

Fragenkatalog der Biochemie.

Alle Fragen stellen eine Orientierung dar und sind nicht verbindlich

Aminosäuren und Proteine

1. Erläutern Sie die prinzipielle Struktur **proteinogener Aminosäuren** und charakterisieren Sie die funktionellen Gruppen. Wie entsteht die Peptidbindung, wie kann Sie gespalten werden und welche Eigenschaften weist sie auf (Bindungsstärke, partieller Doppelbindungscharakter, Ladungsverteilung)? Kategorisieren Sie die proteinogenen Aminosäuren hinsichtlich ihrer strukturellen (aliphatische, aromatische, langkettige, kurzkettige) und funktionellen (polare, apolare, geladene, redox-aktive, saure, basische) Eigenschaften. Zeichnen Sie die Titrationskurve einer mehrbasigen Aminosäure und kennzeichnen Sie die Pufferbereiche. Welche Aminosäure ist in Proteinen für die Pufferwirkung im physiologischen Bereich von besonderer Bedeutung? Erläutern Sie den Pathomechanismus von Erkrankungen, bei denen es zur Fehlregulation des Aminosäurestoffwechsels kommt (z.B. *Phenylketonurie*).
2. Erläutern Sie den prinzipiellen **Aufbau eines monomeren Proteins** und diskutieren Sie die Strukturebenen. Welche Bindungen sind für die Aufrechterhaltung der Proteinstruktur von besonderem Interesse? Wie können diese Bindungen gespalten werden und welche Konsequenzen hat das auf die verschiedenen Strukturebenen? Was verstehen Sie unter einer Proteindomäne? Definieren Sie die Proteindenaturierung und grenzen Sie diesen Prozess gegen die Proteinfällung ab. Erläutern Sie die Mechanismen der Denaturierung durch Hitze, Harnstoff, Säuren und Schwermetallionen. Skizzieren Sie den Vorgang der regulären Proteinfaltung und diskutieren Sie die Rolle der Chaperone. Bei welchen *Erkrankungen spielt die Fehlfaltung* von Proteinen eine bedeutende Rolle?
3. Wovon hängt die **Wasserlöslichkeit eines Proteins** ab? Skizzieren Sie in einem Diagramm die Abhängigkeit der Löslichkeit vom pH-Wert und kennzeichnen Sie den isoelektrischen Punkt des Proteins. Erläutern Sie den Mechanismus des Einsalzeffektes und Salzfällung von Proteinen. Warum eignen sich Salze mit großen Ionen (z.B. Ammoniumsulfat) besser zur Salzfällung als Salze mit kleinen Ionen (z.B. NaCl). Warum besitzen fibrilläre Proteine (z.B. Collagen, Elastin etc.) eine geringe Wasserlöslichkeit? Wie können Salzionen und andere niedermolekulare Substanzen von Proteinen abgetrennt werden? Beschreiben Sie das *Prinzip der Dialyse* und deren medizinische Bedeutung. Erläutern Sie die Zusammensetzung der Dialyseflüssigkeit und differenzieren Sie zwischen Hämodialyse und Peritonealdialyse.
4. Erläutern Sie die Prinzipien wichtiger Methoden der **Proteinanalytik** (Elektrophorese, Gelfiltration, Ionenaustauschchromatographie, isoelektrische Fokussierung). Welche Proteineigenschaften werden bei der elektrophoretischen Trennung von Eiweißen ausgenutzt? Wie groß ist die Proteinkonzentration im Blutplasma und warum wird diese nicht in Einheiten des SI-Systems (mol/l) angegeben? Erläutern Sie die Proteinzusammensetzung des Blutplasmas und diskutieren Sie die medizinischen Konsequenzen, die sich bei Erhöhung bzw. Verringerung der Konzentration einzelner Proteinklassen ergeben. Was verstehen Sie unter „kolloidosmotischem Druck“ der Proteine und warum ist dieser für

die Flüssigkeitsverteilung im Organismus von besonderer Bedeutung? Erläutern Sie die Pathogenese von *Ödemen*.

Enzyme/Enzymatik

5. Erläutern Sie die **Michaelis-Menten Kinetik** (Bindungsschema, Geschwindigkeitsgleichung, Bedeutung der kinetischen Parameter V_{\max} und K_M , grafische Darstellung im $v/[S]$ -Diagramm und im doppelt-reziproken Plot). Wie können die Parameter V_{\max} und K_M verändert werden? Zeichnen Sie die $v/[S]$ -Abhängigkeit bei einer Verdopplung der Enzymmenge. Welche Maßeinheiten besitzen V_{\max} und K_M und wie können diese Parameter experimentell bestimmt werden? Was verstehen Sie unter der „molekularen Umsatzrate“ (turnover number) eines Enzyms. Erläutern Sie das Prinzip der *Enzymdiagnostik* (Nachweis intrazellulärer Enzyme im Blutplasma) und charakterisieren Sie den Stellenwert dieser Methode im Prozess der Diagnosefindung.

6. Was versteht man unter einem **allosterischen Enzym**? Welche Bedeutung haben allosterische Enzyme? Erläutern Sie die mechanistischen Ursachen der Allosterie und definieren Sie homotrope und heterotrope Allosterie. Wie unterscheidet sich das $v/[S]$ -Diagramm eines allosterischen Enzymes und eines Michaelis-Menten-Enzyms. Nennen Sie Beispiele für allosterische Enzyme des Zwischenstoffwechsels und kennzeichnen Sie deren Bedeutung für die Regulation des Zwischenstoffwechsels. Erläutern Sie die Mechanismen der Allosterie an Hand der *Sauerstoffbindung am Hämoglobin*.

7. Erläutern Sie die Abhängigkeit der **Enzymaktivität von Temperatur und pH-Wert** (Kurvenverlauf, Arrhenius-Gleichung, Aktivierungsenergie, Protonierung von Aminosäureresten). Welche physiologische Bedeutung haben diese Abhängigkeiten? Definieren Sie die Begriffe Reaktionsgeschwindigkeit, spezifische katalytische Aktivität, Umsatzrate und Isoenzyme. Warum spielt die Bestimmung des *Isoenzymusters im Blutplasma* eine wichtige Rolle bei der Differentialdiagnostik verschiedener Erkrankungen?

8. Erläutern Sie den Begriff **Enzymkatalyse**. Welche grundlegenden Katalysemechanismen kennen Sie? Was unterscheidet Enzyme von anorganischen Katalysatoren und wie kann eine Enzymkatalyse relative einfach von einer nicht-enzymatischen Reaktion unterschieden werden? Welche thermodynamischen und kinetischen Eigenschaften einer Reaktion ändern bzw. ändern sich nicht bei einer Enzym-katalysierten Reaktion, wenn diese mit einer nicht-katalysierten Reaktion verglichen wird? Was verstehen Sie unter dem **aktiven Zentrum** eines Enzyms und wie werden Substrate und Hemmstoffe am Enzym gebunden? Wie sollte ein *diagnostisches Testsystem* aufgebaut sein, dass zur enzymatischen Bestimmung der Substratkonzentration (z.B. Glukosebestimmung im Blutplasma) verwendet wird? Diskutieren Sie dabei vor allem die Konzentrationsverhältnisse von Substrat (Glukose), Enzym und Kofaktoren.

9. Erläutern Sie den **optischen Test** zur Bestimmung der Enzymaktivität an Hand eines selbst gewählten Beispiels (z.B. ASAT, ALAT, Kreatinkinase). Was für Reaktionen können mit Hilfe des einfachen optischen Tests gemessen werden? Was versteht man unter „gekoppeltem optischen Test“? Beschreiben Sie die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches für einen gekoppelten optischen Test hinsichtlich der Konzentrationen von Substrat, Enzym, Hilfsenzym und Kofaktor. Erläutern Sie die Bedeutung des optischen Tests bei der *Enzymdiagnostik*.

10. Erläutern Sie Mechanismen der **Enzymhemmung** (kompetitive, nicht-kompetitive, unkompetitive Hemmung). Wie kann man den Hemmtyp experimentell ermitteln? Was versteht man unter reversibler und irreversibler Hemmung? Geben Sie Beispiele für physiologische Enzymhemmungen an. Nennen Sie *Medizin-relevante Hemmstoffe von Enzymreaktionen*, diskutieren Sie deren molekularen Wirkmechanismus und charakterisieren Sie deren Bedeutung in der Pharmakotherapie bestimmter Erkrankungen. Welche Möglichkeiten gibt es, Enzymhemmungen durch Arzneimittel wieder aufzuheben?

Stoffwechsel der Kohlenhydrate

11. Warum ist **Glukose-6-Phosphat** ein zentraler Verzweigungspunkt im Glukosestoffwechsel (Nennung und kurze Charakterisierung der abzweigenden Stoffwechselwege)? Welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die Regulation der Glykolyse? Welche chemischen Bindungen treten in Glu-6-P auf? Welche Enzyme kennen Sie, die die Umwandlung von Glukose in Glukose-6-Phosphat katalysieren und wie unterscheiden sie sich in ihren regulatorischen Eigenschaften? Welche Symptome stehen bei einem Patient mit *hereditärem Glukose-6-Phosphatdehydrogenase Mangel* im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes und wie kommt es zur Entwicklung dieser Symptome?

12. Erläutern Sie den chemischen Aufbau sowie Synthese und Abbau von **Glykogen**. Wie sind im Glykogen die monomeren Kohlenhydrate miteinander verknüpft? Welche anderen Formen von homomeren Polysacchariden sind Ihnen bekannt und wie ist deren grundsätzlicher Aufbau? Welche enzymatischen Schritte sind an der Synthese und dem Abbau von Glykogen beteiligt und wie wird der intrazelluläre Glykogenstoffwechsel reguliert? Nennen Sie Erkrankungen des Glykogenstoffwechsel (*Glykogenosen*) und skizzieren Sie Pathomechanismen und Therapieprinzipien.

13. Erläutern Sie den grundsätzlichen Reaktionsablauf in der **Glykolyse**. Welche Reaktionsschritte sind praktisch irreversibel und warum? Welche Bedeutung besitzt die Glykolyse für Leber, Muskulatur, Fettgewebe und Niere? Wie wird die Glykolyse in diesen Organen allosterisch reguliert? Beschreiben Sie den Zusammenhang der Glykolyse mit zellspezifischen Stoffwechsellleistungen dieser Organe (z.B. Glukoneogenese, Triglyzeridsynthese,) unter Ruhebedingungen und bei Belastung. Vergleichen Sie die Energiebilanz der Glykolyse mit der der β -Oxidation von freien Fettsäuren. Nennen Sie wichtige Hormone, die regulatorisch in die Glykolyse eingreifen, erläutern Sie deren Wirkmechanismus und stellen Sie eine Verbindung zu wichtigen *Stoffwechselkrankheiten* her.

14. Erläutern Sie den grundsätzlichen Reaktionsablauf in der **Glukoneogenese**. Welches sind die so genannten „Umgehungsschritte“ der Glykolyse? Welche Organe besitzen diesen Stoffwechselweg und wie schätzen Sie deren relative Bedeutung für die Aufrechterhaltung eines konstanten Glukosespiegels im Blut ein? Wie wird die Glukoneogenese allosterisch und durch Hormone reguliert? Erläutern Sie die Rolle der Glukoneogenese bei Nahrungskarenz und hyperkalorischer Ernährung für den Energiestoffwechsel verschiedener Zellen und Organe (Leber, Muskel, Gehirn, Erythrozyten). Welche medizinischen Probleme sind bei längerer *Nahrungskarenz* (z.B. Nulldiät zur Gewichtsreduktion) zu erwarten und wie kann diesen gegengesteuert werden?

15. Erläutern Sie den Reaktionsablauf im oxidativen und nicht-oxidativen **Pentosephosphatweg**. Welche physiologische Bedeutung haben diese Stoffwechselwege und in welcher Beziehung stehen sie zu anderen metabolischen Reaktionen (Fettsäurestoffwechsel, Hormonsynthesen, Nukleinsäurestoffwechsel, anti-oxidativer Schutz, oxidative Mikrobizidie). Wie wird der oxidative Pentosephosphatweg reguliert? Wie erklären Sie die ungewöhnlich hohe Zahl von *genetischen Defekten des Enzyms Glukose-6-Phosphatdehydrogenase* innerhalb der Bevölkerung des Mittelmeerraums?

16. Erläutern Sie die Umwandlungs- und Verwertungsmöglichkeiten von **Mannose, Galaktose, Fruktose und Sorbitol** im Stoffwechsel. Kennzeichnen Sie die Bedeutung der Leber für den Stoffwechsel dieser Kohlenhydrate und skizzieren Sie den Zusammenhang zum Glukosestoffwechsel. Diskutieren Sie den Einfluss von Insulin auf diese Stoffwechselwege. Welche genetischen Defekte im Stoffwechsel von Galaktose und Fruktose spielen klinisch eine Rolle? Erläutern Sie Kardinalsymptome und deren Entstehungsmechanismen. Welche Bausteine für Heteropolysaccharide leiten sich aus den genannten Monosacchariden ab? Was verstehen Sie unter *Fruktoseintolleranz*? Warum kann der Gebrauch von *Sorbitol als Zuckerersatzstoff zu einer Dehydratisierung* des Organismus führen?

Stoffwechsel der Lipide

17. Erläutern Sie Struktur, Synthese und Abbau von **Triglyceriden** (ohne Reaktionen auf Ebene der freien Fettsäuren). Wo kommen Triglyceride im tierischen Organismus gehäuft vor und welche biologische Bedeutung kommt ihnen zu? Wie wird der Stoffwechsel der Triglyceride in Leber, Muskel und Fettgewebe reguliert? Wie werden Triglyceride im Körper transportiert und in welcher Form werden sie aus der Nahrung aufgenommen? Kennzeichnen Sie die Rolle von Triglyceriden als Substrate der Glukoneogenese. Welche Rolle spielt ein gestörter Triglyceridstoffwechsel für die Pathogenese der *Adipositas*?

18. Erläutern Sie die Struktur, die Synthese und den Abbau von **Glycerophosphatiden und Sphingolipiden**. Wie werden Phospholipide innerhalb der Zelle bzw. im Blut transportiert? Aus welchen Stoffwechselwegen stammen die als Bausteine verwendeten Aminoalkohole und Zucker? Welche funktionelle Bedeutung haben Glycerophosphatide in biologischen Membranen? Warum und wie werden Phospholipide in Membranen asymmetrisch verteilt und welche Mechanismen erhalten

diese Asymmetrie aufrecht? Welche Verbindung besteht zwischen dem Stoffwechsel der Phosphatidylcholins (Lecithin) und dem C1-Stoffwechsel. Was verstehen Sie unter *Lipidosen* und welche Rolle spielen diese Erkrankungen?

19. Erläutern Sie die Struktur, die Synthese und den Abbau von **Fettsäuren**. Charakterisieren Sie Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen Fettsäuresynthese and Fettsäureabbau (intrazelluläre Lokalisation, Energiebilanz, Redoxfaktoren, Reaktionsablauf). Schätzen Sie den Energiegewinn beim Abbau von Palmitinsäure ab. Wie werden in der Zelle Fettsäuresynthese und Fettsäureabbau reguliert? Was versteht man unter essentiellen Fettsäuren und wie werden ungesättigte Fettsäuren metabolisiert? Welche Rolle spielt die peroxisomale Fettsäureoxidation?

20. Erläutern Sie die sich aus der Arachidonsäure ableitenden Hauptklassen von **Eikosanoiden**. Durch welche enzymatischen Schritte werden der lineare und der zyklische Reaktionsweg der Arachidonsäurekaskade eingeleitet und um welche Reaktionstypen handelt es sich dabei? Worin besteht die grundsätzliche biologische Bedeutung der verschiedenen Prostanoidklassen und wie erklären sich die teilweise antagonistischen Wirkungen von Prostaglandinen? Kennzeichnen Sie die molekulare Wirkung von Aspirin und anderen nicht-steroidalen *Entzündungshemmern* gegenüber den beiden Zyklooxygenaseformen (COX1, COX2). Welche Rolle spielen Leukotriene bei der Pathogenese des *Asthma bronchiale* und warum kann die Einnahme von Aspirin zum Asthmaanfall führen (Aspirin-induziertes Asthma)? Charakterisieren Sie das *Thromboxan/Prostazyklin-Verhältnis* als wesentlichen hämodynamischen Parameter.

21. Skizzieren Sie Struktur, Synthese und Metabolismus von **Cholesterol** und kennzeichnen Sie regulatorisch bedeutsame Reaktionen bei der Synthese. Was versteht man unter „aktivem Isopren“? Welche Bedeutung hat dieser Baustein für den Aufbau anderer Verbindungen? Wie wird der intrazelluläre Cholesterolspiegel reguliert? Welche Bedeutung hat die pharmakologische Hemmung der endogenen Cholesterolsynthese für die Prävention von Herz- und Kreislaufkrankungen? Nennen Sie biologisch wichtige Cholesterolderivate. Erläutern Sie den entero-hepatischen Kreislauf der Gallensäuren und kennzeichnen Sie die biologische Bedeutung dieser Substanzen. Warum führt eine Cholestase in vielen Fällen zu einer *Steatorrhoe*?

22. Erläutern Sie die Struktur, die Synthese und den Abbau von **Ketonkörpern**. Unter welchen Bedingungen steigt die Ketogenese an? In welchen Organen werden Ketonkörper synthetisiert bzw. verwertet? Was versteht man unter einer Ketoazidose und welche Gefahren sind damit verbunden? Erläutern Sie Prinzipien der Diagnostik und Therapie von *diabetischem Koma* und hypoglykämischem Schock sowie deren metabolische Grundlagen.

23. Erläutern Sie Struktur, Funktion und Metabolismus von **Lipoproteinen**. Welche Hauptdichteklassen von Lipoproteinen kennen Sie und worin besteht Ihre spezifische Funktion in Lipoproteinstoffwechsel des Blutplasmas? Welche Mechanismen sind am Umbau von Lipoproteinen und deren Aufnahme in Zellen beteiligt? Welche genetischen Defekte im Lipoproteinstoffwechsel sind

Ihnen bekannt? Wie kann das Lipoproteindichteprofil zur Beurteilung des Lipidstatus eines Patienten herangezogen werden? Welche Störungen im Lipoproteinstoffwechsel sind am Entstehen von *Atherosklerose* beteiligt?

Stoffwechsel der Aminosäuren

24. Geben Sie einen Überblick über den **Stoffwechsel der Aminogruppe** (Transaminierung, oxidative Desaminierung, Bildung und Verwertung von Glutamin, Harnstoffsynthese, Ammoniakausscheidung). Gehen Sie dabei u.a. auf die zelluläre und sub-zelluläre Lokalisation der entsprechenden Reaktionen ein und charakterisieren Sie den Transport von Zwischenprodukten. Erläutern Sie die zentrale Bedeutung von Pyridoxalphosphat. Unter welchen Bedingungen kommt es zu einer verminderten / erhöhten Ausscheidung von Stickstoff? Welche Rolle spielen Transaminasen (ASAT, ALAT) und die Glutamat-Dehydrogenase bei der *Enzymdiagnostik* und für welche Erkrankungen sind sie bedeutsam?

25. Erkennen Sie ein **Purin- bzw. Pyrimidinnukleotid** aus dem Formelbild. Geben Sie an, aus welchen Stoffwechselwegen die einzelnen C- und N-Atome des heterozyklischen Ringsystems stammen. Stellen Sie dar, wie sich die Purin- bzw. Pyrimidinnukleotide aus den Muttersubstanzen IMP und Orotsäure ableiten lassen. Erläutern Sie die biologische Bedeutung der Purin- bzw. Pyrimidinnukleotide. Erläutern Sie die Hauptschritte des Abbaus von Purinnukleotide. Was versteht man in diesem Zusammenhang unter „Bergungstoffwechsel“? Welche verbreitet vorkommende Erkrankung geht mit einem gestörten Purinstoffwechsel einher und welche Ernährungsempfehlungen sollten solchen Patienten gegeben werden? Warum kann es bei *Zytostatikatherapie* zu akuten Gichtanfällen kommen?

26. Erläutern sie die Prinzipien, nach denen das C-Skelett von **Aminosäuren** im Stoffwechsel verwertet wird. Was versteht man unter glukoplastischen und ketoplastischen Aminosäuren? Nenne Sie wichtige biogene Amine, die sich aus Aminosäuren ableiten. Was versteht man unter dem C1-Stoffwechsel und welche Aminosäuren sind hauptsächlich daran beteiligt? Welche Rolle spielen S-Adenosylmethionin, Biotin und Tetrahydrofolsäure im C1-Stoffwechsel? Erläutern Sie die molekulare Wirkungsweise von *Folsäureantagonisten (Zytostatika)* und Sulfonamiden (Bakteriostatika) auf den C1-Stoffwechsel. Warum hemmen *Sulfonamide* nicht die Vermehrung von menschlichen Zellen.

27. Skizzieren Sie Struktur, Synthese und Abbau von **Porphyrienen**. Was versteht man unter dem Succinat-Glycin-Zyklus? Kennzeichnen Sie die Geschwindigkeits-bestimmenden Schritte der Hämsynthese und charakterisieren Sie die translationale Regulation der verantwortlichen Enzyme durch IRPs (iron regulatory Proteins). Nennen Sie Beispiele für Häm-Proteine und erläutern die Prinzipien des Hämabbau. Welche Rolle spielt dabei die Hämoxygenase und woraus erklärt sich die anti-oxidative Wirkung des Enzyms. Was verstehen Sie unter *akuter Porphyrie*, welche Symptome hat diese Erkrankung und welche Pathomechanismen liegen ihr zugrunde?

28. Erläutern Sie Synthese und Abbau von **Catecholaminen**. Wo werden diese Verbindungen synthetisiert und welche Bedeutung haben sie für den menschlichen Organismus? Was versteht man unter Phenylketonurie (PKU)? Erläutern Sie den Pathomechanismus dieser Molekularerkrankung und leiten Sie die Symptome ab. Wie und wann muss die *Phenylketonurie* diagnostiziert werden und welche therapeutischen Maßnahmen sollten unverzüglich eingeleitet werden?

Zitratzyklus und Energiestoffwechsel

29. Erläutern Sie den grundsätzlichen Reaktionsablauf im **Zitratzyklus (ZZ)** und nennen Sie Substrate und Produkte dieses essentiellen Stoffwechselweges. In welchem zellulären Kompartiment ist der ZZ lokalisiert und wie werden Substrate, Kofaktoren und Zwischenprodukte dorthin transportiert? Welche Typen von Decarboxylierungs- und Dehydrierungsreaktionen treten im ZZ auf und welche Auswirkungen hat die Verwendung unterschiedlicher Redoxäquivalente (NAD, FAD) auf die Energiebilanz der Dehydrierungsreaktionen? Beschreiben Sie katabole und anabole Funktionen des ZZ und charakterisieren Sie die Wechselwirkung des ZZ mit anderen Stoffwechselwegen (Aminosäuren, Fettsäuren, Ketokörper, Porphyrinsynthese, Gluconeogenese etc.). Wie wird die Umsatzrate des Zitratzyklus reguliert und welche Enzyme spielen dabei eine besondere Rolle?

30. Erkennen Sie **wasserstoffübertragende Kofaktoren** (FAD, NAD, NADP, Liponsäure) aus dem Formelbild. Welche Vitamine sind am Aufbau der jeweiligen Kofaktoren beteiligt? An welchen Reaktionstypen sind die jeweiligen Kofaktoren beteiligt. Wie ist das Redoxpotential definiert und wie steht es in Beziehung zur Energiebilanz einer Reaktion? Erläutern Sie den Unterschied zwischen einer Redoxreaktion und einem Säure-Base-Gleichgewicht. Wie können Redoxäquivalente zwischen Zytosol und Mitochondrien ausgetauscht werden? Nennen Sie Erkrankungen, die mit einer *Fehlregulation im zellulären Redoxstatus* einhergehen und diskutieren Sie mögliche Auswirkungen dieser Fehlregulation.

31. Erläutern Sie den Begriff „**energiereiche Bindung**“. Warum ist die Phosphatbindung im ATP energiereich? Nennen Sie andere Metabolite mit energiereichen Bindungen und erläutern Sie deren Rolle im Stoffwechsel. Erläutern Sie an einem Beispiel den Mechanismus der Substratkettenphosphorylierung und ordnen Sie eine solche Reaktion dem Zitratzyklus zu. Was versteht man unter Gruppenübertragung?

32. Erläutern Sie Aufbau und Funktionsweise der **mitochondrialen Atmungskette** (subzelluläre Lokalisation, Redoxreaktionen, FeS-Proteine, Cytochrome, Protonengradient, elektrochemisches Potential). Was versteht man unter der Kopplung von Atmung und oxidativer Phosphorylierung und was passiert beim Entkoppeln der beiden Prozesse? Erläutern Sie den Unterschied zwischen Entkopplern und Hemmstoffen der Atmungskette und definieren Sie die molekulare Wirkungsweise dieser Substanzen. Wie verhalten sich der Elektronenfluß in der Mitochondrieninnenmembran und die ATP-Synthese bei Zugabe eines Entkopplers. Worauf beruht die toxische Wirkung von Kohlenmonoxid

und welche Sofortmaßnahmen sind bei einer akuten *Kohlenmonoxidvergiftung* durchzuführen. Beschreiben Sie Symptome einer Kohlenmonoxidvergiftung.

Stoffwechselregulation

33. Erläutern Sie die molekularen Mechanismen für die **Regulation der Enzymaktivität** durch Interkonversion, Allosterie, Dimerisierung, Genexpression und Proteolyse. Geben Sie für jede Regulationsart Beispiele aus dem Stoffwechsel an und ordnen Sie diese Regulationsmechanismen entsprechend ihrer Geschwindigkeit (langsam, schnell). Diskutieren Sie die molekularen Ursachen für die unterschiedlichen Geschwindigkeiten und berücksichtigen Sie dabei Reversibilität und Irreversibilität der Regulationsreaktionen. Nennen Sie Erkrankungen, bei denen *Dysregulationen im Stoffwechsel* als Krankheitsursache auftreten.

34. Erläutern Sie die **cAMP-abhängige Regulation** des Stoffwechsels an Hand eines selbst gewählten Beispiels. Beschreiben Sie den Aufbau und Mechanismus des beteiligten Rezeptorsystems und den Mechanismus der intrazellulären Signalwandlungskaskade. Welche pharmakologischen Möglichkeiten der Beeinflussung von cAMP- und cGMP-abhängiger Enzymaktivierungen sind Ihnen bekannt? Erläutern Sie die Wirkungsweise des *Milzbranderreger* und dessen Beziehung zum zellulären cAMP-Stoffwechsel.

35. Geben Sie einen Überblick über die **Regulation der Hauptwege des Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsels** in Muskel, Leber und Fettgewebe in der absorptiven Phase und im Hungerszustand. Welche Hormone sind an der Regulation dieser Wege hauptsächlich beteiligt? Wo werden sie gebildet bzw. sezerniert? Welche zusätzlichen Regulationsmechanismen sind neben Hormonen an der Stoffwechseleinstellung unter den genannten Bedingungen beteiligt? Welches sind die entscheidenden Regulationsenzyme für Glykolyse, Glukoneogenese, Synthese und Abbau von Fettsäuren, Triglyceriden und Cholesterol?

36. Erläutern Sie die Auslenkung der Stoffwechselregulation beim ***Diabetis mellitus***. Diskutieren Sie die Rolle des Insulins als Regulator des Stoffwechsels von Kohlenhydraten, Fetten und Aminosäuren und kennzeichnen Sie Organ-spezifische Insulinwirkungen. Erläutern Sie die Insulin-induzierte Signalwandlungskaskade. Definieren Sie die Unterschiede zwischen Typ I- und Typ II- Diabetes hinsichtlich der Symptome, der Pathogenese, der Diagnostik und der Therapieprinzipien.

Zellzyklus und Replikation

37. Nennen Sie die 4 Phasen des Zellzyklus und erläutern Sie die wesentlichen Funktionsabläufe in diesen Phasen. Erläutern Sie die Funktionen von Cyclinen, Cyclin-abhängigen Kinasen (CdK), CdK-Inhibitoren (CKI) und proteolytischer Spaltung von Cyclinen bei der Zellzyklusregulation. Kennzeichnen Sie den Angriffspunkt von Mitogenen in Zellzyklus. Welche Rolle spielen Produkte von

Protoonkogenen, Onkogenen und Antionkogenen bei der Regulation? Erläutern sie die Wirkmechanismen von TGF- β und p53.

38. Skizzieren Sie die Mechanismen des **programmierten Zelltods** (Apoptose) und grenzen Sie diese von den Mechanismen ab, die zur Nekrose führen. Nennen Sie die beiden Aktivierungswege der Apoptosekaskade und kennzeichnen Sie die Rolle von Cytochrom C und der verschiedenen Caspasen. Welche Rolle spielt die Apoptose bei Reifungs- und Differenzierungsprozessen, bei der Abwehr von Virusinfektionen und bei der *Pathogenese von Tumoren*?

39. Beschreiben Sie die Größe des **menschlichen Genoms**. Wie viele Gene werden im humanen Genom vermutet. Quantifizieren Sie die kodierenden und nicht-kodierenden Anteile des humanen Genoms und gehen Sie auf die forensische Bedeutung der repetitiven Sequenzen (besonders der Mikrosatelliten) ein. Erläutern Sie die prinzipielle Struktur humaner Chromosomen unter Verwendung der folgenden Stichworte: Nukleosomen, Histone, Chromatide, p-Arm, q-Arm, Centromer, Telomeren. Wie viele Chromosomen besitzen menschliche Zellen normaler Weise und welche Konsequenzen ergeben sich beim Abweichen von der Norm? Erklären Sie die Funktionsabläufe in den verschiedenen Phasen der Mitose (Pro-, Meta-, Ana-, Telophase) und erläutern Sie die Unterschiede zur Meiose. Welche Rolle spielt die Hemmung der Ausbildung des Spindelapparates bei der *Zytostatikatherapie* maligner Tumoren.

40. Beschreiben Sie den Mechanismus der **identischen Replikation** der nukleären DNA eukaryontischer Zellen unter Verwendung der folgenden Stichworte: Replikon, origin of replication, Helicasen, Replikationsblase, RNA-Primer, DNA-Polymerasen, Okazaki-Fragmente, RNAsen, Ligasen. Vergleichen Sie diesen Vorgang mit der Replikation von Prokaryonten und Viren. Was verstehen Sie unter Revertase und welche Rolle spielt sie für die Replikation von Retroviren? Welche Mechanismen gibt es für die Reparatur falsch synthetisierter DNA? Diskutieren Sie Besonderheiten der Telomerreplikation. Welche Rolle spielt dabei die Telomerase? Diskutieren Sie den Zusammenhang von Telomerverkürzung und Zellalterung. Erläutern Sie Grundzüge der Replikation und des Erbgangs des mitochondrialen Genoms. Welche Rolle spielen mutagene Substanzen im Replikationsprozess und welche Bedeutung haben diese für die *Carcinogenese*?

Transkription/Splicing

41. Erläutern Sie die Begriffe **Genom, Transkriptom, Proteom und Metabolom**. Wie kann die Lokalisation eines bestimmten Gens im humanen Genom bestimmt werden? Skizzieren Sie die prinzipielle Struktur humaner Gene unter Erläuterung der folgenden Strukturelemente: 5'-Ende, 3'-Ende, Exon, Intron, basaler / proximaler / distaler Promotor, Silencer, Enhancer, Polyadenylierungssignal. Vergleichen Sie den Aufbau eines eukaryontischen Gens mit dem von Prokaryonten und Viren. Welche Rolle spielt die Histonazetylierung und die DNA-Methylierung für die Initiation der Transkription?

42. Erläutern Sie den **Transkriptionsmechanismus** bei Menschen unter Berücksichtigung der verschiedenen RNA-Polymerasen. In welchem Zellkompartiment findet die Transkription statt und wie wird sie reguliert? Charakterisieren Sie die Rolle von Transkriptionsfaktoren bei der Transkriptionsregulation und skizzieren Sie verschiedene Wege der Transkriptionsfaktoraktivierung. In welchem Zellkompartiment findet meist die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren statt und welche Rolle spielt die Polyphosphorylierung der RNA-Polymerase-II? Welche *Antibiotika* greifen in den Transkriptionsmechanismus ein und wie erklärt sich deren Wirkung?

43. Was verstehen Sie unter **Splicing** und in welchem Zellkompartiment läuft das Splicing ab. Welche Rolle spielen small nuclear ribonucleoproteins (snRNP) und kleine RNA Moleküle für den Slicemechanismus und wie läuft der Splicevorgang prinzipiell ab (Bildung der Lassostruktur)? Was verstehen Sie unter „alternativem Splicing“? Nennen Sie ein medizinisch relevantes Beispiel für die Bedeutung des alternativen Splicing und gehen Sie kurz auf die Rolle der dadurch entstehenden unterschiedlichen Proteine ein

44. Welche anderen Arten (außer Slicing) der **post-transkriptionalen Modifizierung** der prä-mRNA kennen Sie? Erläutern Sie die Reaktionsprinzipien des Cappings, der Polyadenylierung und des RNA editing. Welche Rolle spielen die Cap-Struktur und der Poly-A-Schwanz für die Stabilität der mRNA und die Initiation der Translation? Beschreiben Sie ein *Medizin-relevantes Beispiel für RNA editing* und leiten Sie die sich daraus ergebenden metabolischen Konsequenzen für verschiedene Zelltypen (z.B. Hepatozyten, Enterozyten) ab

Translation

45. Erläutern Sie die wichtigsten Merkmale des genetischen Codes. Skizzieren Sie den prinzipiellen Aufbau einer mRNA unter Verwendung der folgenden Strukturmerkmale: Cap, 5'-untranslatierte Region, Startcodon, translatierte Region, Stopcodon, 3'-untranslatierte Region, Poly-A Schwanz. Beschreiben Sie den prinzipiellen **Ablauf der Translation** (Initiation, Elongation, Termination) und definieren Sie die Rolle der beteiligten Strukturen (mRNA, Ribosomenuntereinheiten, Initiationsfaktoren, tRNA, aktivierte Aminosäuren, Terminationsfaktoren). Vergleichen Sie den Ablauf der Proteinbiosynthese von Pro- und Eukaryonten. Welche Unterschiede im Translationsmechanismus werden deutlich, wenn die Synthese von intrazellulären Proteinen mit der von Membran- bzw. Exportproteinen verglichen wird? Diskutieren Sie die Mechanismen des intrazellulären Proteintransports und der intrazellulären Proteolyse. Nennen Sie *Erkrankungen, bei denen der intrazelluläre Proteinabbau eingeschränkt ist* und diskutieren Sie die klinischen Konsequenzen.

42. Skizzieren Sie die Prinzipien der **Translationsregulation**. Welche Rolle spielen in diesem Zusammenhang die untranslatierten Regionen der mRNA und die Translationsfaktoren? Beschreiben Sie die translatorische Hochregulation der Expression des Transferrinrezeptors und die Senkung der Ferritinexpression bei Eisenmangel. Gehen Sie dabei auf die Rolle der Eisen-regulatorischen Proteine

(IRP) und der Eisen-responsiblen Elemente (IRE) der mRNA ein. Welche Rolle spielt die mRNA-Stabilität für die Regulation der Genexpression? Warum können *unreife rote Blutzellen (Retikulozyten) Globin synthetisieren*, obwohl sie keinen Kern mehr besitzen und damit das Globin nicht mehr transkribiert werden kann?

43. Erläutern Sie den Mechanismus der regulären **Proteinfaltung** und welche Rolle spielen dabei Chaperone? Wie wird verhindert, dass sich fehlgefaltete Proteine in der Zelle anhäufen? Nennen Sie Antibiotika, die als Hemmstoffe der Translation fungieren und erläutern deren Wirkmechanismus. Wie erklärt man die Entwicklung von Antibiotika-Resistenz bei Mikroorganismen und welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die Antibiotikatherapie? Wie wirkt *Diphtherie-Toxin* auf die Translation?

44. Erläutern Sie den Begriff der **posttranslationalen Modifizierung** und geben Sie *medizinisch relevante Beispiele für post-translational modifizierte Proteine* an. Welche Arten von post-translationaler Modifizierung kennen Sie, in welchen zellulären Kompartimenten finden die Modifizierungsprozesse statt und welche Bedeutung hat die Modifizierung für Struktur und Funktion des reifen Proteins.? Beschreiben Sie am Beispiel des Kollagens die sequentielle Abfolge verschiedener posttranslationaler Modifikationen (Hydroxylierung, Quervernetzung, Glycosylierung, partielle Proteolyse) und kennzeichnen Sie die Bedeutung der einzelnen Schritte für die Kollagenfunktion.

Gentechnik

45. Erläutern Sie Prinzipien der folgenden gentechnischen Arbeitsmethoden und deren *Medizin-relevanten Anwendungsbereiche*: Präparation von Nukleinsäuren (DNA, RNA), DNA-Sequenzierung, Restriktionsanalytik, Polymerase-Kettenreaktion, DNA-Klonierung

46. Was verstehen Sie unter heterologer Expression **rekombinanter Proteine**. Erläutern Sie das Prinzip dieser Methode anhand der Produktion eines therapeutisch wichtigen Proteins (z.B. Insulin) in *E. coli*. Welche Struktur hat ein pro-karyontisches Expressionsplasmid und welche natürlichen Funktionen erfüllen Plasmide in Bakterien? Nennen Sie andere zelluläre Systeme, mit denen rekombinante Proteine exprimiert werden können und wiegen Sie die Vor- und Nachteile dieser Systeme gegenüber der pro-karyontischen Expression ab. Was verstehen Sie unter Proteinfarming? Wie kann man rekombinante Proteine gentechnisch modifizieren und welchen Gründe gibt es für den *therapeutischen Einsatz von Muteinen*?

47. Was sind **transgene Tiere** (und Pflanzen) und wofür finden diese Organismen in der *Medizin Verwendung*? Beschreiben Sie die Herstellung einer transgenen Maus und diskutieren Sie die Probleme des Gentransfers durch heterologe Rekombination. Nennen Sie mögliche Risiken im Umgang mit gentechnisch modifizierten Organismen.

48. Erläutern Sie die Herstellung von **knockout-Mäusen** und kennzeichnen Sie die Bedeutung dieser gentechnisch veränderten Organismen für die *bio-medizinische Forschung*. Beschreiben Sie die in vitro Herstellung der knockout-Konstrukte und das Prinzip der homologen Rekombination, das für die Insertion dieser Genkonstrukte ins Genom von embryonalen murinen Stammzellen angewandt wird. Was verstehen Sie unter *therapeutischem Klonen*?

Gendiagnostik/Gentherapie

49. Was verstehen Sie unter **Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus** (RFLP) und was für Erkrankungen können mit dieser Methode nachgewiesen werden? Skizzieren Sie das diagnostische Vorgehen und interpretieren Sie die zu erwartenden Ergebnisse bei homozygoten bzw. heterozygoten Veränderungen im genetischen Material. Was verstehen Sie unter „Single Nucleotide Polymorphism“ und welche Bedeutung haben diese Polymorphismen für Erkrankungen mit genetischer Prädisposition? Wodurch unterscheiden sich monogenische von polygenischen Erkrankungen? Wie können genetische Erkrankungen des Fötus bereits im Uterus nachgewiesen werden (pränatale Diagnostik)? Was verstehen Sie unter *Präimplantationsdiagnostik* und welche ethischen Probleme sind mit dieser Diagnoseform verbunden?

50. Was ist ein **Caryogramm** und welche Veränderungen im genetischen Material können mit dieser Methode nachgewiesen werden? Nennen Sie ein klinisch relevantes Beispiel für eine *Chromosomenduplikation* und beschreiben Sie die Symptomatik des entsprechenden Krankheitsbildes.

51. Erläutern Sie das Prinzip der **somatischen Gentherapie** und grenzen Sie diese gegen die Keimbahntherapie ab. Diskutieren Sie den Unterschied zwischen in vitro- und in vivo-Gentherapie. Welche Vektoren werden bei der somatischen Gentherapie eingesetzt? Kennzeichnen Sie deren Vor- und Nachteile hinsichtlich der Transfektionsrate und des Gefahrenpotentials. Warum werden Patienten, an denen eine Gentherapie durchgeführt wurde, häufig mit Immunsuppressiva behandelt? Welche Konsequenzen hat eine somatische Gentherapie auf die Vererbung des pathologisch veränderten Gens?

52. Was sind **Stammzellen** und welche *therapeutischen Möglichkeiten* eröffnen sie? Beschreiben Sie das allgemeine Prinzip der Stammzelltherapie und die sich daraus ableitenden Probleme. Welche Unterschiede bestehen zwischen embryonalen und adulten Stammzellen und aus welchen Quellen können diese Zellen gewonnen werden? Erläutern Sie das prinzipielle Vorgehen für die Präparation von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark.

Herz-Kreislauf und Arteriosklerose

53. Aus welchen Bausteinen besteht typischerweise ein **Lipoprotein**? Welche Lipoproteine lassen sich im Blut des Menschen nachweisen und wie kann man die einzelnen Lipoproteinklassen voneinander trennen? Beschreiben Sie die Biogenese der Chylomichronen (ausgehend von der

Fettverdauung im Intestinaltrakt). Durch welche Faktoren oder therapeutische Maßnahmen kann die Konzentration der HDL erhöht und durch welche die Konzentration der LDL vermindert werden? Charakterisieren Sie die Rolle der LCAT in systemischen Lipoproteinstoffwechsel? In welcher Beziehung steht der Lipoproteinstoffwechsel zum *metabolischen Syndrom*?

54. Erläutern Sie den **Stoffwechsel des LDL in peripheren Zellen**. Berücksichtigen Sie dabei die Rückkopplungshemmung der endogenen Cholesterolsynthese, die Wiederverwertung des LDL Rezeptors und die Rolle der ACAT. Sie bestimmen *bei einem Patienten einen Gesamtcholesterolgehalt im Blutplasma von 9 mmol/l*. Die Konzentration der Triacylglycerine liegt im Normalbereich. Aus der Familienanamnese geht hervor, dass Vater und zwei Geschwister vergleichbare Blutwerte aufweisen. Wie könnte man sich diesen Befund erklären und welche differenzialdiagnostischen Überlegungen sollten gemacht werden? Welche weiteren Laborparameter sollten bestimmt werden, um die Diagnose zu sichern? Welche möglichen Folgen sind bei dem betroffenen Patienten zu erwarten und welche Therapieprinzipien sollten Sie einleiten?

55. Erläutern Sie die molekularen Mechanismen bei der **Pathogenese der Atherosklerose**. Warum tritt nach Fett-reicher Diät eine Trübung des Blutserums auf? Was verstehen Sie unter oxidativer Modifizierung der Lipoproteine und welche Konsequenzen hat dieser Vorgang für den peripheren Lipoproteinstoffwechsel? Erläutern Sie die physiologische Rolle von Scavengerrezeptoren und kennzeichnen deren patho-physiologische Bedeutung bei der Atherogenese. Welche Rolle spielt das „vascular remodeling“ bei der Atherogenese? Durch welche diätetischen Maßnahmen kann die oxidative Modifizierung von Lipoproteinen vermindert werden? Erläutern Sie die molekularen Mechanismen, die zur Schaumzellbildung beitragen und diskutieren Sie Prinzipien der medikamentösen bzw. diätetischen Therapie der Atherosklerose sowie Präventionsmöglichkeiten.

56. Was verstehen Sie unter **Reactive Oxygen Species (ROS, Sauerstoffradikalen)** und wie werden sie im Organismus gebildet? Nennen Sie die wichtigsten ROS und erläutern Sie den Zusammenhang zwischen ROS und oxidativem Stress. Bei welchen physiologischen Prozessen und bei welchen Erkrankungen spielen ROS eine Rolle. Diskutieren Sie die molekularen Mechanismen der schädigende Wirkungen von ROS. Welche zellulären Funktionen sind davon besonders betroffen. Welche Schutzmechanismen (anti-oxidative Kapazität) hat die Evolution entwickelt, um den negativen Auswirkungen von ROS entgegen zu wirken und welche Rolle spielen dabei natürlich vorkommende Antioxidantien? Charakterisieren Sie wesentliche anti-oxidativ wirkenden Enzyme und die von ihnen katalysierten Reaktionen. Warum haben Erythrozyten und Hepatozyten eine besonders hohe anti-oxidative Kapazität? Nennen Sie Beispiele für *Erkrankungen, die mit einer erhöhten ROS Bildung einhergehen*.

57. Ein Patient wird mit Verdacht auf einen **Myokardinfarkt** in die Klinik eingewiesen. Erläutern Sie die Besonderheiten im Energiestoffwechsel von Kardiomyozyten und dessen Umstellung bei akuter Ischämie. Welche Labor-medizinischen Parameter könnten den Verdacht auf Herzinfarkt

untermauern? Erläutern Sie die Bedeutung verschiedener Serumparameter für die Herzinfarkt diagnose und diskutieren Sie deren Organspezifität und den Zeitverlauf beim Herzinfarkt. Welche Rolle spielt die Bestimmung des Isoenzymmusters bei der differenzialdiagnostischen Beurteilung einzelner Serumparameter? Der Patient berichtet dem diensthabenden Arzt, dass bei ihm typische Anzeichen eines Infarkts, wie Schmerzen in der Brust, ausstrahlende Schmerzen in den Oberarm nicht aufgetreten seien. Gibt es hierfür eine sinnvolle Erklärung?

Blut

58. Erläutern Sie die **allgemeinen Funktionen des Blutes** und nennen Sie dessen wichtigste korpuskuläre und nichtkorpuskuläre Bestandteile. Definieren Sie die *Normalwerte* der folgenden basalen Laborparameter und diskutieren Sie deren diagnostischen Bedeutung: BSG, Hb, HK, MCHC, MCV, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl. Was verstehen Sie unter dem Differentialblutbild und wann ist dessen Bestimmung sinnvoll? Wie hoch ist das Blutvolumen eines normalen Menschen und wie viele Erythrozyten gehen beim Verlust von 2l Blut verloren? Sie erhalten die vom Oberarzt die Aufgabe, für diagnostische Zwecke ein 1 ml Plasma und 1 ml Blutserum von einem Patienten zu gewinnen. Beschreiben Sie den Unterschied zwischen Plasma und Serum und ihre Vorgehensweise bei der Präparation der beiden Fraktionen.

59. Skizzieren Sie die Struktur eines reifen **Erythrozyten** und diskutieren Sie Besonderheiten im Stoffwechsel dieser Zelle. Gehen Sie dabei auf folgende Stoffwechselwege ein: Glykolyse, oxidativer Pentosephosphatweg, Glykogenstoffwechsel, Zitratzyklus, Fettsäuresynthese und β -Oxidation, Atmungskette, Nukleotidabbau, Bergungstoffwechsel, Transkription, Translation. Welche Möglichkeiten hat der Erythrozyt ATP zu synthetisieren und welches Substrat stellt die Hauptenergiequelle dar? Wie hoch ist die intrazelluläre Glukosekonzentration im Erythrozyten und wie gelangt die Glukose aus dem Plasma in die Zelle? Warum steigt bei längerem Aufenthalt in großer Höhe der erythrozytäre 2,3-BPG Gehalt und welche Auswirkung hat dies auf Ausdauerleistungen? Welche anti-oxidativen Schutzsysteme besitzt der Erythrozyt und warum ist anti-oxidativer Schutz für diese Zelle von besonderer Bedeutung? Welche Rolle spielt das Zytoskelett für die Struktur des Erythrozyten und welche *klinischen Veränderungen* ergeben sich, wenn es zu genetisch bedingten Veränderungen von Zytoskelettproteinen kommt?

60. Was verstehen Sie unter **Anämie** und welche Ursachen können diesem Symptom zugrunde liegen. Nennen Sie unterschiedliche Anämieformen, differenzieren Sie dabei zwischen hypo-, hyper- und normochromer Anämie und geben jeweils Beispiele dafür an. Welche Ursachen hat die *perniziöse Anämie* und welche Rolle spielt dabei das Vitamin B₁₂. Warum kann das Vitamin B₁₂, das im Darm durch die Darmflora hergestellt wird, vom Organismus kaum genutzt werden? Warum entwickelt sich bei Frauen häufige eine Eisenmangelanämie als bei Männern und wie würden sie eine solche Anämie therapieren?

61. Erklären Sie die prinzipielle Struktur des **Hämoglobins** und erläutern Sie die Sauerstoffbindungskurve an Hand einer Skizze (Beschriftung der Achsen). Diskutieren Sie die molekularen Ursachen der Kooperativität der Sauerstoffbindung und gehen Sie in diesem Zusammenhang auf die T- und R-Struktur des Hb ein. Welche molekularen Veränderungen laufen bei der Sauerstoffbindung ans Hb ab und wie beeinflussen diese die Säure-Base-Eigenschaften dieses Proteins? Was verstehen Sie unter Hämoglobinopathien und wodurch unterscheiden sich alpha- und beta-Thalassämien? Erläutern Sie die molekulare Ursache der *Sichelzellanämie*. Warum kommen *Sichelzellanämie*, *Thalassämien* und Molekularerkrankungen des erythrozytären Glukosestoffwechsels (z.B. Glukose-6-phosphatdehydrogenase-Mangel, Pyruvatdehydrogenase-Mangel) im Mittelmeerraum und in bestimmten Regionen Afrikas gehäuft vor?

62. Skizzieren Sie die **Struktur und die Funktionen von Thrombozyten**. Welche Stoffwechselbesonderheiten weisen Thrombozyten auf? Gehen Sie dabei besonders auf folgende Stoffwechselwege ein: Glykolyse, Gylkogenstoffwechsel, oxidativer Pentosephosphatweg, Zellatmung, Eikosanoidstoffwechsel. Was verstehen Sie unter Thrombozytopenie und welche Ursachen können dieser Erkrankung zugrunde liegen? Erläutern Sie wesentliche metabolische Umstellungen, die bei der Aktivierung von Thrombozyten ablaufen. Welche Mechanismen spielen bei der Adhäsion von Thrombozyten an die Gefäßwand eine wichtigen Rolle und wie kommt es zur Thrombozytenaggregation? Erklären Sie die antagonistischen Effekte der beiden Eikosanoide Thromboxan A₂ und Prostazyklin I₂ und diskutieren Sie die Wirkung von Azetylsalizylsäure auf die Synthese dieser Mediatoren in Thrombozyten und Gefäßendothelien. Welche Rolle spielen stabile Prostazyklinderivate bei der Behandlung der *peripheren arteriellen Verschlusskrankheit*?

63. Erläutern Sie die allgemeinen Prinzipien der **Hämatopoese** und diskutieren Sie dabei die Entwicklung des Differenzierungsgrades und der Proliferationspotenz. Charakterisieren Sie die unterschiedlichen Entwicklungslinien der Blutzellen (erythroide Reihe, myeloische Reihe, lymphozytäre Reihe, monozytäre Reihe, megakaryotytäre Reihe) und erläutern Sie den Einfluss verschiedenen hämatopoetischer Zytokine (z.B. EPO, GM-CSF, G-CSF). Welche Auswirkungen hat ein Differenzierungsarrest in einer dieser Reihen? Diskutieren Sie Unterschiede im Differenzierungsgrad der Leukozyten bei *akuter und chronischer Leukämie* und erläutern Sie die Prinzipien ausgewählter Therapieformen bei der Leukämiebehandlung.

64. Wie hoch ist die Proteinkonzentration im **Blutplasma**? Welche Ursachen führen zu einer Hypo- bzw. Hyperproteinämie und welche Folgen sind dabei zu erwarten? Erklären Sie Herkunft und Bedeutung wichtiger Plasmaproteine, wie Albumin, Transferrin, CRP, Coeruloplasmin, alpha-Antitrypsin, Transcortin und Immunglobuline. Wie können Plasmaproteinklassen voneinander getrennt werden? Beschreiben Sie die Prinzipien der Trennmethode. Welche diagnostischen Schlussfolgerungen ergeben sich aus einem veränderten Fraktionsmuster? Erläutern Sie die Pathomechanismen, die zur Ausbildung von Ödemen führen. Warum treten bei schweren Lebererkrankungen *Ödeme* auf?

65. Erläutern Sie den Ablauf der **plasmatischen Gerinnungskaskade**, skizzieren Sie die Wechselwirkung von extrinsischem und intrinsischen Gerinnungssystemen und definieren Sie die gemeinsame Endstrecke der Blutgerinnung. Warum kommt es bei schweren Lebererkrankungen zu Gerinnungsstörungen? Nennen Sie basale Laborparameter zur Einschätzung der Gerinnungshomöostase und erläutern Sie das Prinzip ihrer Bestimmung. Definieren Sie die antagonistische Rolle des fibrinolytischen Systems und diskutieren Sie Regulationsmechanismen von Blutgerinnung und Fibrinolyse. Welche Bedeutung hat Vitamin K für das plasmatische Gerinnungssystem, wie wirken *Vitamin K Antagonisten* und welche Indikationen bestehen für eine Vitamin K Therapie. Erläutern Sie die molekulare Wirkungsweise von Heparin. Unter welchen Bedingungen können Heparinderivate als *Gerinnungshemmer* eingesetzt werden? Ein Patient hat über mehrere Wochen *Azetylsalicylsäure* zur Thromboseprophylaxe zu sich genommen und stellt plötzlich fest, dass sein Stuhl sehr dunkel aussieht. Wie könnte man diese Beobachtung erklären und welche Gegenmaßnahmen sind unverzüglich einzuleiten?

66. Diskutieren Sie die Rolle des Eisens im menschlichen Organismus und die allgemeinen Prinzipien des **Eisenstoffwechsels**. Wie hoch ist der Körperbestand an Eisen, in welchen Proteinen kommt es hauptsächlich vor und welche Menge dieses Spurenelementes sollte man sich täglich zuführen? Welche Nahrungsmittel enthalten größere Mengen an Eisen und wie wird Eisen im Blut und in den Zellen transportiert? Welche Mechanismen spielen bei der Aufnahme des Eisens periphere Zellen eine wichtige Rolle? Beschreiben Sie die Rolle des Eisens als Regulator der Genexpression und konzentrieren Sie sich dabei auf die Translationskontrolle des Transferinrezeptors und der delta-Aminolevulinat-Synthase (regulatorisches Enzym der Häm-Synthese). Erläutern Sie die Rolle der Hormone Erythropoetin und Hepsidin auf den Eisenstoffwechsel. Was verstehen Sie unter *Hämosiderosen* und welche Pathomechanismen liegen diesen Erkrankungen zugrunde.

Immunologie

67. Definieren Sie die **Dichotomie des menschlichen Immunsystems** und erläutern Sie Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Subsystemen (zelluläres, humorales, adaptives, nicht-adaptives). Ordnen Sie die folgenden Zellen dem adaptiven bzw. dem nicht-adaptiven System zu: B-Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen, T-Lymphozyten, neutrophile Granulozyten. Was verstehen Sie unter Antigenen, Haptenen, Superantigenen und Tolerogenen? Erläutern Sie die Mechanismen der Antigenprozessierung und der Antigenpräsentation und skizzieren Sie die Rolle der MHC Proteine in, des Proteasoms, des TAP und der invarianten Kette (I_C). Was für Antigenpeptide werden über MHC I Proteine und was für Antigenpeptide über MHC II Proteine präsentiert? In welchen Zellen werden MHC I bzw. MHC II Proteine exprimiert und welche Rolle spielen MHC Proteine für die Gewebetypisierung im Vorfeld von *Organtransplantationen*? Welche Rolle spielen die Oberflächenantigene CD3, CD4 und CD8 bei der Antigenpräsentation?

68. Antikörper und T-Zellrezeptoren sind die **Antigen-erkennenden Strukturen** im humoralen bzw. zellulären Immunsystems. Beschreiben Sie den prinzipiellen Aufbau von Antikörpern und T-

Zellrezeptoren sowie die strukturelle Grundlage für die Klasseneinteilung der Immunglobuline (IgG, IgM, IgD, IgE, IgA). Nennen Sie die Voraussetzungen für die strukturelle Vielfalt der Antikörper bzw. T-Zellrezeptoren und erläutern Sie die Prozesse, die dabei eine wesentliche Rolle spielen. Gehen Sie dabei auf folgende Stichworte ein: Gensegmentierung (V, D, J), somatische Rekombination, Leserahmenverschiebung, Hypermutationen, Affinitätsreifung, P- und N-Nukleotide. Was verstehen Sie unter positiver und negativer klonaler Selektion von B- bzw. T-Zellen, welche Mechanismen liegen diesen Prozessen zugrunde und in welchen Organen laufen sie ab? Wie verläuft der Klassenwechsel der Antikörper nach primärem Antigenkontakt auf molekularer Ebene? Erläutern Sie den Vorgang der passiven und der aktiven Immunisierung und nennen Sie *Erkrankungen bei denen diese Immunisierungsarten präventiv angewendet* werden. Welche Probleme ergeben sich bei *wiederholter passiver Immunisierung*? Was sind monoklonale Antikörper, wie werden sie hergestellt, welche Vorteile haben sie gegenüber polyklonalen Antikörpern und wofür werden sie in der Medizin verwendet?

69. Erläutern Sie die **Prinzipien der adaptiven humoralen bzw. zellulären Immunantwort**. Was verstehen Sie unter einer präzipitierenden bzw. agglutinierenden Immunreaktion? Welchen Vorgang bezeichnet man mit Opsonierung und welche Beziehung besteht zwischen Opsonierung und Phagozytose? Welche Rolle spielen professionell antigenpräsentierende Zellen, T-Helferzelle, T-Supressorzellen und Gedächtniszellen für die humorale Immunantwort? Wie reifen B- bzw. T-Lymphozyten? Beschreiben Sie diese Prozesse unter der Verwendung der Begriffe „Antigen-unabhängige und Antigen-abhängige Reifungsphase“. Definieren Sie das Konzept der Kostimulation von T-Zellen durch antigenpräsentierende Zellen. Welche Rolle spielt Interleukin-2 für die T-Zellproliferation? Erläutern Sie die Rolle CD8-positiver zytotoxischer T.Zellen im Verlauf einer Virusinfektion und skizzieren Sie wesentliche Unterschiede zwischen CD4 positiven T-Helferzellen vom Typ 1 (TH1-Reaktion) und CD4 positiven TH2-Zellen (TH2-Reaktion). Welche Zellen des Immunsystems sind hauptsächlich an der Abstoßung von *Organtransplantaten* beteiligt und wie kann diese Reaktion pharmakologisch beeinflusst werden?

70. Nennen Sie wesentliche zelluläre und humorale Elemente des **nicht-adaptiven Immunsystems**. Erläutern Sie Mechanismen der Pathogenerkennung durch neutrophile Granulozyten und professionell antigenpräsentierende Zellen. Was verstehen Sie unter Toll-like Rezeptoren und welche Rolle spielen sie für das nicht-adaptive Immunsystem? Skizzieren Sie die molekularen Mechanismen der Entzündungsreaktion unter Verwendung der folgenden Begriffe: Phagozytose, Entzündungsmediatoren, Chemotaxis, Chemokinese, Akutphasenproteine, Fibrin. Erläutern Sie die Funktionsweise des Komplementsystems und definieren Sie dessen Rolle bei der nicht-adaptiven Immunantwort. Welche Arten der Komplementaktivierung sind Ihnen bekannt und welche Rolle spielt das Komplementsystem bei der Opsonierung von Pathogenen. Welche Bedeutung haben die kleinen *Spaltprodukte* der Komplementaktivierung als *Anaphylaxine*?

71. Versagen bzw. überschießende Reaktionen des Immunsystems können zu schweren Erkrankungen (**Immunpathologie**) führen. Ein HIV-positiver Patient wird wegen einer schweren

Lungenentzündung in die Klinik eingeliefert. Bei ihm wird eine Pilzinfektion im Bereich der Mundschleimhaut festgestellt, die bei intaktem Immunsystem kaum auftritt. Erläutern Sie den prinzipiellen Aufbau und die Wirkungsweise von HIV. Welche Rezeptoren bzw. Korezeptoren sind für die HIV-Infektion bedeutsam? Welche Therapieansätze gibt es derzeit für *AIDS* Patienten und welche Präventionsmaßnahmen können die Ausbreitung der Infektion eindämmen. Was verstehen Sie unter allergischen Erkrankungen? Ein Patient kommt mit starkem *Heuschnupfen* (allergische Rhinitis) zum Allergologen und möchte sich hyposensibilisieren lassen. Was verstehen Sie unter Hyposensibilisierung? Nennen Sie die verschiedenen Typen der Überempfindlichkeitsreaktionen und geben jeweils ein Beispiel an. Welchen Rolle spielen Mastzellen bei allergischen Reaktionen und wie kommt es zu den Symptomen bei einer Allergie? Erläutern Sie die Pathogenese von *Autoimmunerkrankungen* an einem Beispiel und diskutieren Sie die Rolle von agonistischen und antagonistischen Autoantikörpern.

Biomembranen

72. Erläutern Sie den prinzipiellen **Aufbau von Biomembranen** unter Verwendung der folgenden Begriffe: Membranlipide, Membranproteine, Lipidanker, Glykokalix, asymmetrischer Aufbau, Membranfluidität. Beschreiben Sie das Fluid-Mosaik-Modell von Biomembranen und definieren Sie den Begriff Lipid-Raft. Welche Faktoren beeinflussen die Membranfluidität und welche Rolle spielt diese für die Zellfunktion? Was verstehen Sie unter Lateraldiffusion und Phospholipid-Flip-Flop? Welche Organellen eukaryonter Zellen werden von einer Doppelmembran begrenzt und welche Rolle spielt die Zellwand bei einigen Bakterienarten? Erläutern die Mechanismen des Stofftransports durch die Kernmembran.

73. Diskutieren Sie die unterschiedlichen Prozesse, die an der **Neusynthese von Biomembranen** (Membranogenese) beteiligt sind, und deren intrazelluläre Lokalisation. Charakterisieren Sie die Mechanismen der Vesikulation, des Vesikeltransports und der Membranfusion und definieren Sie die Rolle der Proteine Dynamin, Clathrin, V-SNARE, T-SNARE, SNAB, COPI und COPII. Bei welchen biologisch relevanten Prozessen spielen Vesikulation und Membranverschmelzung eine wesentliche Rolle? Diskutieren Sie die molekularen Mechanismen des intrazellulären Vesikeltransports und beschreiben Sie dabei die Rolle von Kinesin, Dynein und der Mikrotubuli,

74. Beschreiben Sie die Möglichkeiten des **Stofftransports über Biomembranen** unter Verwendung der folgenden Stichpunkte: Uniport, Antiport, Symport, freie Diffusion, Träger-vermittelte Diffusion, primär Energie-abhängiger Transport, sekundär Energie-abhängiger Transport. Erläutern Sie molekulare Wirkungsweise von Ionenkanälen (Senkung der Aktivierungsenergie für die Dehydratisierung) und diskutieren Sie die Mechanismen der Ionenselektivität. Beschreiben Sie den Aufbau, die Lokalisation, die Funktionsweise und die biologische Bedeutung der Glukosepermease (GLUT1), der Ca^{++} -ATPase, der K^+ - Na^+ -ATPase, des Na^+ / H^+ -Austauschers, des Na^+ /Gluc-Cotransporters, des $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauschers und der ABC-ATPasen. Welche *Erkrankungen gehen mit einer Verschlechterung der freien Diffusions von Atemgasen* einher? Diskutieren Sie die Pathomechanismen.

Endokrinologie

75. Erläutern Sie am Beispiel des Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Systems die **Regulationsebenen der Cortisolsynthese**. Welche Hormone und Freisetzungsfaktoren (releasing hormones) sind daran beteiligt und welche Rückkopplungsmechanismen gib es? Kennzeichnen Sie Möglichkeiten der Fehlregulation beim Hyperkortisolismus (*M. Cushing*).

76. Definieren Sie den Begriff „Hormon“ und skizzieren Sie die **Prinzipien der Biosynthese, die Signalwandlungskaskade, die biologischen Wirkungen und den Abbau** der folgenden Hormone.

- Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin
- Androgene, Gestagene, Östrogene
- Tyroxin, Trijodthyronin,
- Insulin, Glucagon, Cortisol
- Thromboxan, Prostacyclin, Prostaglandine, Leukotriene

77. Diskutieren Sie die Ursachen, Symptome, Pathomechanismen und Therapieprinzipien folgender **endokriner Erkrankungen**, die mit einer Dysregulation der Hormonproduktion in den Nebennierenrinden einhergehen: Diabetes insipidus, M. Cushing, CONN-Syndrom. Was verstehen Sie unter dem *iatrogenen Cushing-Syndrom*?

78. Erläutern Sie Symptome, Ursachen und Pathomechanismen von **Hypo- bzw. Hyperthyreose**. Definieren Sie den Jodbedarf eines erwachsenen Menschen und nennen Sie wesentliche Nahrungsquellen dieses Spurenelementes. Beschreiben Sie die Synthese, den Transport (im Blutplasma), die Signalwandlungskaskade (zellulärer Import, nukleäre Rezeptoren) und den Abbau der Schilddrüsenhormone.

Leber

79. Erläutern Sie **Organ-spezifische Funktionen der Leber für den Gesamtorganismus** und berücksichtigen Sie dabei folgende Stichpunkte: Leber-spezifische metabolische Funktionen, die Leber als Ausscheidungsorgan, Beteiligung der Leber bei der Hormonsynthese (Calcitriol, Angiotensinogen, Kininogene), Speicherfunktion der Leber, Entgiftungsfunktion, Rolle der Leber bei der Entzündungsreaktion (Akutphasenproteine) und der Blutgerinnung. Nennen Sie wesentliche Symptome und Gefahren des *akuten Leberversagens*.

80. Kennzeichnen Sie die **metabolischen Besonderheiten der Leber** im Kohlenhydratstoffwechsel (Leber-spezifischer Metabolismus von Glucose, Fruktose, Galaktose, Sorbitol), im Aminosäurestoffwechsel (ox. Desaminierung, Harnstoffsynthese, Glutaminsynthese) und im Lipidstoffwechsel (Apolipoproteine, Synthese von Cholesterol und Ketonkörpern). Welche Symptome entwickeln sich bei *chronischer Leberzirrhose* und wie kann man diese erklären?

81. Beschreiben Sie den dualen Charakter des **hepatischen Ethanolstoffwechsels**. Erläutern Sie dabei die Rolle der Alkoholdehydrogenase und des mikrosomalen Ethanol-oxidierenden Systems (MES). Diskutieren Sie die metabolischen Ursachen für die Entwicklung einer *Fettleber* bei chronischem Alkoholabusus und für die Veränderungen im Bindegewebsstoffwechsel, die letztlich zur *Leberzirrhose* führen.

82. Diskutieren Sie die Mechanismen der **hepatischen Biotransformation** unter Berücksichtigung folgender Schwerpunkte: Phase 1 (Hydroxylierung, Dealkylierung, Desaminierung), Phase 2 (Glucuronidierung, Sulfatierung, Acetylierung, Glutathionylierung), Phase 3 (zellulärer Export über multidrug resistance transporter), multidrug resistance transporter related proteins (MRP), ABC-Transporter). Welche Rolle spielt das Enzymsystem Cytochrom-P450 bei der hepatischen Biotransformation und in welchem Zusammenhang steht die Induktion dieses Systems zur Gewöhnungsreaktion bei *chronischer Schmerzmitteltherapie*? In welchem subzellulären Kompartiment kommt Cyt-P450 überwiegend vor?

83. Erklären Sie den **Stoffwechsel der Gallenfarbstoffe** unter Berücksichtigung folgender Stichpunkte: Herkunft der Gallenfarbstoffe, Transport im Blut, Import in Hepatozyten (organic anion transport protein), hepatische Glukoronidierung, Export aus Hepatozyten (multidrug resistance protein 2), enterohepatischer Kreislauf, enteraler Umbau. Beschreiben Sie die Pathomechanismen und die Gefahren, die dem *Neugeborenenikterus* zugrunde liegen und erläutern Sie das Prinzip der Phototherapie. Was verstehen Sie unter dem *M. Meulengracht* (Gilbert-Syndrom), der bei 5-10% der mitteleuropäischen Bevölkerung vorkommt.

84. Beschreiben Sie die Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit und skizzieren Sie die Prinzipien der hepatische Synthese von **Gallensäuren**. Welche Enzyme bzw. Transportsysteme (hepatozellulärer Import, hepatozellulärer Export) sind für Bildung der Gallenflüssigkeit bedeutsam? Diskutieren Sie dabei vor allem die Rolle der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, des Na^+ -abhängigen Gallensäuretransporters, des organischen Anionentransporters (für den Import), der hepatischen Carboanhydrase, des Bicarbonat-Chlorid-Austauschers, des bile salt export proteins, des multidrug resistance transporters, des multidrug related proteins und von ABC-Transportern (für den Export). Auf welche Weise beeinflusst die enterale Gabe von *nicht-resorbierbaren Anionenaustauschern* den Gallensäurestoffwechsel und welche Auswirkungen hat dieses Verfahren auf den systemischen Cholesterolfstoffwechsel?

Intrazelluläre Signalwandlung

85. Erläutern Sie die Prinzipien der intrazellulären Signalwandlung durch **Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAPK)** und verwenden Sie dabei folgende Stichpunkte: Agonist-Rezeptor Interaktion, Rezeptoraktivierung, kleine G-Proteine, MAP3-Kinase, MAP2-Kinase, MAP-Kinase, Substratproteine. Kennzeichnen Sie die Rolle von „Scaffold-Proteinen“ in der Signalkaskade und diskutieren Sie die Signalamplifikation während der Phosphorylierungskaskade.

86. Beschreiben Sie an einem Beispiel die Rolle und Wirkungsweise von **heterotrimeren G-Proteinen** bei der intrazellulären Signaltransduktion. Erläutern Sie Signalkaskade des Acetylcholinrezeptors und kennzeichnen Sie dessen medizinische Bedeutung. Welche Rolle spielt das kleine G-Protein RAS bei der *Carcinogenese* (vor allem beim Prostatacarcinom)?

87. Beschreiben Sie die Prinzipien der Biosynthese und die Wirkungsweise der folgenden **2. Botensysteme**: cAMP, cGMP, intrazelluläres Ca^{++} , Inositol-3-Phosphat und Diacylglycerol. Wie interagieren die verschiedenen 2. Botensysteme miteinander? Charakterisieren Sie die Rolle der Phospholipase C, der Proteinkinasen A and C und des Calmodulins. Kennzeichnen Sie die pathogenetische Rolle des Calmodulins im Wirtsorganismus für die *Infektion mit Bacillus anthracis* (Milzbranderreger).

Ca-P- und Knochenstoffwechsel

88. Charakterisieren Sie die **extrazelluläre Ca-Homöostase** und diskutieren Sie dabei folgende Schwerpunkte: Ca^{2+} -Bestand des Körpers, intra- und extrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration, Nahrungsquellen für Ca^{2+} , Ort und Mechanismus der enteralen Ca^{2+} -Resorption, Verteilung im Körper, Ca^{2+} -Ausscheidung. Welche allgemeinen Funktionen erfüllt Ca^{2+} im menschlichen Organismus? Unter welchen Bedingungen kann es zu einer akuten *Hypocalziämie kommen und welche Symptome* entstehen dabei?

89. Nennen Sie die drei wichtigsten **Hormone der extrazellulären Ca-Homöostase** und charakterisieren Sie deren Wirkung auf den Ca^{2+} - und Phosphat-Metabolismus des menschlichen Organismus. Diskutieren Sie die Effekte dieser Hormone auf die Ca^{2+} -Resorption im Darm, die Ca^{2+} -Mobilisierung aus dem Knochen und die Ca^{2+} -Ausscheidung in der Niere. Skizzieren Sie die Mechanismen der Biosynthese der drei Hormone und die Prinzipien ihres Abbaus. Charakterisieren Sie das *Krankheitsbild der Rachitis* und nehmen Sie zur Rolle von UV-Licht für die Calciumhomöostase Stellung.

90. Kennzeichnen Sie die zellulären und extrazellulären Bestandteile des **Knochens** und charakterisieren Sie deren Funktion. Erläutern Sie die Mechanismen des permanenten Knochenumbaus und das geregelte Wechselspiel der Knochenzellen. Nehmen Sie dabei zu folgenden Schwerpunkten Stellung: Abstammung von Osteoblasten und Osteoklasten, RANK und RANKL, Kathepsine, Kollagenasen, Howship-Lakune, Carboanhydrase, Anionenaustauscher und Protonenpumpen der Osteoklasten. Beschreiben Sie den Mechanismus der *Postmenopausenosteoporose* und die Gefahren einer Östrogensubstitutionstherapie.

Bindegewebe

91. Nennen Sie die zellulären und **extrazellulären Elemente des Bindegewebes**. Beschreiben Sie Besonderheiten in Struktur und Funktion verschiedener Bindegewebsproteine (Kollagene, Elastine, Integrine, Fibrilline, Fibronectin) und erläutern Sie den Pathomechanismus des *Marfan-Syndroms*.

92. **Kollagen** ist ein wichtiger Bestandteil des Bindegewebes. Erläutern Sie die intra- und extrazellulären Mechanismen der Kollagenbiosynthese unter Berücksichtigung der folgenden Stichpunkte: Kollagengene, Kollagenarten, Kollagensequenzen, kotranslationale Prolylhydroxylierung, Glykosylierung, Tripelhelixbildung, Propeptidabspaltung, Quervernetzungsmechanismen (Lysyloxidase). Charakterisieren Sie die molekulare Rolle der Ascorbinsäure bei der Kollagensynthese und die klinischen Konsequenzen eines lang *andauernden Ascorbinsäuremangels*.

93. Charakterisieren Sie die Rolle der **Proteoglycane** für die Struktur und Funktion des Bindegewebes. Beschreiben Sie die Mechanismen der Biosynthese und des Abbaus von Glycoproteinen, Proteoglycanen und Glucosaminoglycanen. Welche Rolle spielen diese Substanzen für die Funktion des Bindegewebes.

Niere/ Wasser-Elektrolyt-Haushalt

94. Kennzeichnen Sie Besonderheiten im **Energiestoffwechsel in verschiedenen Regionen der Niere** (Rinde, äußeres Mark, inneres Mark) und in verschiedenen Abschnitten des Nephrons (proximaler Tubulus, distaler Tubulus, Sammelrohr). Welche Energie-liefernden Substrate (Glucose, Fettsäuren, Ketonkörper) werden in diesen Abschnitten bevorzugt verwertet und welcher Stoffwechselprozess ist der größte Energieverbraucher in der Niere? Welche Veränderungen im Wasser-Elektrolyt-Haushalt sind beim *chronischen Nierenversagen* zu beobachten?

95. Eine wichtige metabolischen Leistungen der Nieren für den Gesamtorganismus ist die Gluconeogenese, die vor allem unter Hungerbedingungen stark ansteigt. Erläutern Sie den Ablauf der **renalen Gluconeogenese** und definieren Sie deren Hauptsubstrate. In welchen Nephronabschnitten ist die Gluconeogenese überwiegend lokalisiert und über welche Mechanismen kommt es bei *Hunger* zum starken Anstieg der Gluconeogenesekapazität?

96. Die Niere ist ein wesentliches Organ im **Wasser-Elektrolyt-Haushalt** des Menschen. Skizzieren Sie die molekularen Mechanismen der Kationeneinsparung bei einer erhöhten Protonenausscheidung. Quantifizieren Sie die Ionenzusammensetzung des Blutplasmas und geben Sie Unterschiede zu anderen Körperflüssigkeiten (intrazelluläre Flüssigkeit, Mundspeichel, Magensaft, Schweiß, Urin) an. Wie hoch ist die Protonenkonzentration im normalen Urin und welches Puffersystem spielt im Urin eine wichtige Rolle? Wie verändert sich die Kaliumkonzentration im Blutplasma bei einer Unfähigkeit der Nieren zur Protonenausscheidung (*akutes Nierenversagen*) und welche klinischen Konsequenzen ergeben sich daraus? Wie viel Gramm Kalium gehen ungefähr bei beim *Verlust von 1 l Blut* verloren und wie wird dieser Verlust kompensiert?

97. Nennen Sie wichtige **Hormone**, deren Biosynthese teilweise oder vollständig in der Niere abläuft. Warum kommt es bei chronischen Nierenerkrankungen oft zu einer Anämie und zu Störungen des intrinsischen Gerinnungssystems mit Blutungsneigung? Auf welche Ursachen sind die häufigen *Störungen der Calciumhomöostase bei Dialysepatienten* zurückzuführen?

Lunge /Säure-Base Haushalt

98. Nennen Sie die Bestandteile des **Lungensurfactant** und beschreiben Sie deren Biosynthese. Welche Rolle spielt der Surfactant für den alveolären Gasaustausch und welche Schwierigkeiten ergeben sich bei einer gestörten Surfactantsynthese? Warum haben *Frühgeborene* nach der Geburt häufiger Atmungsprobleme als reife Säuglinge und wie kann man den Grad der frühkindlichen Lungenreife bestimmen? Welche Therapieformen werden bei unzureichender Lungenreife infolge drohender Frühgeburt angewendet.

99. **Kohlendioxid (CO₂)** ist ein wichtiges saures Stoffwechselprodukt des menschlichen Organismus. Wie viel CO₂ produziert ein Mensch bei mittlerer Arbeit täglich. Definieren Sie die metabolischen CO₂-Quellen und beschreiben Sie den CO₂ Transport im Blut. Diskutieren Sie dabei die Rolle der erythrozytären Carboanhydrase und des Anionenaustauschers. Charakterisieren Sie die Carboanhydrase als Metalloprotein und beschreiben Sie das Prinzip ihres Reaktionsmechanismus. Welche metabolischen Veränderungen ergeben sich im Organismus, wenn die Kohlendioxidausscheidung verringert ist (z.B. *Lungenödem*).

100. **Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)** nehmen einen vorderen Platz in der Todesursachenstatistik der entwickelten Industrieländer ein. Skizzieren Sie die Veränderungen im Bindegewebe der Lunge bei COPD unter besonderer Berücksichtigung des extrazellulären Proteinase/Antiproteinase-Verhältnisses. Charakterisieren Sie die Auswirkungen des Rauchens auf die Funktionsfähigkeit der Lunge und diskutieren Sie die molekularen Mechanismen, die zur Entwicklung einer chronischen Bronchitis und zum Bronchialkarzinom führen. Welche Rolle spielen Leukotriene bei der *Pathogenese des Asthma bronchiale* und welche Therapiekonzepte leiten sich daraus für den akuten Asthmaanfall ab?

Ernährung

101. Erläutern Sie die Begriffe respiratorischer Quotient und energetisches Äquivalent bezüglich der Kalorimetrie als Standardmethode zur Bestimmung des **Energieverbrauchs** eines Menschen. Welche Maßeinheiten der Energie werden dabei verwendet und wie sind diese definiert? Wie sollte sich eine optimale Ernährung hinsichtlich der Zusammensetzung der Hauptnahrungsbestandteile (Kohlenhydrate, Fette, Eiweiße) zusammensetzen und welche Gefahren ergeben sich bei lang andauernden Abweichungen von dieser Empfehlung (*Fehlernährung*)?

102. Was versteht man unter **Grundumsatz**, wie hoch ist er, wovon ist er abhängig und wie unterscheidet er sich vom Leistungsenergiezuwachs? In welcher Größenordnung liegt der Richtwert für die durchschnittliche empfohlene Energiezufuhr eines Menschen/Tag? Was verstehen Sie unter „metabolischen Teufelskreisen“ (futile cycles) und in welchem Zusammenhang stehen diese zur Effizienz der Verwertung von Nahrungsenergie. Charakterisieren Sie die *Adipositas* als energetisches Bilanzproblem und nennen Sie Grundprinzipien für Einteilung der *Adipositas*. Definieren Sie dafür den BMI (body mass index) und erläutern sie dessen Bedeutung.

103. Welche biochemischen Vorgänge begründen, dass **Kohlenhydrate die Grundlage der Nahrungspyramide** darstellen? Kennzeichnen Sie ernährungsphysiologische Bedeutung von Saccharose, Stärke und Zellulose. Was verstehen Sie unter Ballaststoffen und welche Bedeutung haben diese für eine ausgewogene Ernährung? Nennen Sie Beispiele für Ballaststoff-reiche Nahrungsmittel. Erläutern Sie die antiketogene Wirkung der Kohlenhydrate und diskutieren Sie deren molekulare Ursachen. Nennen Sie wichtige *Zuckerersatzstoffe* und erläutern Sie Vor- und Nachteile dieser Verbindungen.

103. Warum sollte die Zufuhr von **Nahrungslipiden** streng begrenzt werden? Nennen Sie Nahrungsmittel, die einen hohen bzw. niedrigen Cholesterolgehalt aufweisen. Welche Rolle spielen mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs) für eine ausgewogene Ernährung und wie hoch sollte der P/S-Quotient sein? Wodurch unterscheiden sich omega-6 und omega-3 PUFAs hinsichtlich ihrer Struktur und ihrer biologischen Bedeutung? Nennen Sie Nahrungsmittel, die reich an PUFAs sind. Welcher Zusammenhang besteht zwischen *hyperkalorischer Ernährung, Adipositas und Atherosklerose*? Diskutieren Sie die stoffliche Zusammensetzung und die *ernährungsphysiologische Bedeutung von Olivenöl* und dessen Rolle für die Herzinfarktprophylaxe.

104. Erläutern Sie die biologische Wertigkeit von **Nahrungsproteinen** anhand des Krankheitsbildes *Kwashiorkor (chronischer Eiweißmangel)*. In welchem Verhältnis steht die biologische Wertigkeit von Nahrungsproteinen zum Gehalt an essentiellen Aminosäuren (Gesetz des Minimums)? Wie kann man durch geschicktes Mischen minderwertiger Nahrungsproteine hochwertige Eiweißmischungen zusammenstellen? Was versteht man unter einer ausgeglichenen Stickstoff-Bilanz und wie ändert sich diese Bilanz in Abhängigkeit vom Lebensalter? Definieren Sie den Begriff des endogenen Minimums der Stickstoffausscheidung und welchen Wert hat dieser Parameter? Welche Mechanismen der Stickstoffeinsparung im Hungerzustand sind Ihnen bekannt? Nennen Sie die wesentlichen N-haltigen Ausscheidungsprodukte und skizzieren Sie deren metabolische Bildung.

105. Diskutieren Sie den Bedarf, das Vorkommen und die biochemischen Wirkungen der folgenden **Vitamine**: Carotinoide/Retinol, Thiamin, Riboflavin, Pyridoxal, Cobolamin, Ascorbinsäure, Tocopherole, Phylochinone, Niacin, Pantothensäure, Folsäure. Welche Symptome entwickeln sich bei selektiven Hypovitaminosen und bei welchen Ernährungsgewohnheiten kann es zu *Hypovitaminosen* kommen.

106. Diskutieren Sie den Bedarf, das Vorkommen und die biochemische Rolle der folgenden **Spurenelemente**: Cu, Zn, Se, Mg, Co, F, J. Welche Krankheitsbilder ergeben sich bei einer *Minderversorgung* mit diesen Spurenelementen?

Verdauung

107. In welchem Abschnitt des Gastrointestinaltrakts werden **Nahrungsproteine, Nahrungslipide und Nahrungskohlenhydrate abgebaut**? Was verstehen Sie unter luminaler bzw. membranaler Verdauung? Ordnen Sie wesentliche beim Menschen vorkommende Verdauungsenzyme den verschiedenen Nahrungsstoffen zu (z.B. alpha-Amylase zu Kohlenhydrate). Beschreiben Sie die Synthese und den Aktivierungsmechanismus von Protein-spaltenden Verdauungsenzymen. Welche Probleme ergeben sich durch eine ektopischer Wirkung von Verdauungsenzymen des Pankreas bei einer *akuten Pankreatitis*?

108. Erklären Sie den biochemischen Mechanismus und die hormonelle Steuerung der **HCl-Bildung** im Magen sowie die Folgen (Gastritis) und Behandlungsmöglichkeiten einer Fehlsteuerung. Welche Zellen sind für die Salzsäureproduktion verantwortlich? Wie wird die Magenschleimhaut vor der Wirkung der Salzsäure und der gastrischen Verdauungsenzyme natürlicherweise geschützt und warum kann die chronische Einnahme von Azetylsalicylsäure (ASS) und anderen Entzündungshemmern zu Magengeschwüren führen? Welche *Komplikation von Magengeschwüren* stellt sich nach ASS Gabe als besonders gefährlich heraus?

109. Erläutern Sie die Mechanismen, die an der **Resorption der Verdauungsprodukte** der Kohlenhydrate, der Fette und der Eiweiße beteiligt sind. Nennen Sie Bedingungen, unter denen einzelne Nahrungsstoffe nicht oder nur unzureichend resorbiert werden. Welche Besonderheit zeichnet die Lipidresorption gegenüber der Aminosäure- und Kohlenhydratresorption aus? Welche biochemischen Erklärungen für die *Malabsorption von Lactose* kennen Sie, wie kann man diese nachweisen und eventuell therapieren?

Tumorstoffwechsel

110. Welche Faktoren können eine maligne Transformation einer Zelle auslösen? Beschreiben Sie verschiedene Mutationstypen und die zellschädigende Wirkung karzinogener Substanzen auf DNA-Ebene. Was verstehen Sie unter genetischer Prädisposition für eine Tumorerkrankung und welche Kanzerogene kennen Sie? Welche Reparatur- und Entgiftungsmechanismen besitzt der menschliche Organismus für Kanzerogene? Kann eine *maligne Transformation* durch virale Faktoren ausgelöst werden und welche Rolle spielen hierbei Protoonkogene?

111. Beschreiben Sie die Funktion des **Tumorsuppressorproteins** p53 und des Retinoplastomproteins bei der Zellzykluskontrolle. Erläutern Sie die Check Point Funktionen beim Übergang von G1/S Phase und G2/M Phase, die Rolle der Zellzyklusphasen-spezifischen Zykline und

der Zyklin-abhängigen Kinasen. Welche Therapiekonzepte bei der Tumorbehandlung kennen Sie und wie sind deren therapeutischen Effekte auf molekularer Ebene zu erklären? Welche biochemischen Eigenschaften von Tumorzellen liegen ihrer hohen Proliferationspotenz, ihres geringen *Differenzierungsgrades und ihrer Fähigkeit zur Metastasenbildung zugrunde? Diskutieren Sie die Karzinogenese als einen Arrest in der Differenzierung* normaler Körperzellen.

112. Wie verändert sich der **Zwischenstoffwechsel in einem soliden Tumor**? Diskutieren Sie dabei vor allem den Energiestoffwechsel (ATP Gewinnung). Erläutern Sie die allosterische Aktivierung der Schlüsselenzyme der Glykolyse durch Fruktose-2,6-bisphosphat und AMP. Was geschieht bei der Adaption von Tumorzellen an lokale Hypoxie? Welche Rolle spielt dabei die HIF1 (Hypoxie-induzierbarer Faktor) -induzierte Expression von Glukosetransportern, von Enzymen der Glykolyse und von Proteinen, die an der Neongionese beteiligt sind?

113. Tumorzellen bedienen sich physiologischer Vorgänge, die bei unkontrolliertem Abläufen zu Zell-Zell-Kommunikationstörungen führen und damit für **Metastasierung und Zellproliferation** bedeutsam sind. Dabei werden das Auswandern, das Ansiedeln und das Einwandern von Tumorzellen beeinflusst. Erläutern Sie diese Vorgänge und nennen Sie die wichtigsten Proteine, die daran beteiligt sind (z.B. Matrixmetalloproteasen, Integrine, Selektine).

Neurobiochemie

114. Warum werden **Astrozyten als Energielieferanten der Neurone** bezeichnet? Benennen Sie die Besonderheiten im Kohlenhydrat-Stoffwechsel von Astrozyten und Neurone. Welche Substrate liefern Energie bei ausreichender Ernährung und welche bei Hunger? Wie entsorgen Astrozyten die Abbauprodukte der Neuronen? Beschreiben Sie die Kooperation eines präsynaptischen glutamatergen oder GABAergen Neurons mit umliegenden Astrozyten. Welche Stoffwechselerkrankungen kennen Sie, die neuronale Aktivitäten und kognitive Fähigkeiten beeinträchtigen können?

115. Benennen Sie das Prinzip der **Synthese und Abbauege von Neurotransmittern**, die zur Familie der biogenen Amine zählen. Welche Enzyme werden benötigt, um die Synthese, Aufnahme in synaptische Vesikel, Inaktivierung im synaptischen Spalt und Wiederaufnahme in die Synapse von Acetylcholin zu bewerkstelligen? Welche *Störungen im Stoffwechsel von Neurotransmittern* kennen Sie und wie wirken diese sich klinisch aus?

116. Wozu benötigt eine neuronale Zelle den sekretorischen Weg? Wie stellt man sich die **Freisetzung synaptischer Vesikel** an der präsynaptischen Membran vor? Welche Vorteile hat in diesem Zusammenhang der „kiss and run“ Mechanismus gegenüber dem klassischen Weg bei der Freisetzung von synaptischen Vesikeln? Denken Sie dabei an die Sortierung der beteiligten Proteine wie v- und t-SNAREs.

117. Beschreiben Sie die Unterschiede von **ionotropen und metabotropen Rezeptoren** bzgl. ihrer Struktur und der Signalweiterleitung. Vergleichen Sie in diesem Zusammenhang den nikotinergen und muskarinischen Acetylcholinrezeptor. Benennen Sie *pharmakologisch relevante Agonisten und Antagonisten* dieser Rezeptoren.

118. Was verstehen Sie unter **neuronaler Plastizität**? Sie spiegelt sich u.a. in einer dynamischen Umorganisation von Rezeptoren für Neurotransmitter wieder (z.B. von Glutamat NMDA und AMPA Rezeptoren) und kann als Langzeitpotenzierung des Signalfusses aufgefasst werden. Skizzieren Sie die molekularen Grundlagen, wie Neurotransmitter Signale bis in den Kern zu vermitteln können.

Sinnesbiochemie

119. Erläutern Sie die molekularen Mechanismen bei der **Geruchs- und der Geschmackswahrnehmung**. Ordnen Sie die sechs Geschmacksrezeptoren nach ionotropen und metabotropen Rezeptoren? Wie sind die *Geschmacksrezeptoren auf der Zunge* verteilt? Welche Substanzen vermitteln den Unami-Geschmack? Wie viel Prozent der menschlichen Gene kodieren in etwa für olfaktorische Rezeptoren? Was wissen Sie zur Regenerierbarkeit der olfaktorischen Rezeptoren?

120. Welche Prozesse löst ein Lichtquant in einer Stäbchenzelle bis zur Freisetzung von Neurotransmittern beim **Sehprozess** aus? Gehen Sie dabei auf folgende Stichpunkte ein: Rhodopsin, Retinal, cis-trans-Isomerisierung, Transducin, cGMP, PDE, cGMP abhängige Na⁺ und Ca⁺⁺-Kanäle, Hyperpolarisation, Glutamat Freisetzung. Wie werden Rhodopsin, all-trans Retinal und Transducin wiederhergestellt? Erläutern Sie die Funktionen der Rhodopsinkinase und von Arrestin. Welche molekularen Prozesse spielen bei der *Hell- und Dunkeladaptation* eine Rolle und wie wirkt dabei das Phosducin? Kennen Sie Beispiele von *Medikamentenüberdosierung*, die zu Sehstörungen führen?

121. Erläutern Sie die molekularen Mechanismen, die beim **Hörprozess** involviert sind. Welche Rolle spielen die Ionenkanäle der äußeren Haarzellen beim Hörvorgang? Welche Veränderungen können zur *Innenohrtaubheit* führen?

Neurodegeneration

122. Nennen Sie Symptome des **M. Parkinson** und erläutern Sie die Ursachen dieser neurodegenerativen Erkrankung. Verwenden Sie dabei u.a. die folgenden Stichworte: Dopaminmangel, Lewis-Körper, Parkingen, alpha-Synuclein, Ubiquitin, Ubiquitin-C-terminale Hydrolase. Welche Therapieprinzipien liegen der heute angewandten symptomatischen Therapie des M. Parkinson zugrunde?

123. Was verstehen Sie unter der **Alzheimer Erkrankung**, in welcher Häufigkeit kommt sie in den entwickelten Industrieländern vor und welche Symptome sind dafür charakteristisch? Skizzieren Sie

den Pathomechanismus der Alzheimer Erkrankung unter Berücksichtigung folgenden Stichpunkte: β -APP, Präsenilingen 1, Präsenilingen 2, Tauproteine, alpha-, beta- und gamma Sekretasen, β -A40, β A42, β A43, Fehlfaltung, Proteinaggregation. Welche Rolle spielen Polymorphismen im Apolipoprotein E Gen für die Wahrscheinlichkeit eines Menschen, später einmal an Alzheimer zu erkranken?

124. Was verstehen Sie unter **Prionen**? Nennen Sie neurodegenerative Erkrankungen von Mensch und Tier, die auf Prionen zurückzuführen sind und charakterisieren Sie die molekulare Wirkung dieser Krankheitserreger. Welche strukturellen und funktionellen Besonderheiten weisen Prionen auf und wie können sie unschädlich gemacht werden? Skizzieren Sie das Prinzip des Schnelltest auf BSE.