Gliazellen aufgenommen. Dort werden sie beide im Cytosol wieder zu Glutamin umgesetzt (im Falle des GABA ist allerdings das Kohlenhydratgerüst des GABA in den Citratcyclus eingespeist worden. Das Glutamatgerüst bildet ein dafür entnommenes α -Ketoglutarat-Molekül). Somit wird der Citratcyclus nicht depletiert.

Bei der Rückumwandlung wurde Ammoniak verbraucht und damit entgiftet (beachte das dieser Ammoniak u.a. (aber nicht nur!) aus der hydrolytischen Desaminierung des Glutamins in den Neuronen stammt, da NH_4^+ im Gleichgewicht mit $\text{H}^+ + \text{NH}_3$ steht und letzteres gut membrangängig ist).

Ziel ist also Inaktivierung der Neurotransmitter bei adäquater Versorgung der Neurone mit Baustoffen und Ammoniakentgiftung.



Catecholamine werden überwiegend direkt aus Tyrosin gebildet, welches mit der Nahrung aufgenommen wurde. Für die Umwandlung in L-DOPA wird allerdings auch Tetrahydrobiopterin (THB) benötigt. DOPA wird decarboxyliert (Vit. B₆ abg.) und es entsteht das biogene Amin Dopamin. Dieses wird in Vesikel transportiert und dort evtl. zum Noradrenalin hydroxyliert (Anm.: Noradrenalin = N-ohne-Radikal). Ggf. wird dieses in andere Vesikel transferiert und dort methyliert (benötigt SAM und ist damit Vit. B₁₂ und Folsäure abhg.!).

Der Abbau erfolgt in mehreren Schritten, deren Reihenfolge (erst Methylierung oder erst Oxidation) rel. beliebig ist. Diagnostisch ist das Endprodukt wichtig. Bestimmte Tumore bilden Catecholamine, deren dann vermehrt entstehende Metabolite man im Urin nachweisen kann. Es gibt auch extrazerebral Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und Monoaminoxidase (MAO). Letztere existiert in zwei Isoformen (MAO-A und MAO-B). Bei der pharmakologischen Hemmung kann es so zum Barriereverlust im Darm für bestimmte Stoffe kommen, die vasoaktiv sind („Cheese“-Reaktion auf z.B. Käse und ähnliche Produkte, die einen hohen Gehalt an Catecholaminderivaten enthalten)

Vitamin A und der Sehvorgang

Vitamin A (Retinol):

Wird benötigt für

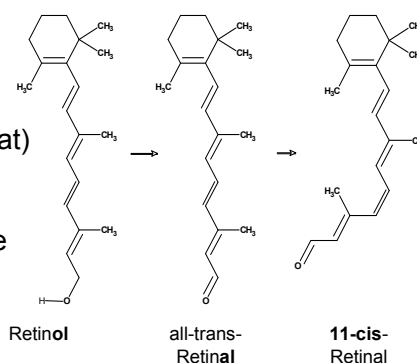
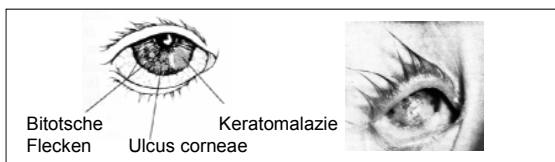
- das Sehen (**Rhodopsin**=Opsin + 11-*cis*-Retinal)
- Funktion insbesondere sekretorischer, epithelialer Zellen
- Hormonwirkung
- Fortpflanzung
- Immunabwehr

Speicherort:

- Itozellen (Sternzellen) der Leber (Retinolpalmitat)

Mangelscheinungen:

- (Nacht)blindheit, Xerophthalmie, Zellmetaplasie
Immunschwäche



Vitamin A (Körperpool 300-900 mg):

Es kommt in großen Mengen in tierischen Nahrungsmitteln vor (Leber, Niere, Milch, Eier.) vor. Da es sich dabei um „hochwertige“ (und damit teure) Lebensmittel handelt, nimmt es nicht Wunder, das ein Vitamin A Mangel die zweithäufigste Mangelernährungserkrankung weltweit darstellt. Vitamin A wird im Körper u.a. auch aus dem in Früchten und Gemüse enthaltenem β -Carotin (Provitamin A) gewonnen. Das aufgenommene oder gebildete **Retinol** wird durch die **Alkoholdehydrogenase (Zn^{2+})** zu all-trans-**Retinal** oxidiert, welches nach Isomerisierung in die 11-*cis*-Form in den Stäbchenzellen zusammen mit dem Eiweiß Opsin das **Rhodopsin** bildet. Trifft dieses Molekül Licht (500 nm), so wird aus der 11-*cis*-Form die *all-trans*-Form. Es bindet ein **G-Protein** (das **Transducin**). Dessen GTP-beladene α -Untereinheit **aktiviert eine cGMP-Phosphodiesterase**, wodurch die **Konzentration an cGMP** in der Zelle sinkt. Dies führt zum **Verschluss von Kationenkanälen** und damit zur **Hyperpolarisation**. Die normalerweise (im Dunkeln) ständige **Neurotransmitterausschüttung wird dadurch unterbunden**. Nach Spaltung des GTP in der α -Untereinheit wird Hemmung der cGMP-Phosphodiesterase wieder hergestellt. Es ist daher gut verständlich warum ein Vitamin A-Mangel früh zur Nachtblindheit führt. Die Zapfen funktionieren ähnlich, unterscheiden sich jedoch in ihrem Proteinanteil – dem Iodopsin – und damit im Absorptionsspektrum. Für Detail siehe Lehrbücher der Physiologie und z.B. http://www.tedmontgomery.com/the_eye/macula.html und <http://webvision.med.utah.edu/sretina.html>

Darüber hinaus ist Vitamin A aber auch notwendig für die **Bildung von Glykoproteinen**, weswegen Schleimbildung u.a. ebenfalls gestört werden. Dies führt ebenfalls am Auge zu den berühmten grauen, trüben **Bitotschen Flecken**, den **Ulcera** und der **Keratomalazie** im Rahmen einer **Xerophthalmie** (=trockenes Auge) die bis zur Blindheit führen kann. (Häufigste Ursache der Erblindung i.B. von Kindern in 3. Weltländern). Derivate des Vitamin A – insbesondere der Retinsäure – übernehmen auch **Hormonwirkungen** und sind u. a. für die Morphogenese und Zelldifferenzierung sehr wichtig. Wie Steroidhormone wirken sie über intrazelluläre Rezeptoren. Daher ist es nicht verwunderlich, das der Vitamin-A Bedarf in der Schwangerschaft erhöht ist. Jedoch ist eine Überdosierung ebenso gefährlich. Beschriebene, akute tödliche Vergiftungen durch den Genuss großer Mengen von roher Polarbärenleber mit exzessivem Vitamin A Gehalt spielen in der täglichen bundesdeutschen klinischen Praxis seltener eine Rolle. Im Zuge der heute sehr beliebten (meist unkontrollierten) Anwendung von Vitaminpräparaten kann es dennoch einmal zur chronischen Intoxikation kommen (mit i.B. ossären, cerebralen und gastrointestinalen Symptomen.. **Retinsäurepräparate** (Aknetherapie!) sind **während der Schwangerschaft streng kontraindiziert!** Typische Symptome einer Über- wie Unterdosierung sind z.B. Lippenkieferspalte, Fehlbildung an Armen und Beinen, offener Rücken (natürlich können diese alle auch andere Ursachen haben). Die Differenzierungswirkung insbesondere von Retinsäure spielt jedoch auch beim Erwachsenen eine wichtige Rolle. So führt Retinsäuremangel zur Plattenepithelmetaplasie in den Bronchien.

Vitamin A wird übrigens in erheblichem Umfang in den **Itozellen** der Leber (als Retinylpalmitat) gespeichert. Diese Zellen spielen eine wohl entscheidende Rolle in der Entstehung der Leberzirrhose, indem sie sich durch Noxen in fibroblastäre Zellen umwandeln