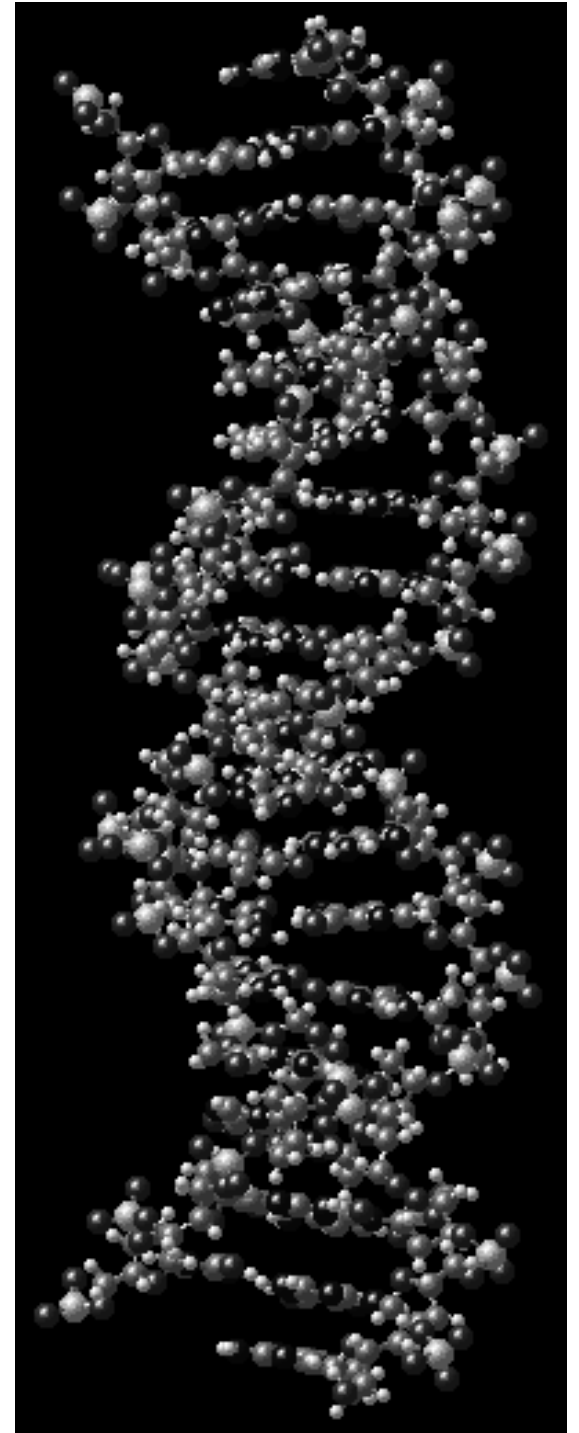


***Biochemie***  
**und**  
***Molekulare***  
***Medizin***



# Biochemie

*Vorlesungsthemen im Wintersemester 2003/2004*

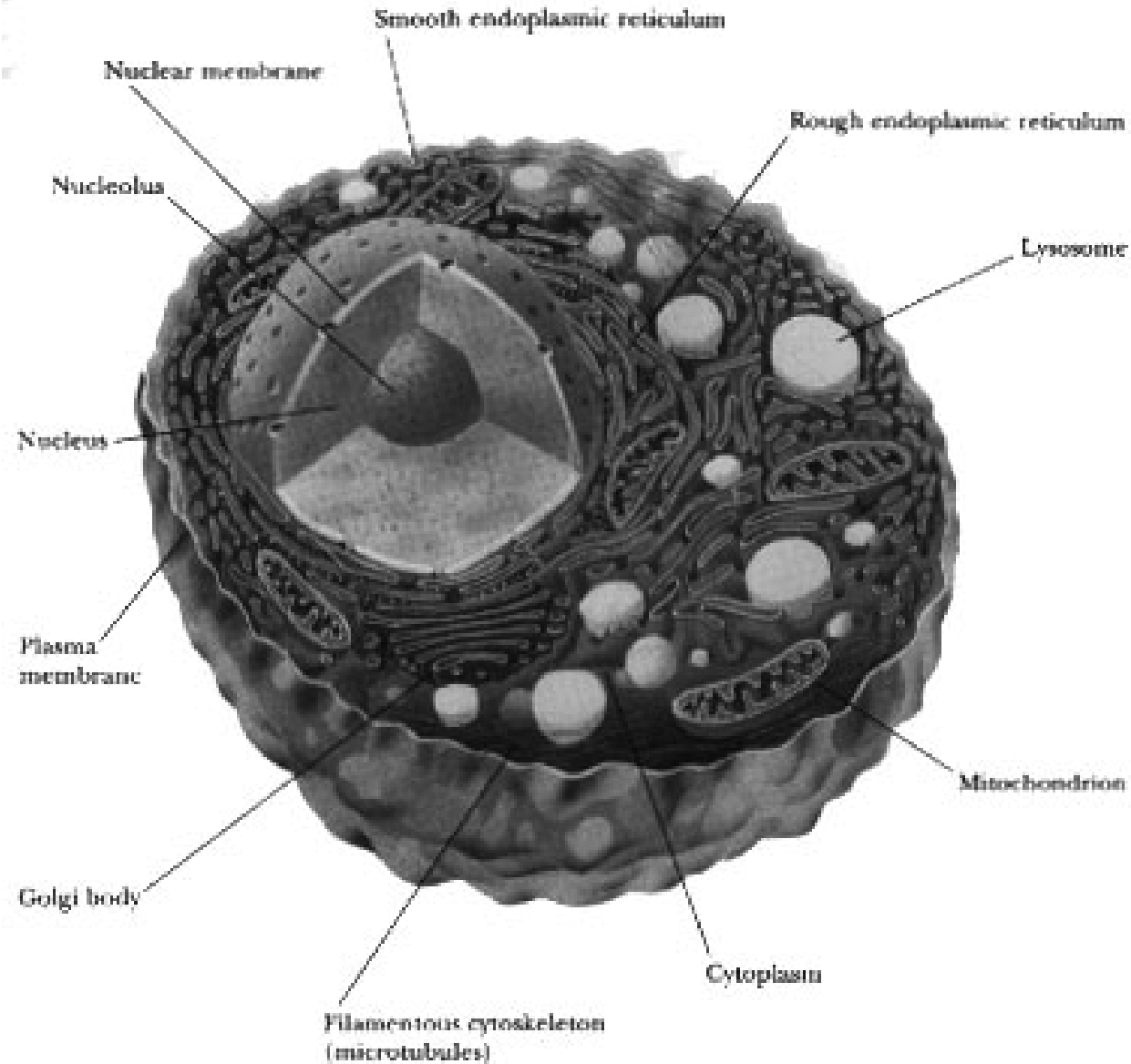
## **Datum Thema**

- 20.10. Einführung: Molekulare Medizin
- 22.10. Organellen und Metabolische Integration
- 24.10. Chemische Grundstrukturen
  
- 27.10. Wasserhaushalt und pH
- 29.10. Säure-Basen-Haushalt
- 31.10. Aminosäuren: Strukturen/Gruppen
  
- 03.11. Peptidbindung
- 05.11. Proteine: Strukturhierarchien
- 07.11. Posttranslationale Modifikationen
  
- Nov. Proteine, Energetik und Katalyse
  
- 20.12. 1. Klausur

**2004** \*\*\*\*\*

- 07.02. 2. Klausur

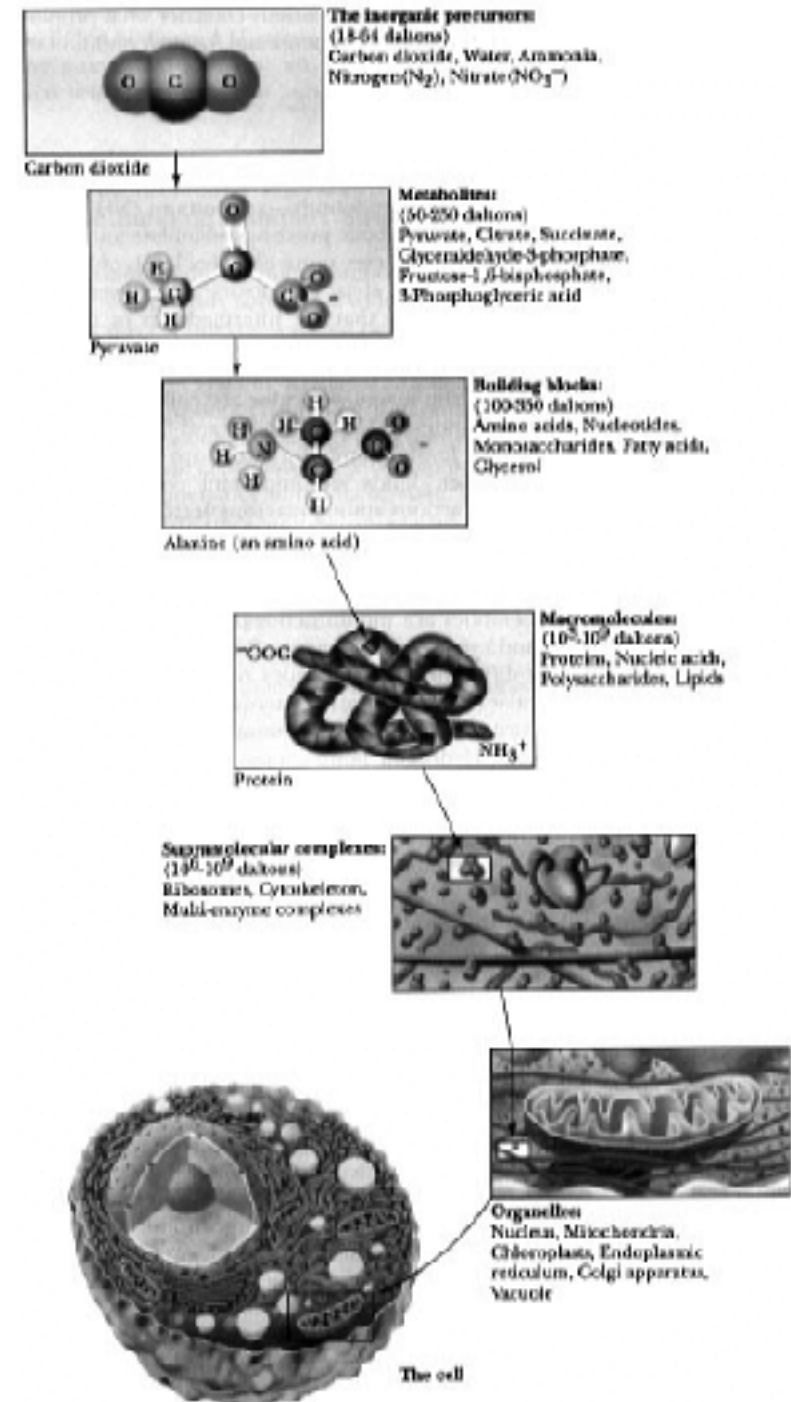
# Die Zelle



# Organisation der Zelle

Die Komponenten der Zelle bilden eine Strukturhierarchie:

- Zelle
- Organelle
- Makromoleküle
  - Proteine
  - Kohlenhydrate
  - Nukleinsäuren
  - Lipide
- Minerale und  $H_2O$



# Komponenten der Zelle: Wasser und Elektrolyte

Wasser ist ein **Grundbestandteil** des Lebens. Die Struktur von Wasser bestimmt die Funktion von Proteinen und Nukleinsäuren. An der Regulation des Wasserhaushaltes sind komplexe **Hormonsysteme** beteiligt.

Themen:

- A. Biologische Funktion von Wasser
- B. Wasser: Struktur und molekulare Interaktionen
- C. Eigenschaften als Lösungsmittel
- D. pH und Puffer
- E. Physiologische Puffersysteme und pH-Regulation
- F. Störungen des Säure-Basen-Haushaltes
- G. Verteilung und biologische Funktion von Wasser
- H. Wasserbilanz und hormonelle Regulation
- I. Störungen des Wasserhaushaltes

# Wasser: Klinisches Labor

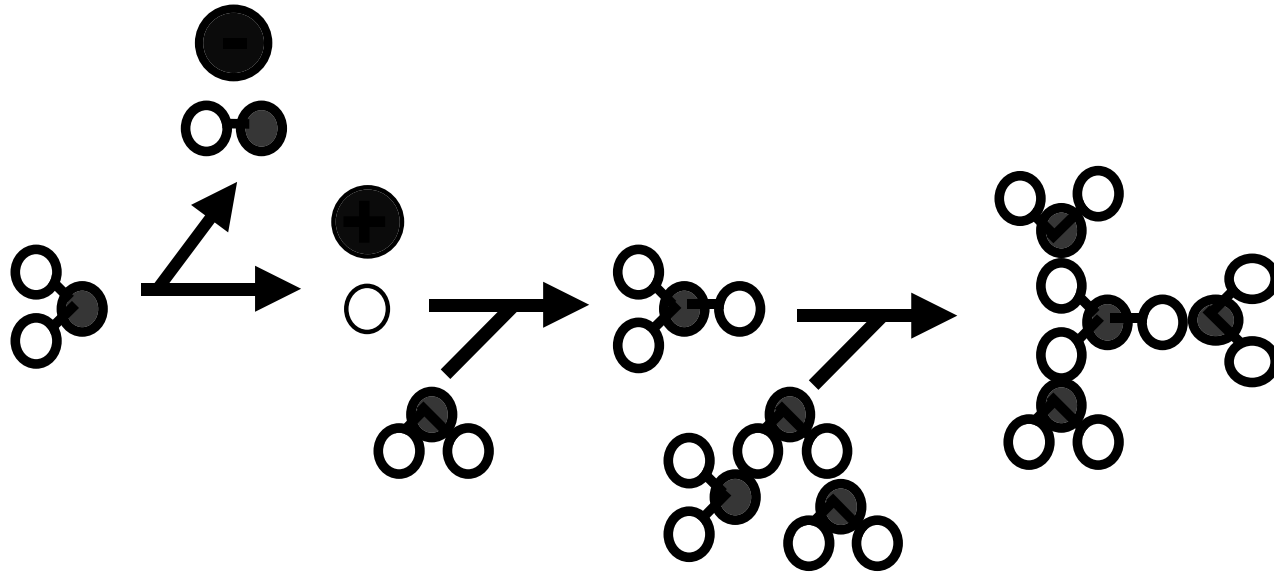
Vom Wasserhaushalt hängen wesentliche Körperfunktionen wie der Stofftransport zwischen Zellen und Organen ab.

Störungen des Wasserhaushaltes wirken schnell lebensbedrohlich, z.B. Lungen- und Hirnödeme bei Hyponatriämie.

Klinisch läßt sich der Wasserhaushalt durch Laborwerte des Serums erfassen:

1. **pH:** 7,36 - 7,44
2. **Natrium (Na<sup>+</sup>):** 136 - 148 mM
3. **Osmolarität:** 275 - 300 mosmol/kg
4. **Blutdruck:** Hypovolämie => Hypotonie => Schock.

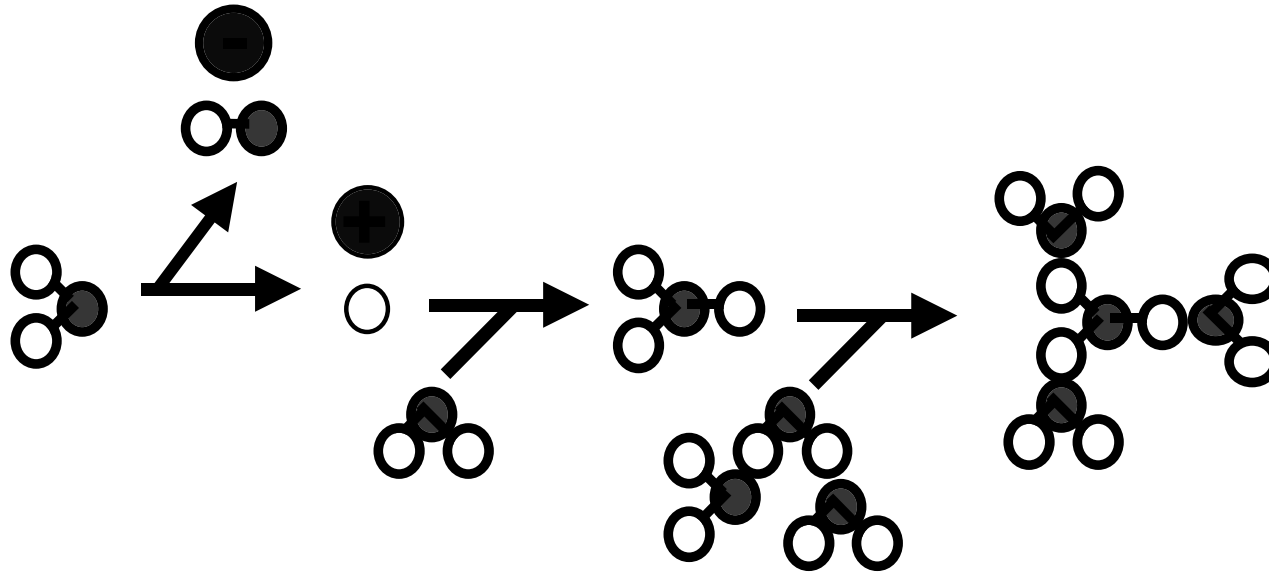
# D. Wasser: pH und Puffer



## *Themen:*

1. Ionisation von Wasser: pH
2. Puffer
3. physiologische Puffersysteme

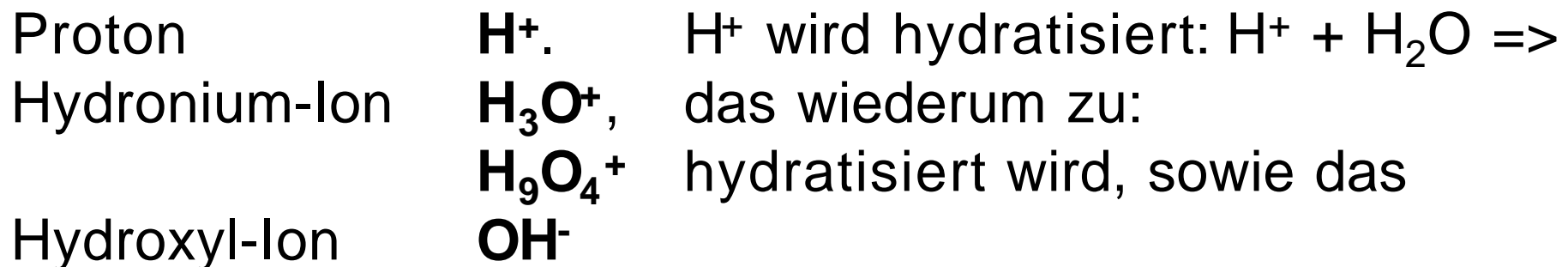
# D. Wasser: pH und Puffer



Wasser ionisiert spontan.  
Das Ausmaß der Ionisation wird durch den pH erfaßt.

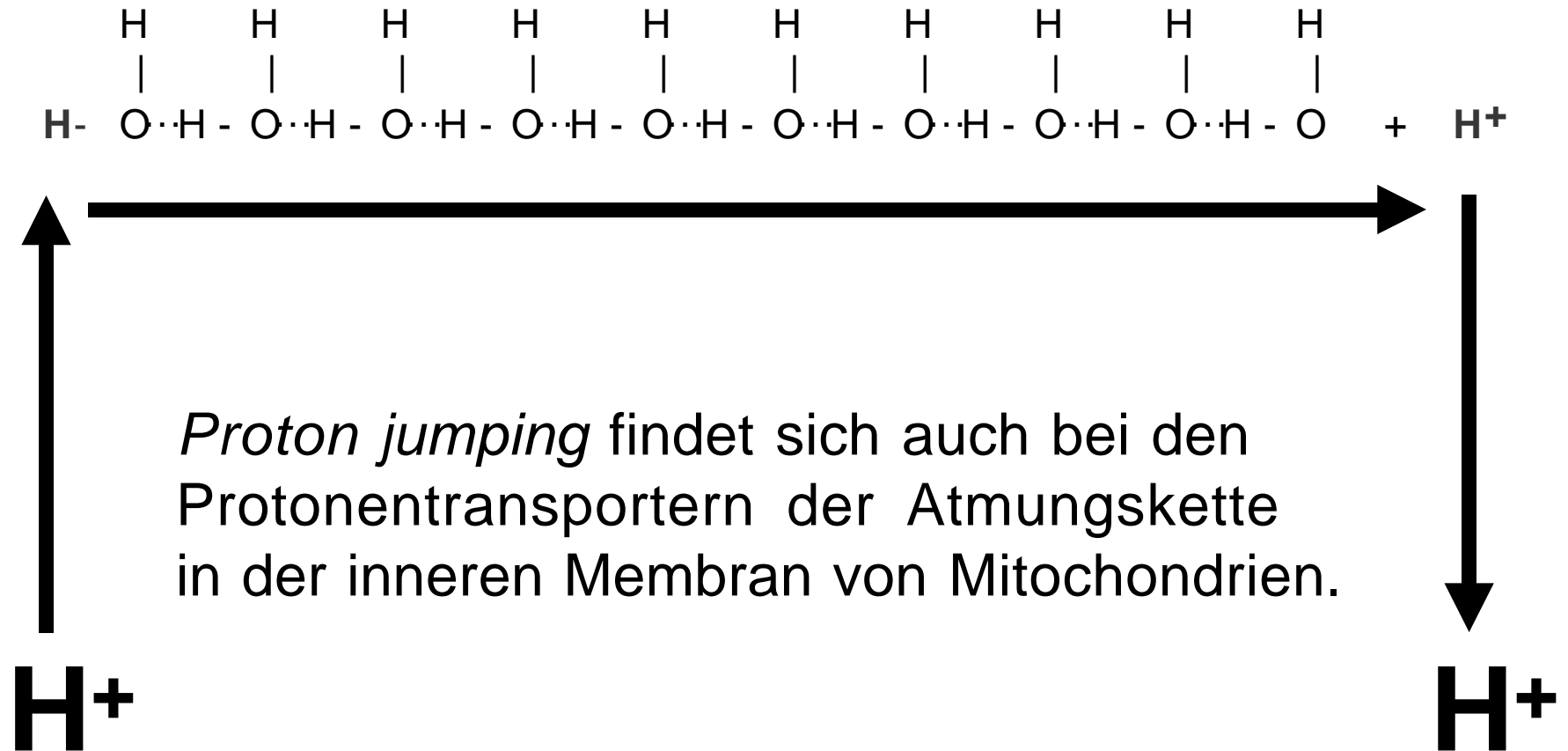


Es entstehen dadurch:



# D. Wasser: pH und Puffer

Die Ionisation von  $\text{H}_2\text{O}$  ermöglicht in Clathraten einen sehr schnellen Protonenaustausch. *Proton jumping* ist schneller als freie Diffusion in Wasser.

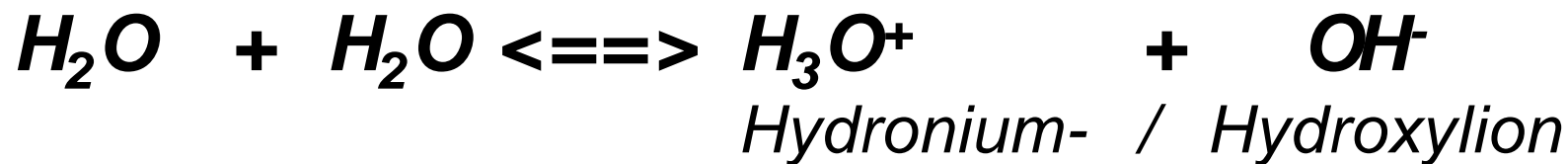


# D. Wasser: Dissoziation

Brönstedt-Lowry definieren als:

- *Säure*: Protonendonator
- *Base*: Protonenakzeptor

Wasser ist demnach sowohl *Säure* als auch *Base*:



# D. Wasser: Dissoziation

Nach dem MWG dissoziiert 1 L Wasser bei 25° C:



$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]} \quad K_{\text{eq}} = \text{Dissoziationskonstante}$$

Die *Wasserkonzentration* ist mit [55 M] praktisch konstant.

Sie kann daher vernachlässigt werden. Somit vereinfacht sich die Berechnung des ***Ionenproduktes von Wasser*** ( $K_w$ ):

$$\begin{aligned} K_w &= 10^{-7} \cdot 10^{-7} \text{ M}^2 \\ &= 10^{-14} \text{ M}^2 = [\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-] \end{aligned}$$

# D. Wasser: Dissoziation

ALSO: Das *Ionenprodukt von Wasser* ( $K_w$ ) wird vereinfacht berechnet nach:

$$\begin{aligned} K_w &= 10^{-7} \cdot 10^{-7} \text{ M}^2 \\ &= 10^{-14} \text{ M}^2 = [\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-] \end{aligned}$$

Der Physikochemiker Søren Sørensen (1868-1939) hat den *negativen Logarithmus* eingeführt, um den Umgang mit diesen Konzentrationsangaben zu erleichtern:

$$\text{pH} = -\log_{10} [\text{H}^+] \quad \text{mit: } \text{p}K_w = \text{pOH} + \text{pH}$$

Aus  $\text{p}K_w = 14$  ergibt sich damit:

Neutralität mit  $[\text{H}^+] = [\text{OH}^-]$  bei  $\text{pH} = 7$

# D. Wasser: pH-Werte

## *Fruchtsäfte:*

Orangensaft:	4,3	} $\Delta\text{pH} = 1,1 \Rightarrow 10^{1,1} = 12,6$
Grapefruitsaft:	3,2	
Zitronensaft:	2,8	

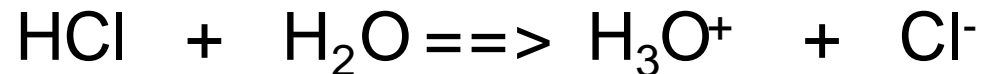
## *Körperflüssigkeiten:*

Pankreassekret	8,0
Blutplasma	7,4
Leberzytosol	6,9
Speichel	6,6
Urin	5 - 8
Magensaft	1,2-3,0



# D. pH und Puffer

## *Dissoziation starker Elektrolyte*



$$K = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+] \cdot [\text{Cl}^-]}{[\text{H}_2\text{O}] \cdot [\text{HCl}]}$$

Der Dissoziationsgrad  $\alpha$  beträgt bei starken Elektrolyten 1,0.  
Die Dissoziation ist damit vollständig.

Mit  $[\text{H}_2\text{O}] = \text{konstant}$  und  $[\text{H}_3\text{O}^+] = [\text{H}^+]$  gilt:

$$K_a = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{Cl}^-]}{[\text{HCl}]} = \infty \quad (\text{unendl.})$$

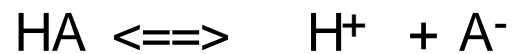
Somit gilt:  $[\text{H}^+] = [\text{HCl}]$  ,

Es gilt auch:  $[\text{OH}^-] = [\text{NaOH}]$

# D. pH und Puffer

## *Dissoziation schwacher Elektrolyte*

Schwache Säuren wie Essigsäure dissoziieren unvollständig.



$$K_a = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad \Leftrightarrow \quad [\text{H}^+] = K_a \cdot \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

Durch Logarithmierung ergibt sich:

$$\log H = \log K_a + \log_{10} \left( \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} \right) \quad , \quad \text{daraus folgt:}$$

$$\text{pH} = \text{p}K_a - \log_{10} \left( \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} \right)$$

# D. pH und Puffer

## ***Dissoziation schwacher Elektrolyte:***

Schwache Säuren wie Essigsäure dissoziieren unvollständig. Zur pH-Berechnung ist neben der Konzentration der Säure der pK-Wert (-log der Dissoziationskonstante) erforderlich:

$$\text{pH} = \text{pK}_a - \log_{10} \left( \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} \right)$$

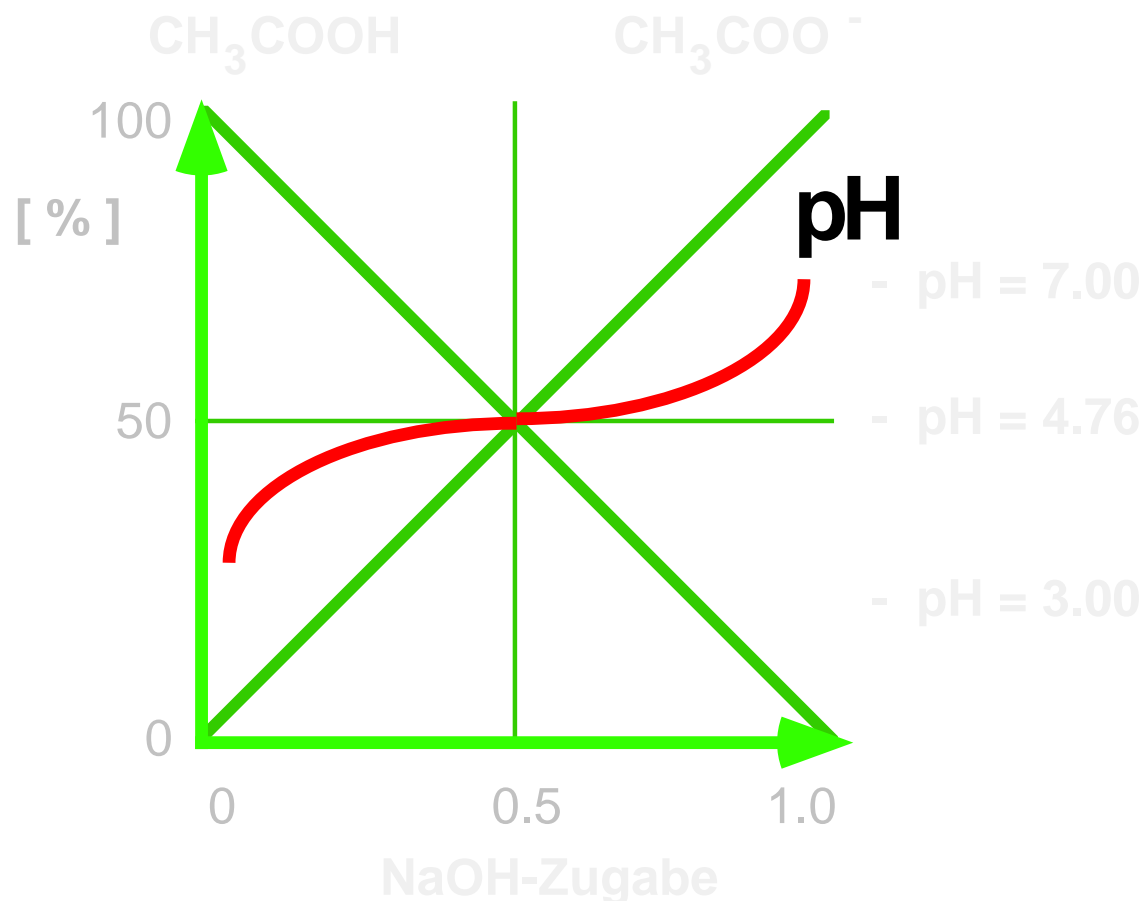
## ***Henderson-Hasselbalch-Gleichung:***

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log_{10} \left( \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \right) \quad \text{oder: } \frac{[\text{konj. Base}]}{[\text{Säure}]}$$

Es wird deutlich, daß mit  $[\text{A}^-] = [\text{HA}] \Rightarrow \text{pH} = \text{pK}_a$ .

# D. pH und Puffer

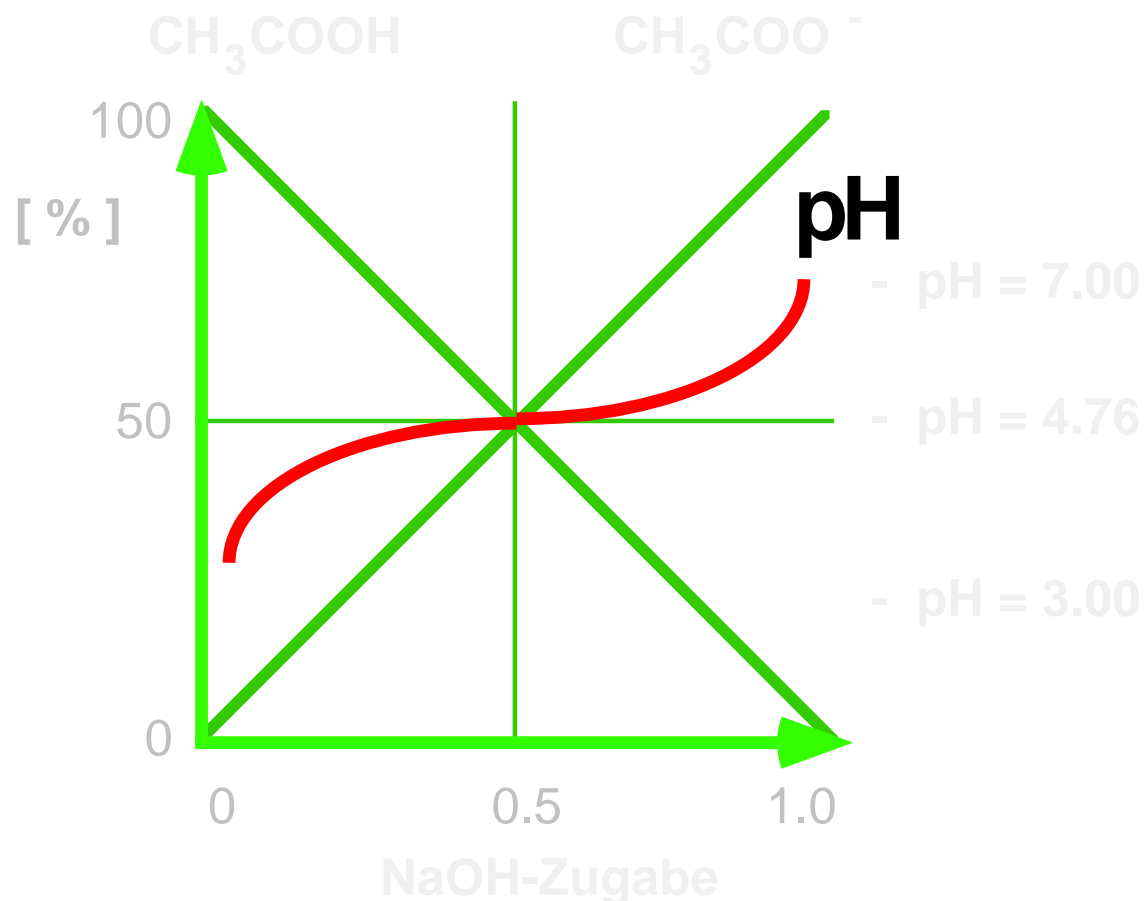
***Schwache Elektrolyte wirken als Puffer:***



Die lineare Verteilung der Pufferkomponenten zeigt sich in der Titrationskurve von ***Essigsäure***, die einen pK-Wert von 4,76 besitzt.

# D. pH und Puffer

***Schwache Elektrolyte wirken als Puffer:***

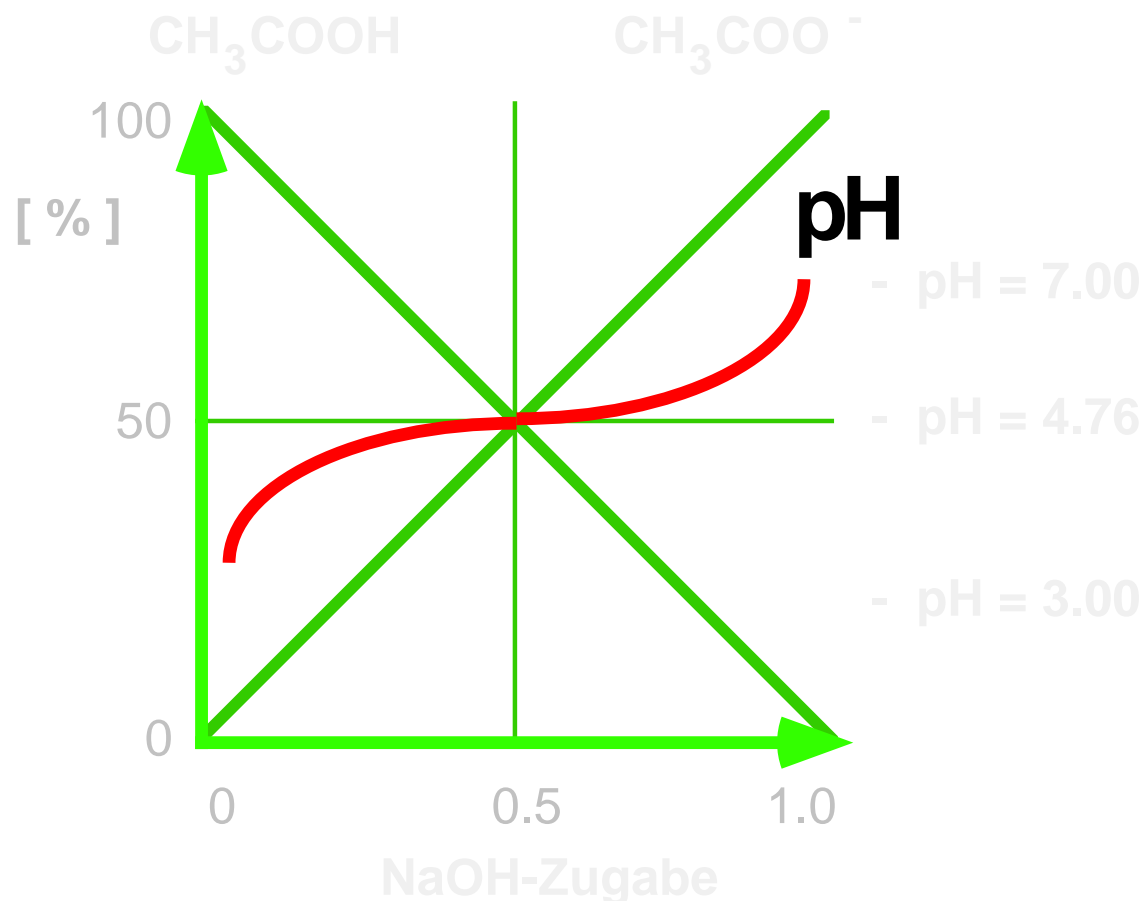


Puffer sind Lösungen aus einer schwachen Säure und ihrer konjugierten Base (Salz), die eine pH-Abweichung nach Zugabe von Säure oder Base abpuffern:



# D. pH und Puffer

***Schwache Elektrolyte wirken als Puffer:***



- Puffer weisen am pK-Wert die größte Kapazität auf.
- Bereits eine pH-Einheit außerhalb dieses Bereichs sind Puffer schon weitgehend unwirksam.

# D. pH und Puffer

## *Organische Säuren als Puffer:*

Organische Säuren sind zwar gute Puffersysteme, aber mit ihren pK-Werten vom physiologischen pH zu weit entfernt.

Sie sind daher für die pH-Homöostase von Blutplasma ohne physiologische Bedeutung.

<b>Säure</b>	<b>Struktur</b>	<b>pK<sub>a</sub></b>
Ameisensäure	H-COOH	3,75
Essigsäure	CH <sub>3</sub> -COOH	4,76
Propionsäure	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	4,87
Milchsäure	CH <sub>3</sub> -CHOH-COOH	3,86

# E. Physiologische Puffer

## 1. *Bedeutung stabiler pH-Bedingungen*

Der *physiologische pH von Blut* beträgt 7,4 (7,36 - 7,44).

Vom Erhalt des zellulären pH hängen Proteinstabilität und Katalyse ab, da Enzyme pH-abhängige Wirkungsoptima aufweisen.

Störungen des pH führen zum Verlust polarer Bindungen (Ionen- und H-Brückenbindungen) von Proteinen und damit zu nachhaltigen Funktionsstörungen.

# E. Physiologische Puffer

## 1. Bedeutung stabiler pH-Bedingungen

Die pH-Optima von Enzymen entsprechen überwiegend dem Umgebungs-pH des jeweiligen Organs oder der Organelle:

●	Pepsin	2,0	Protease des sauren Magensaftes => Glu ≠ Ø, Cys ≠ Tyr, Tyr ≠ Cys
●	Chymosin (Rennin)	4,0	Hydrolase des kindlichen Magens => Casein-Phosphoamide
●	Lysozym	4,7	Hydrolase der bakt. Zellwand in Tränen => bakterielle Zellwand-Kohlenhydrate
●	Trypsin	8,0	Protease des alkal. Dünndarms => Arg/Lys ≠ R
●	Chymotrypsin	8,0	Protease des alkal. Dünndarms => Phe/Tyr/Met ≠ R
●	Carboxy- peptidase A	8,0	Peptidase des Pankreassekrets => Abspaltung C-terminaler Aminosäuren

# E. Physiologische Puffer

## 2. Physiologische Puffersysteme des Blutes

Wie hält der Organismus den pH von Blut konstant ?

Welche Puffersysteme sind physiologisch relevant ?

Pufferbase	Puffersystem	pK	[mM]	[%]
Hydrogencarbonat	$[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$	6,10	24	50
Oxyhämoglobin	$[\text{O}_2\text{-Hb}^-] / [\text{O}_2\text{-Hb}]$	6,95	} 24	50
Desoxyhämoglobin	$[\text{Hb}^-] / [\text{Hb}]$	8,25		
Proteinat	$[\text{Protein}^-] / [\text{Protein}]$	5-6,4		
Phosphat	$[\text{HPO}_4^{2-}] / [\text{H}_2\text{PO}_4^-]$	7,20		
Summe:			48	100

# E. Physiologische Puffer

## 2. Physiologische Puffersysteme des Blutes

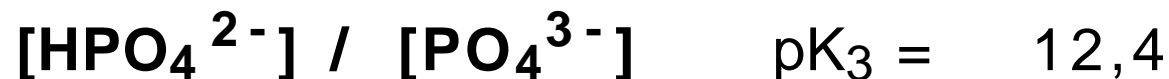
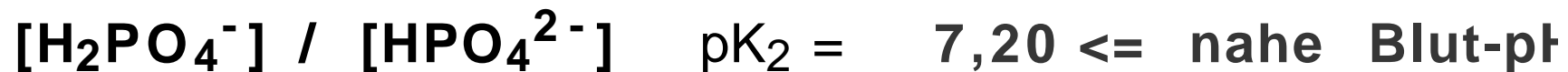
Man unterscheidet **flüchtige** (d.h. gasförmige wie  $\text{CO}_2$ ) von den **nicht-flüchtigen** Puffersystemen im Blutplasma.

Pufferbase	Puffersystem	pK	[mM]	[%]
Hydrogencarbonat	$[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$	6,10	24	50
Oxyhämoglobin	$[\text{O}_2\text{-Hb}^-] / [\text{O}_2\text{-Hb}]$	6,95	} 24	50
Desoxyhämoglobin	$[\text{Hb}^-] / [\text{Hb}]$	8,25		
Proteinat	$[\text{Protein}^-] / [\text{Protein}]$	5-6,4		
Phosphat	$[\text{HPO}_4^{2-}] / [\text{H}_2\text{PO}_4^-]$	7,20		
Summe:			48	100

# E. Physiologische Puffer

## 3. Phosphat als Puffer

Phosphorsäure und ihre Salze sind ein mehrstufiges Puffersystem:



Der Puffer mit  $\text{p}K_2$  liegt mit seinem pH-Optimum nahe dem Blut-pH, wäre also sehr effizient.

**ERGO:** Wie verteilen sich die Pufferanteile bei  $\text{pH} = 7,4$ , wenn der Blutgehalt dieser Puffersalze 2,0 mM beträgt ?

# E. Physiologische Puffer

## 3. Phosphat als Puffer

**ERGO:** Wie verteilen sich die Pufferanteile bei  $\text{pH} = 7,4$ , wenn der Blutgehalt dieser Puffersalze  $2,0 \text{ mM}$  beträgt ?

Nach Henderson-Hasselbalch gilt:

$$\text{pH} = \text{pK}_2 + \log_{10} \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$$

Für die 2. Stufe von Phosphatpuffer bedeutet das:

$$7,4 = 7,2 + \log_{10} \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$$

$$7,4 = 7,2 + 0,2$$

# E. Physiologische Puffer

## 3. Phosphat als Puffer im Blutplasma

Wenn für die 2. Stufe von Phosphatpuffer gilt:

$$7,4 = 7,2 + \log_{10} \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$$

$$7,4 = 7,2 + 0,2 \quad \text{dann ergibt sich:}$$

$$\frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = 10^{0,2} = 1,58 \text{ und}$$

$$[\text{HPO}_4^{2-}] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 2,0 \text{ mM}$$

$$\text{also: } \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = 1,225 \text{ mM}$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 0,775 \text{ mM}$$

**ALSO:** Der Phosphatbuffer trägt somit kaum zur pH-Homöostase von Blut und Extrazellulärraum bei.

# E. Physiologische Puffer

## 3. Phosphat als Puffer im Blutplasma

Wenn für die 2. Stufe von Phosphatpuffer gilt:

$$7,4 = 7,2 + \log_{10} \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$$

$$7,4 = 7,2 + 0,2 \quad \text{dann ergibt sich:}$$

$$\frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = 10^{0,2} = 1,58 \text{ und}$$

$$[\text{HPO}_4^{2-}] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 2,0 \text{ mM}$$

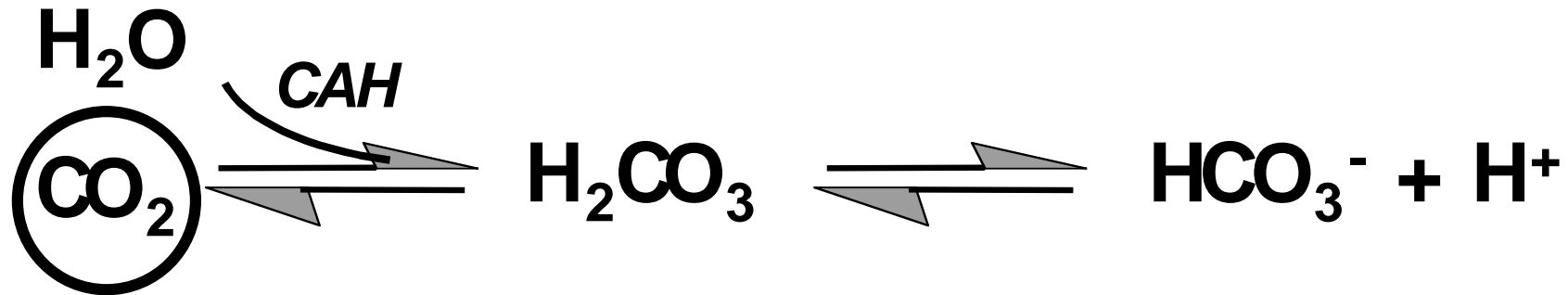
$$\text{also: } \quad [\text{HPO}_4^{2-}] = 1,225 \text{ mM}$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 0,775 \text{ mM}$$

**ABER:** Der Phosphatgehalt des Zytosols liegt viel höher als der von Blut oder Extrazellulärflüssigkeit: 95 mM.

# E. Physiologische Puffer

## 3. Hydrogencarbonat (Bicarbonat)



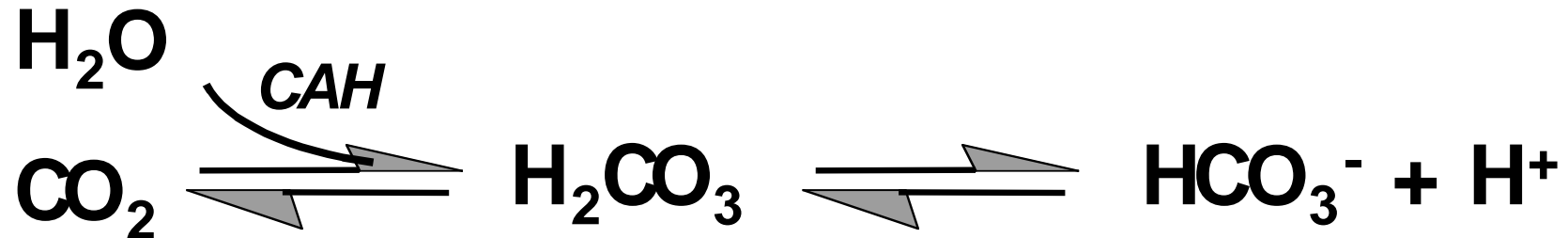
Der **Hydrogencarbonat-Kohlensäure-Puffer** ist eines der wirksamsten Puffersysteme im Blutplasma. Durch die Hydratisierung und Abatmung von  $\text{CO}_2$  steht dieser Puffer mit der umgebenden **Atemluft** im Gleichgewicht.

Für das **Gesamtsystem Gas / Base** des Hydrogencarbonat-Kohlensäure-Puffers gilt nach Henderson-Hasselbalch:

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{pK}_a + \log_{10} \left( \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \right) \\ \text{pK} &= 6,10 \end{aligned}$$

# E. Physiologische Puffer

## 3. Hydrogencarbonat (Bicarbonat)



*Bei einem Blut-pH von 7,4 verteilen sich Säure und Base wie folgt:*

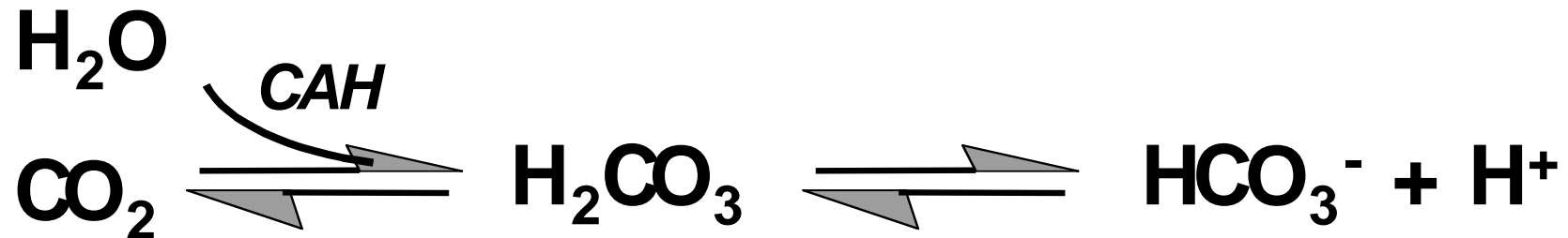
$$\begin{aligned} \log_{10} ([\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]) &= 1,3 \\ \implies [\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3] &= 20,0 \end{aligned}$$

*Daraus ergeben sich die Blutgehalte:*

- Hydrogencarbonat  $[\text{HCO}_3^-]$  : 24 mM
- Kohlensäure  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$  : 1,2 mM

# E. Physiologische Puffer

## 3. Hydrogencarbonat (Bicarbonat)



Aufgrund der Differenz von pK (6,1) und Blut-pH (7,4) müsste dieser Puffer sehr ineffizient sein. Er ist jedoch ein *offenes System* mit einer flüchtigen Komponente, in dem die Kohlensäure in Wasser und CO<sub>2</sub> dissoziieren kann.

Der CO<sub>2</sub>-Gehalt wird durch Atmung und Atemluft *konstant gehalten*. Der Hydrogencarbonatpuffer dient damit nicht nur der *pH-Homöostase*, sondern ist auch ein wichtiges Instrument des *respiratorischen CO<sub>2</sub>-Transportes*.

# E. Physiologische Puffer

## 3. Hydrogencarbonat (Bicarbonat)

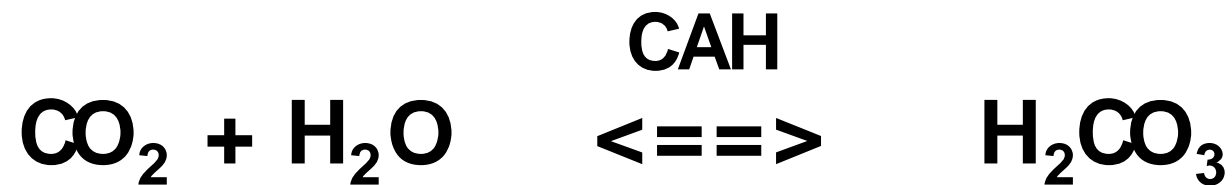
Wie wirkt sich eine Basenzufuhr im geschlossenen und im offenen System auf den Bicarbonatpuffer aus ?

System:	Normalzustand	geschl. System	offenes System
Basenzufuhr:	0	0,6 mmol/l	25 mmol/l
pH:	7,4	7,7	7,7
$[\text{HCO}_3^-]$ :	24,0 mM	24,6 mM	49,0 mM
$[\text{CO}_2]$ :	1,2 mM	0,6 mM	1,2 mM
$[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ :	20 : 1	41 : 1	41 : 1

**FAZIT:** Das offene System des Bicarbonatpuffers trägt trotz des unvorteilhaften pK-Wertes über die Atmung entscheidend zur pH-Homöostase von Blut bei.

# E. Physiologische Puffer

## 3. Gleichgewichtseinstellung im Hydrogencarbonat-Kohlensäure-Puffer



Die Gleichgewichtseinstellung wird durch die Isoenzyme der *Carboanhydrase* oder *Carbonatdehydratase* in Erythrozyten und Niere beschleunigt.

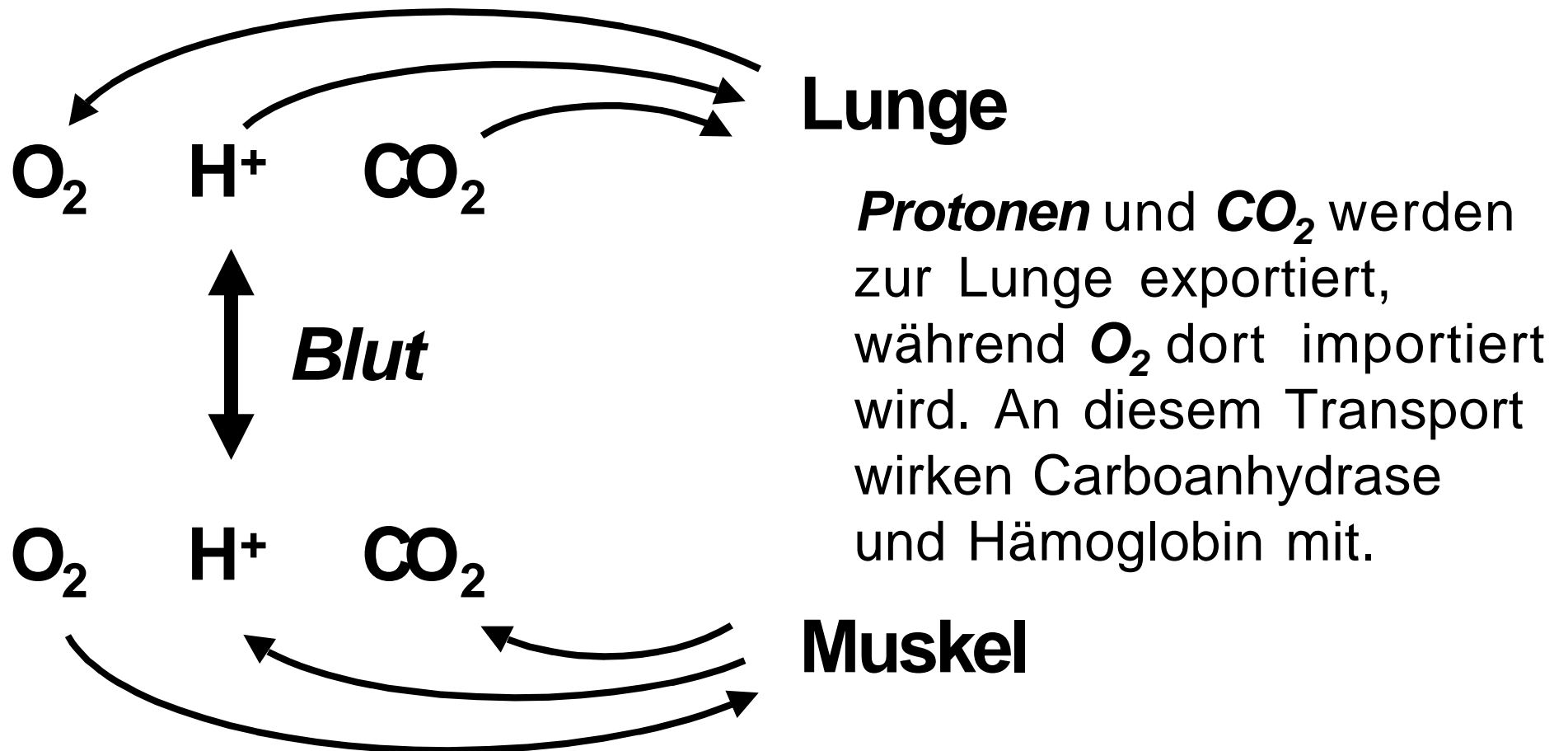
*Carboanhydrase* ( $M_r = 30.000$ ) ist ein  $\text{Zn}^{++}$ -haltiges Enzym mit einer hohen Wechselzahl von  $600.000 \text{ s}^{-1}$ .

Demgegenüber besitzt LDH eine Wechselzahl von nur  $600 \text{ s}^{-1}$ .

*Carboanhydrase* beschleunigt die Reaktion 300-fach.

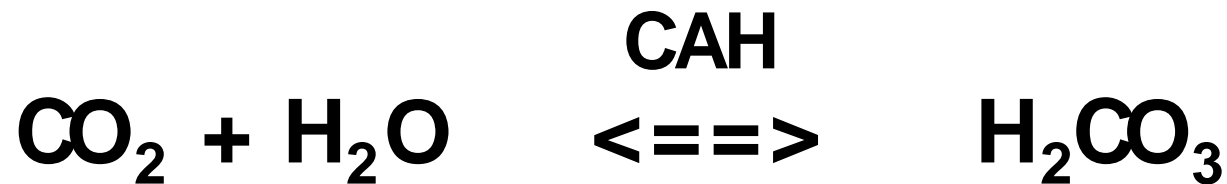
# E. Physiologische Puffer

## 3. Transportfunktionen von Hydrogencarbonat und Hämoglobin



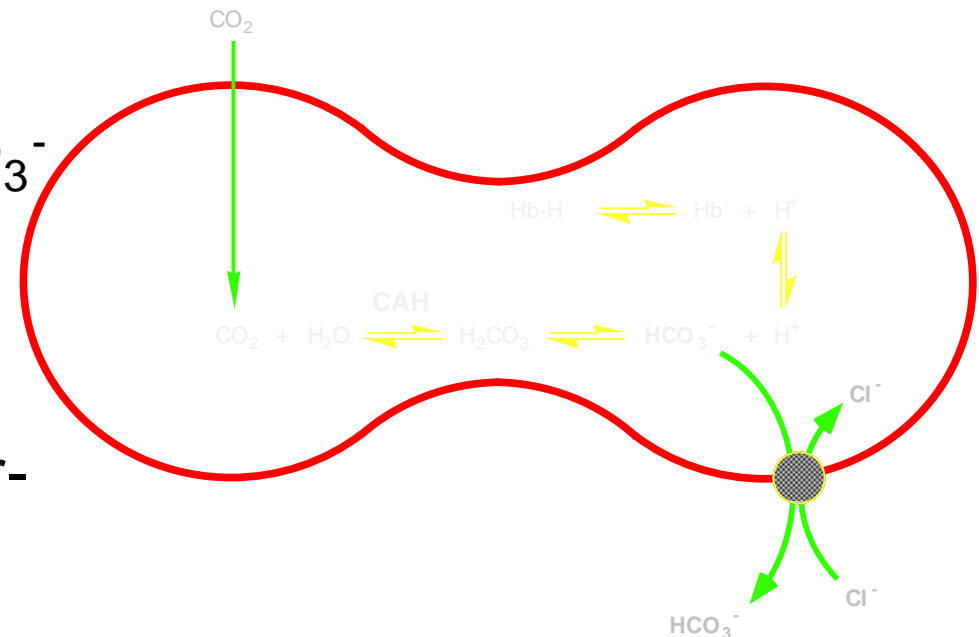
# E. Physiologische Puffer

## 3. Gleichgewichtseinstellung im Hydrogencarbonat-Kohlensäure-Puffer



Die Dissoziation von Kohlensäure in Hydrogencarbonat und Protonen erfolgt spontan.

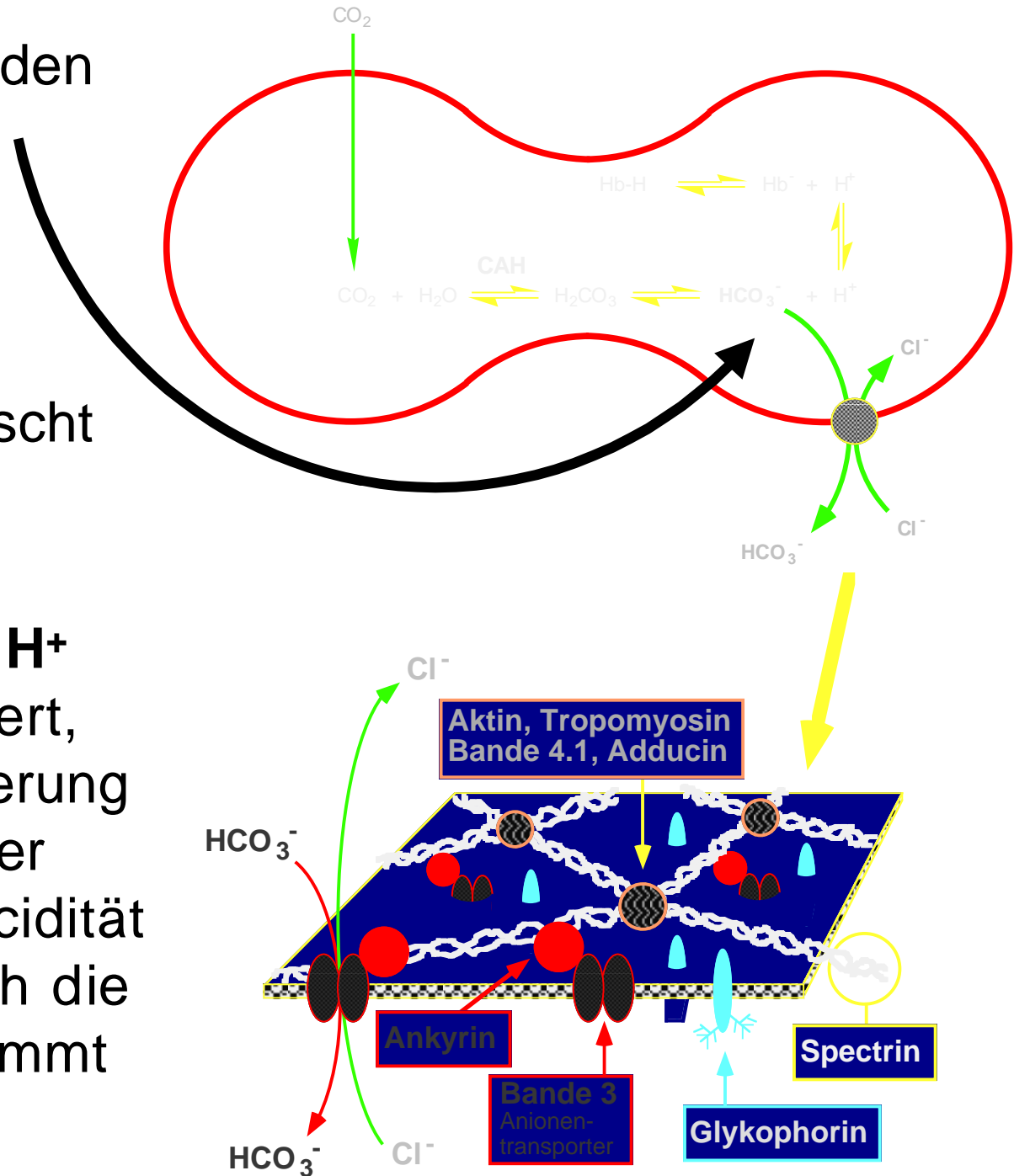
Im Erythrozyten werden  $\text{HCO}_3^-$  und  $\text{H}^+$  frei.  $\text{HCO}_3^-$  wird über den Anionentransporter (Bande 3-Protein) gegen  $\text{Cl}^-$  ausgetauscht (Hamburger-Effekt oder Chloridshift).



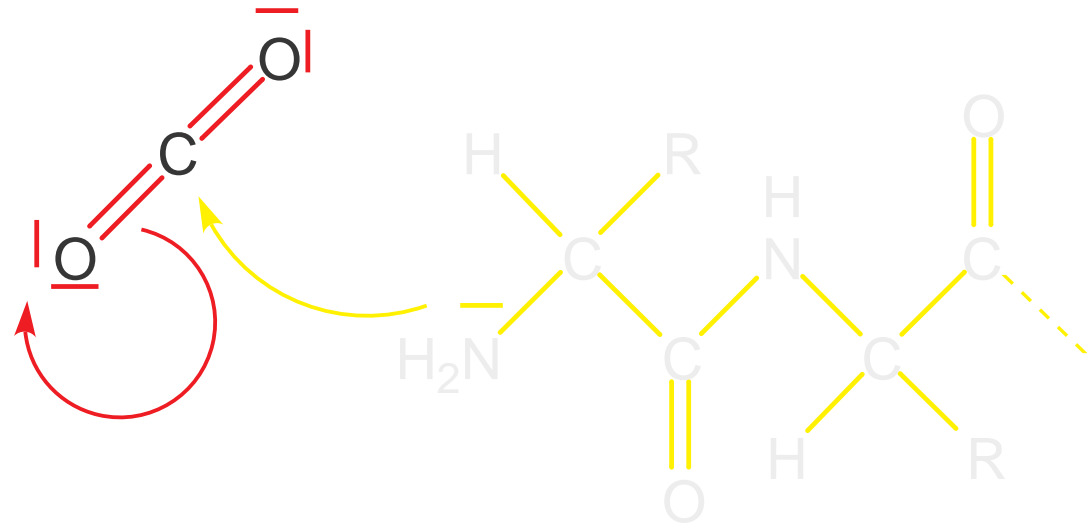
Im Erythrozyten werden  $\text{HCO}_3^-$  und  $\text{H}^+$  frei.

$\text{HCO}_3^-$  wird über den Anionentransporter (Bande 3-Protein) gegen  $\text{Cl}^-$  ausgetauscht (Hamburger-Effekt oder Chloridshift).

Demgegenüber wird  $\text{H}^+$  überwiegend gepuffert, da durch Deoxygenierung von  $\text{HbO}_2$  zu  $\text{Hb}$  in der Peripherie dessen Acidität abnimmt und dadurch die Pufferkapazität zunimmt (sog. Hb-Puffer).



Nicht nur die in der Körperperipherie freigesetzten  $\text{H}^+$  werden durch Hb gepuffert, auch  $\text{CO}_2$  wird an Hb gebunden.

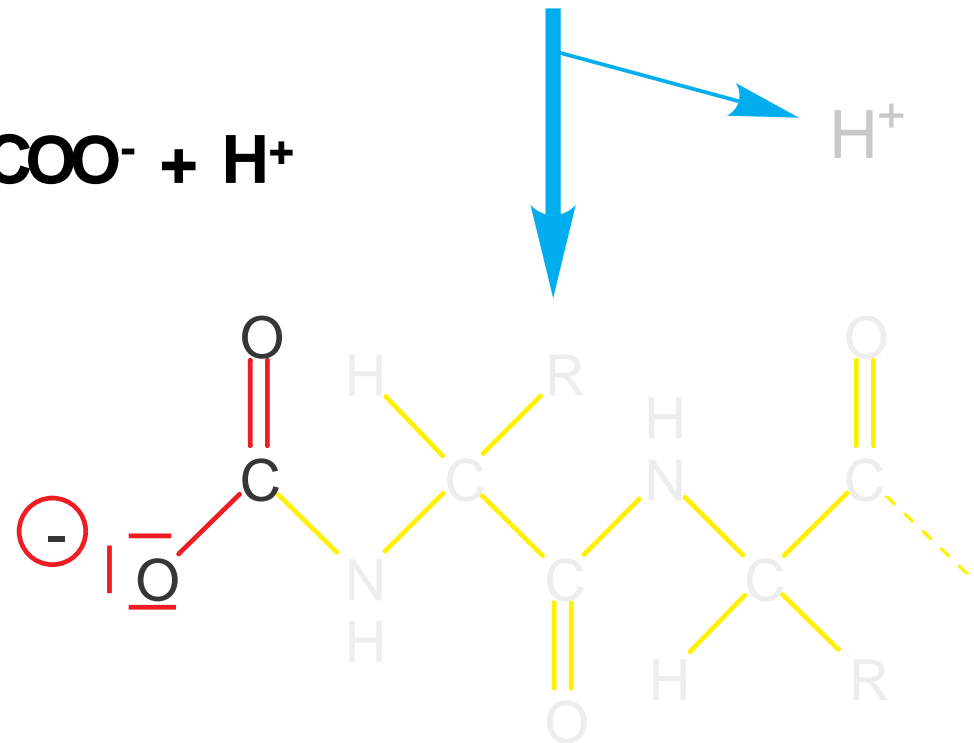


Durch die Reaktion:



entsteht die Carbaminoverbindung Carbamino-Hämoglobin.

In der Lunge setzt diese reversible Reaktion das  $\text{CO}_2$  wieder frei.



# E. Physiologische Puffer

## 3. Transportfunktionen für CO<sub>2</sub>

Die Pufferung des Blut-pH und der Transport von CO<sub>2</sub> und H<sup>+</sup> sind funktionell eng miteinander verbunden.

Wie verteilt sich das durch das Blut transportierte CO<sub>2</sub> auf die einzelnen Transportkomponenten ?

- physikalisch gelöst 10 %
- Carbaminoverbindung 10 %
- Bicarbonat im Erythrozyten 35 %
- Bicarbonat im Plasma 45 %

# E. Physiologische Puffer

## 3. Meßwerte des Bicarbonatpuffers

	Parameter	Norm
1.	pH-Wert des Blutes	7,36 - 7,44
2.	Kohlensäurepartialdruck (pCO <sub>2</sub> ) des Blutes	35 - 45 mm Hg 4,7 - 6,0 kPa
3.	Hydrogencarbonat des Blutes	22 - 26 mM
4.	Basenabweichung	-2 - +2 mM

Diese Komponenten des Bicarbonatpuffers stehen in einem gegenseitigen Gleichgewicht, das sowohl durch

- *respiratorische Störungen* (z.B. CO<sub>2</sub>-Retention) als auch
- *metabolische Störungen* (z.B. Laktatansammlung)

beeinflusst wird.

# E. Physiologische Puffer

## 3. Meßwerte des Bicarbonatpuffers

	Parameter	Norm
1.	pH-Wert des Blutes	7,36 - 7,44
2.	Kohlensäurepartialdruck ( $p\text{CO}_2$ ) des Blutes	35 - 45 mm Hg 4,7 - 6,0 kPa
3.	Hydrogencarbonat des Blutes	22 - 26 mM
4.	Basenabweichung	-2 - +2 mM

Die *Basenabweichung* wird bei einem  $p\text{CO}_2 = 40$  mm Hg bestimmt. Sie gibt an, wieviel mM Base einer Blutprobe zur pH-Korrektur auf 7.4 zugesetzt werden muß. Damit gibt sie die metabolisch bedingten Pufferänderungen an. Der Normwert aller Pufferbasen beträgt 48 mM (BE = 0 mM).

# E. Physiologische Puffer

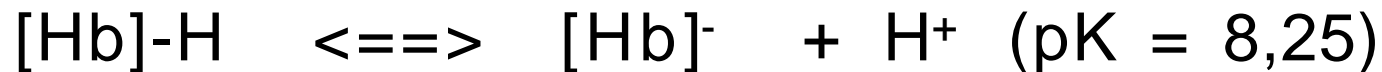
## 4. Hämoglobin als Puffersystem

Hämoglobin besitzt eine erstaunliche Pufferkapazität.

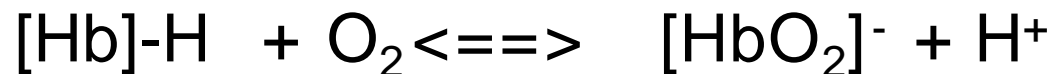
Für oxygeniertes Hämoglobin  $[\text{HbO}_2]$  gilt:



Damit ist Oxyhämoglobin eine stärkere Säure als Deoxy-Hb:



Bei der Oxygenierung in der Lunge werden bei  $\text{pH} = 7,4$  Protonen frei:



Der pH wirkt sich somit auf die Sauerstofftransportfunktion von Hämoglobin aus (*Bohr-Effekt*): Ansäuerung fördert dabei die Deoxygenierung, alkalischer pH die Oxygenierung.

# E. Physiologische Puffer

## 4. Hämoglobin als Puffersystem

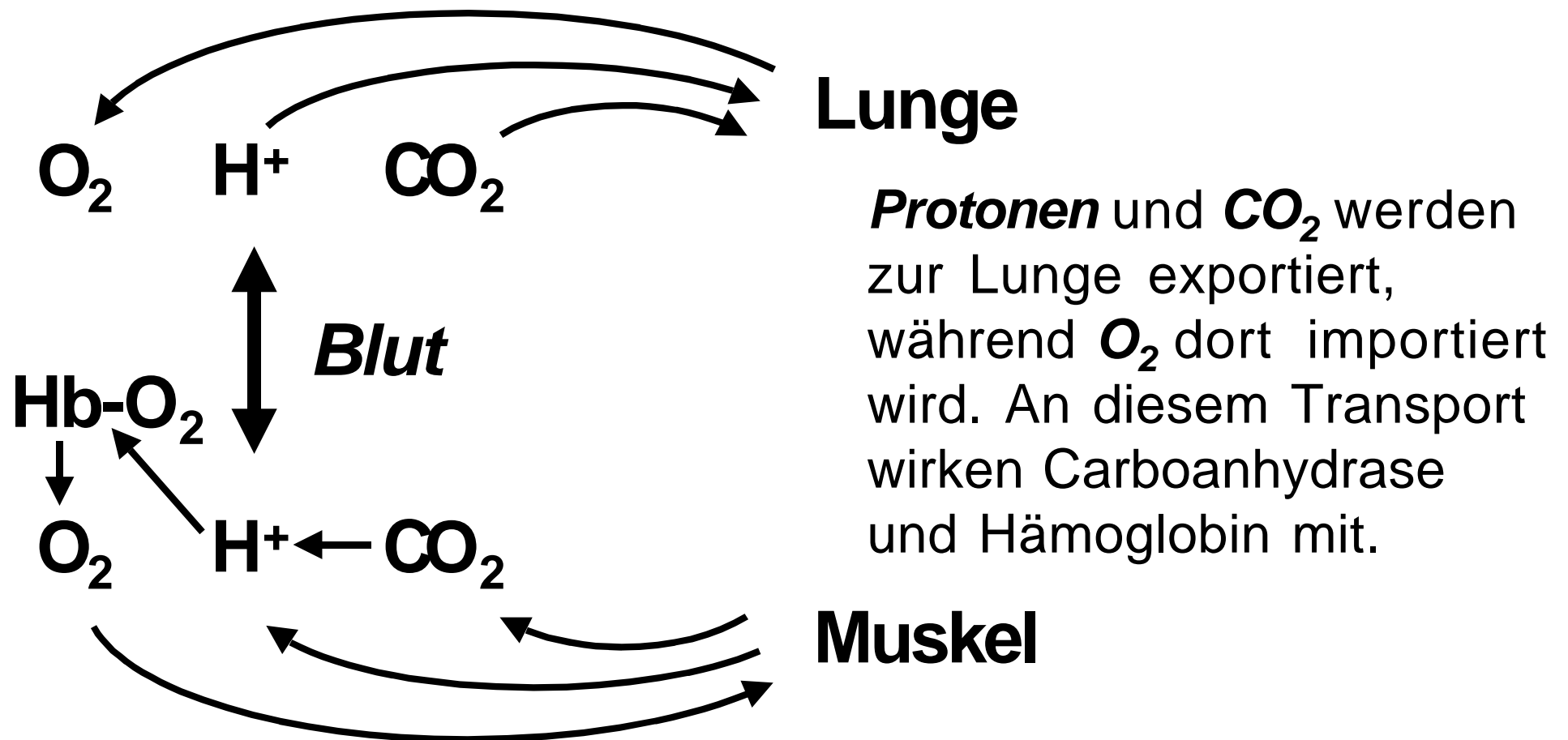
Die Pufferwirkung von Hämoglobin ist an den  $O_2$ -Transport gekoppelt.

In der Lunge frei werdende Protonen können mit  $HCO_3^-$  reagieren, wodurch  $CO_2$  entsteht und abgeatmet wird. Der umgekehrte Vorgang der Desoxygenierung im peripheren Gewebe fördert durch die Bindung von Protonen an Deoxyhämoglobin die venöse Aufnahme von  $CO_2$  als  $HCO_3^-$ .

Die Abhängigkeit der  $CO_2$ -Bindung vom Oxygenierungsgrad des Blutes wird **Haldane-Effekt** genannt. Damit werden pH-Änderungen im weniger oxygenierten Schenkel der Blutversorgung weitgehend kompensiert.

# E. Physiologische Puffer

## 4. Transportfunktionen von Hydrogencarbonat und Hämoglobin

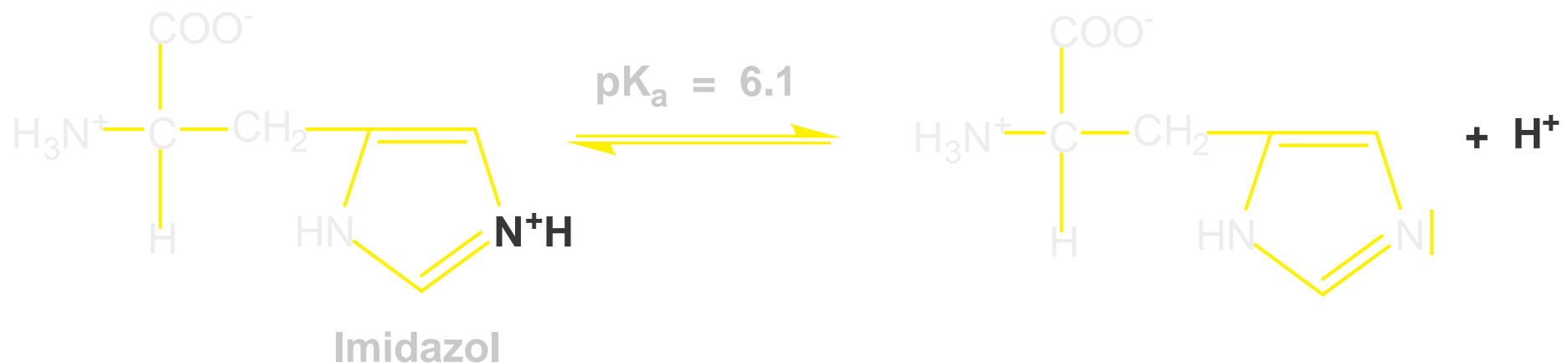


# E. Physiologische Puffer

## 4. Proteinat-Puffersystem

In Proteinen wirken die **Imidazolgruppen von Histidin** als Puffer, die in der freien Aminosäure mit  $pK = 6.04$  jedoch nicht also günstig zu liegen scheinen.

Dieser  $pK$ -Wert wird aber in Peptiden durch benachbarte Gruppen moduliert, so daß das Dipeptid  $\beta$ -Ala-His (Anserin) einen günstigeren  $pK$ -Wert = 7.04 besitzt.



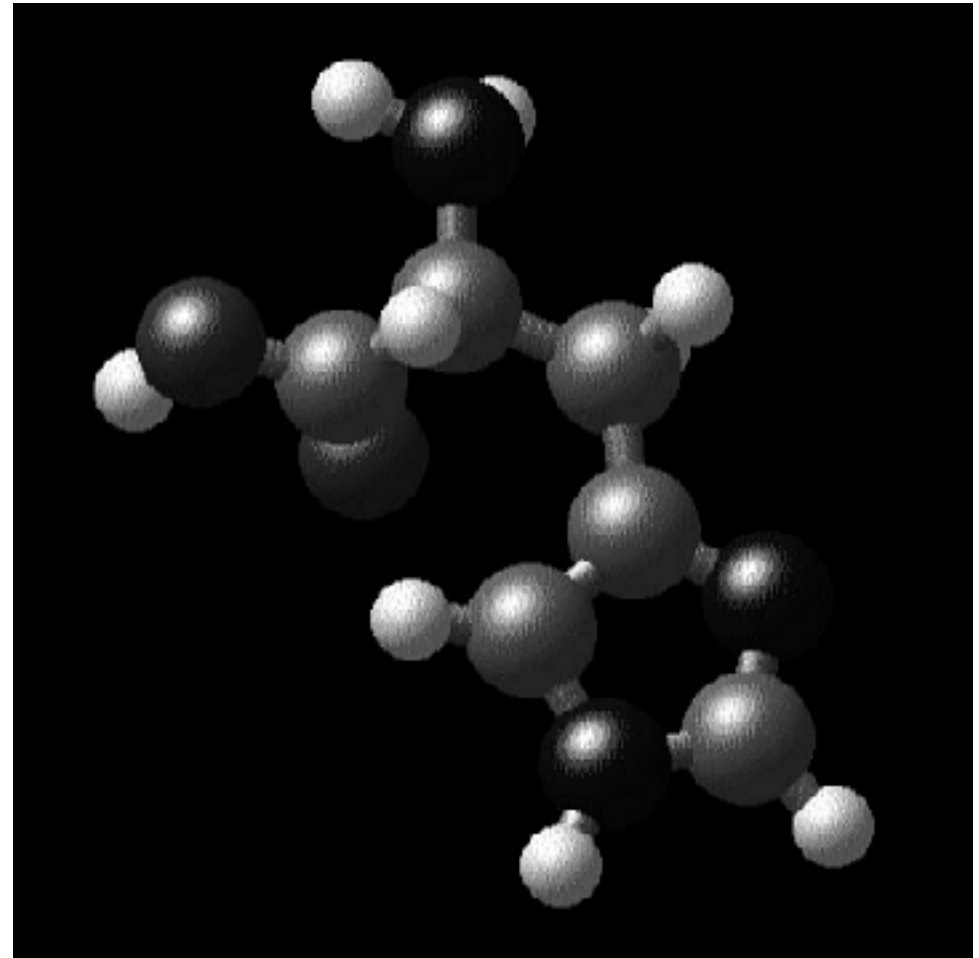
# E. Physiologische Puffer

## 4. Proteinat-Puffersystem

In Proteinen wirken die *Imidazolgruppen von Histidin* als Puffer.

Die *Imidazolgruppe von Histidin* wird dadurch zu einem positiven Ladungsträger.

Zugleich kann es zu einer Umlagerung der positiven Ladung im Ringsystem kommen (=> Trypsin !).



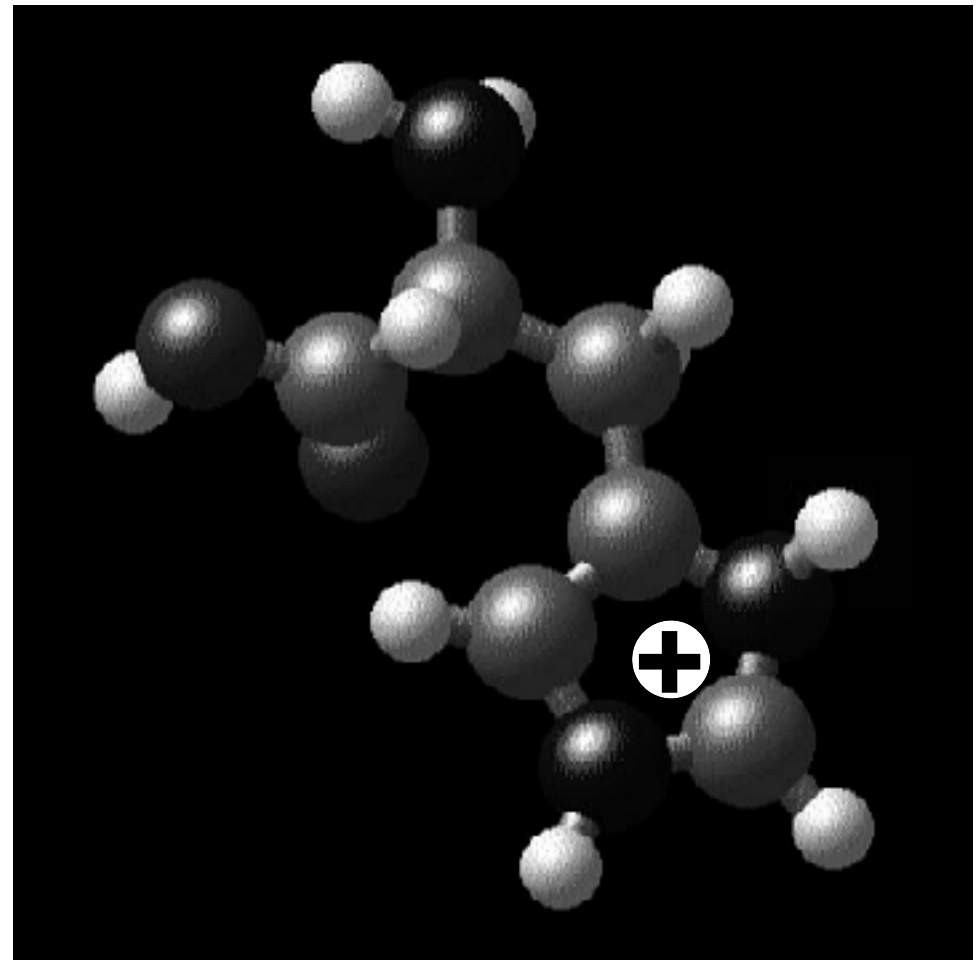
# E. Physiologische Puffer

## 4. Proteinat-Puffersystem

In Proteinen wirken die *Imidazolgruppen von Histidin* als Puffer.

Die *Imidazolgruppe von Histidin* wird dadurch zu einem positiven Ladungsträger.

Zugleich kann es zu einer Umlagerung der positiven Ladung im Ringsystem kommen (=> Trypsin !).



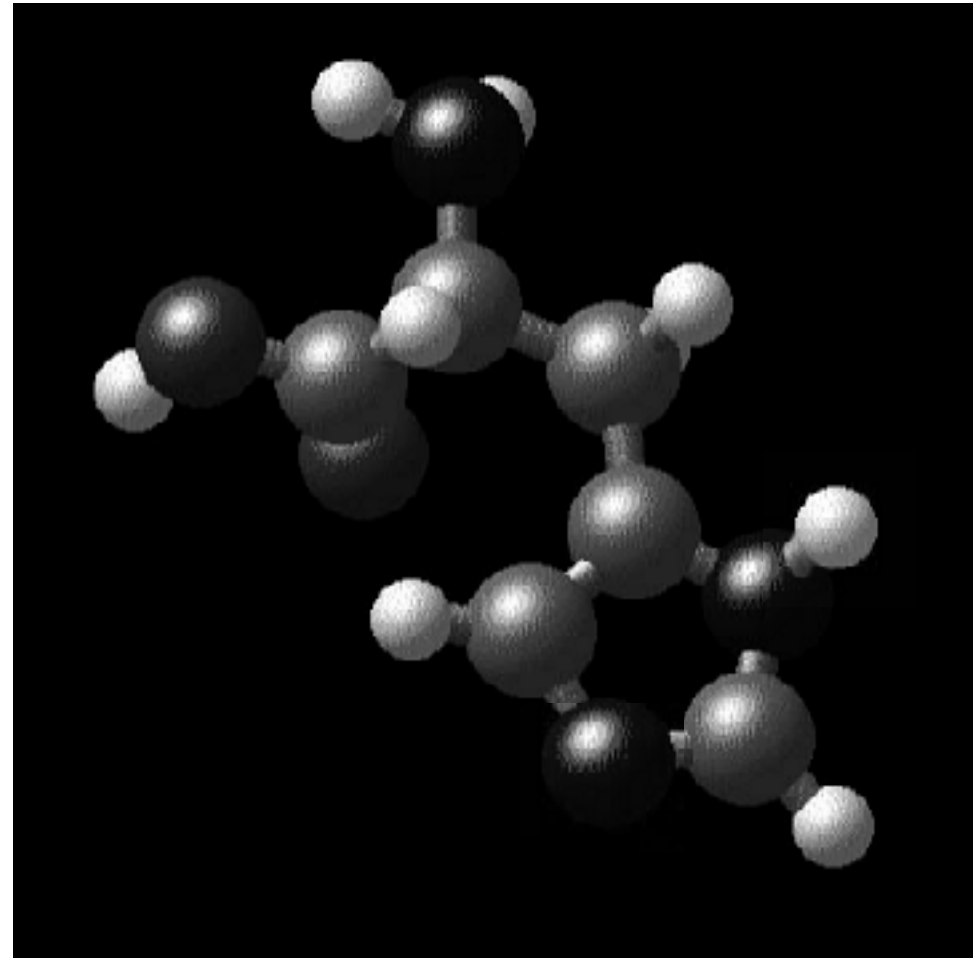
# E. Physiologische Puffer

## 4. Proteinat-Puffersystem

In Proteinen wirken die *Imidazolgruppen von Histidin* als Puffer.

Die *Imidazolgruppe von Histidin* wird dadurch zu einem positiven Ladungsträger.

Zugleich kann es zu einer Umlagerung der positiven Ladung im Ringsystem kommen (=> Trypsin !).



# F. Störungen des Säure-Basen-Haushaltes

Störungen des Säure-Basen-Haushaltes im metabolischen oder respiratorischen System können in Grenzen gegenseitig kompensiert werden:

Störung	pH	pCO <sub>2</sub>	Hydrogen-carb.	Basen-abweichg.
Metabolische Acidose	↓	↓	↓	-
Metabolische Alkalose	↑	↑	↑	+
Respiratorische Acidose	↓	↑	↑	+
Respiratorische Alkalose	↑	↓	↓	-

Legende:  
 + primäre Störung  
 - Kompensationsversuch

# F. Störungen des Säure-Basen-Haushaltes

**Metabolische Acidose** (primärer Abfall des  $[\text{HCO}_3^-]$ )

1. hoher Anfall organischer Säuren ( $\beta$ -Hydroxybuttersäure, Lactat)
2. Red. renale Säureausscheidung (chronische Niereninsuff.)
3. Intest.  $[\text{HCO}_3^-]$ -Verlust durch DiarrhÖe, Laxantienabusus

**Metabolische Alkalose** (primärer Anstieg des  $[\text{HCO}_3^-]$ )

1.  $\text{H}^+$ -Verlust durch Erbrechen oder indirekt nach  $\text{K}^+$ -Verlust
2. übermäßige  $[\text{HCO}_3^-]$ -Zufuhr

**Respiratorische Acidose** (primärer Anstieg des  $\text{pCO}_2$ )

1. alveoläre Hypoventilation (Koma, Schock)
2. chron. Ateminsuffizienz (chron. Bronchitis, Lungenemphys.)
3. reduzierter Atemantrieb (Morphin)

**Respiratorische Alkalose** (primärer Abfall des  $\text{pCO}_2$ )

1. alveoläre Hyperventilation (HV-Syndrom, Thyreotoxikose)
2. Linksinsuffizienz (chronische Bronchitis, Lungenemphysem)
3. Lungenfibrose (Verdickung der Lungenkapillaren)

# G. Verteilung und biologische Funktion von Wasser

Organ	Wassergehalt [%]	Kompartiment	Wassermenge [ l ]
Glaskörper des Auges	98	Vasaler Raum	4- 5
Blut	79	Interstitium	10-15
Muskel	77	Zellraum	28-35
Haut	72		
Skelett	22		
Fettgewebe	15		
Zahnschmelz	0,2		

Der Wassergehalt der Gewebe wird stark von deren Fett-, Protein- und Mineralgehalt beeinflusst.

Während vasaler Raum und Interstitium vergleichbare Elektrolytgehalte aufweisen, unterscheidet sich der Zellraum von diesen Kompartimenten.

# G. Verteilung und biologische Funktion von Wasser

<b>Kationen [mM]</b>	<b>Serum</b>	<b>EZR</b>	<b>Zelle</b>
Natrium	142	145	10
Kalium	4	4	160
Calcium	2,5	2,5	<<1
Magnesium	1	1	13
<b>Anionen</b>			
Chlorid	101	114	3
Hydrogencarb.	27	31	10
Phosphat	1,5	1,5	95
Proteinanionen	16	1	65

Während vasaler Raum und Interstitium vergleichbare Elektrolytgehalte aufweisen, unterscheidet sich der Zellraum von diesen Kompartimenten.

# H. Wasserbilanz und hormonelle Regulation

Organ	Abgabe [ml]	Organ	Aufnahme [ml]
Niere	1500	Oxidationswasser	300
Intestinum	100	Trinken	1200
Haut/Lunge*)	800	Nahrung	900
<b>Verlust:</b>	2400	<b>Bedarf:</b>	2400

Die Wasserbilanz über 24 h des Erwachsenen bildet die Grundlage der Infusionstherapie.

\*) *Perspiratio insensibilis* hängt von der Körpertemperatur ab

Korrektur bei erhöhter Körpertemperatur:

<i>febril:</i>	1500 ml	} Faustregel:
<i>hochfebril:</i>	2000 ml	
		ca. 500 ml / °C

# H. Wasserbilanz und hormonelle Regulation

## Druck- und Verteilungsgleichgewichte

Aufgrund der verschiedenen Elektrolyt- und Proteingehalte entwickeln sich Druckunterschiede zwischen den Kompartimenten des Körpers.

Diese Druckunterschiede setzen sich aus mehreren Komponenten zusammen:

- *osmotischer Druck*
- *kolloid- osmotischer Druck*
- *Donnan-Gleichgewicht*
- *hydrostatischer Druck*

# Definitionen und Einheiten

**Stoffmenge:** mol      (*Molekulargewicht in Gramm*)

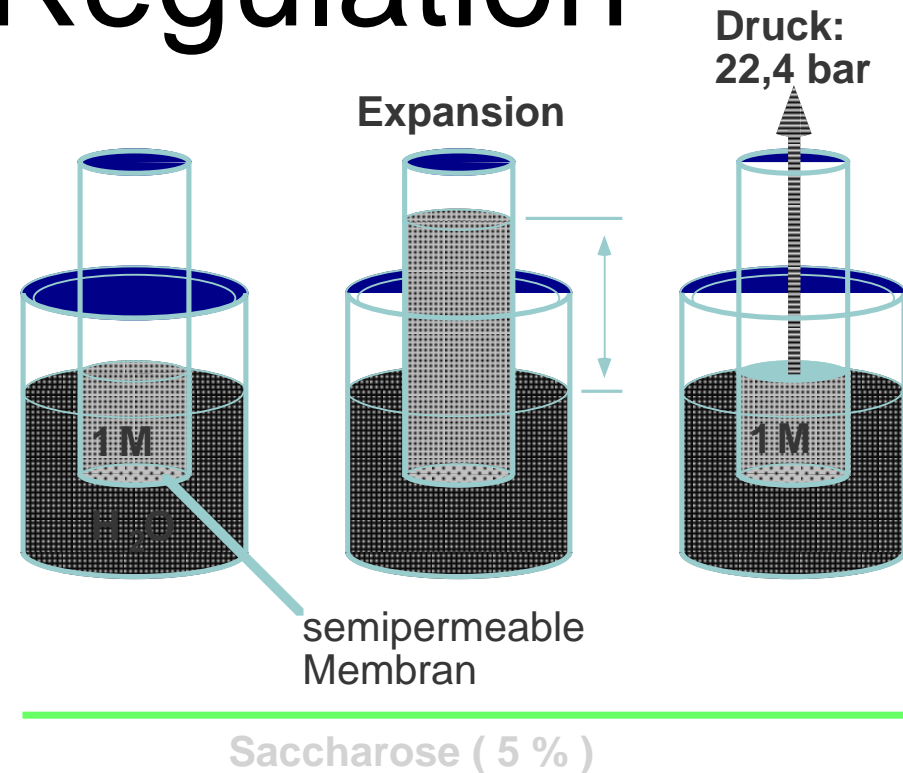
**Molarität:** mol/l = molar = M  
(*Stoffmengendichte*)

**Molalität:** mol/kg

# H. Wasserbilanz und hormonelle Regulation

## 1. Osmotischer Druck:

Das osmotische Verhalten eines gelösten Stoffes wird durch die *van t'Hoffsche Gleichung* beschrieben, die dem Gasgesetz entspricht:



$$p_{osm} = \frac{n}{V} R T \quad \text{mit} \quad \frac{n}{V} = \text{Stoffmengendichte}$$

z.B. 1 mol in 1 l Wasser bei 1 bar

mit: R = allgemeine Gaskonstante [ 8,31 J mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup> ]  
 T = Temperatur (K) und [ J ] = [ N m ]

# H. Wasserbilanz und hormonelle Regulation

## 1. Osmotischer Druck:

Es resultieren:

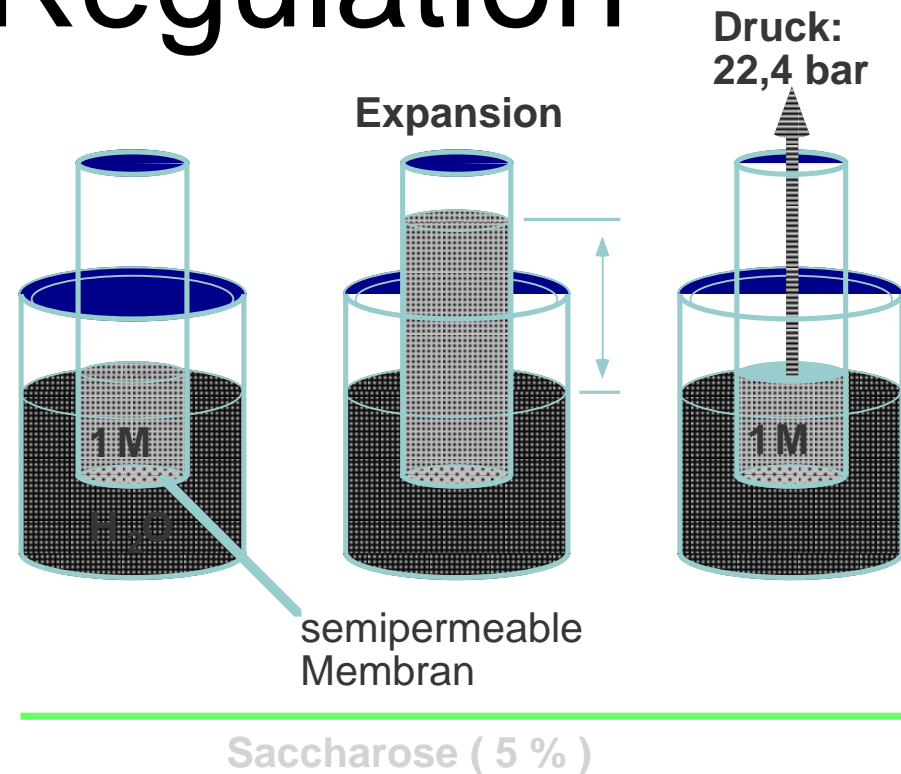
Gefrierpunktserniedrigung:

1,86° C

Siedepunkterhöhung:

0,54° C

Dabei entsteht an der semipermeablen Membran ein osmotischer Druck von 22,4 bar, der dem Gasdruck entspricht. Die niedrigere Molarität erklärt auch den geringeren osmotischen Druck von Glykogen im Vergleich mit der gleichen Masse an Glucose.



# H. Wasserbilanz und hormonelle Regulation

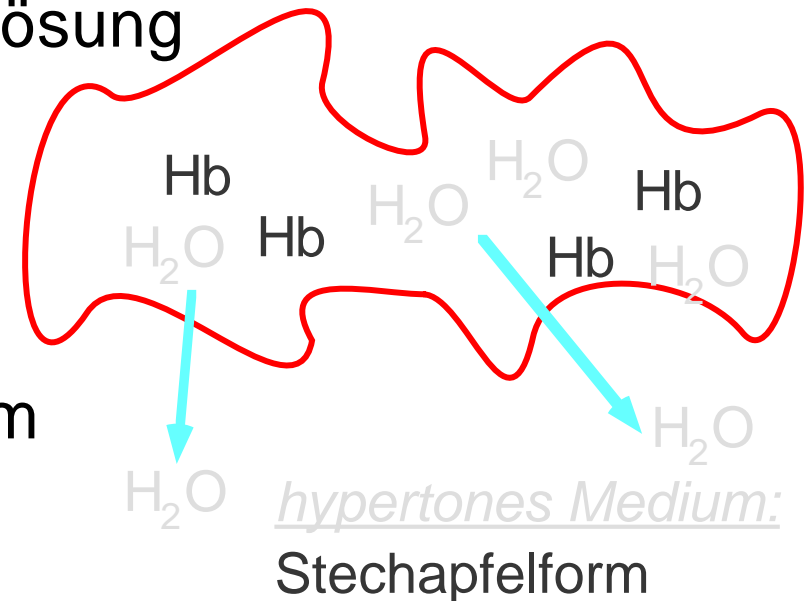
## 1. Osmotischer Druck:

Der natürliche osmotische Druck der Gefäß- und Zellräume beträgt 275 - 300 mosmol/kg Wasser.

Dieses entspricht der physiologischen Kochsalzlösung mit 0,9 % NaCl, die daher als Infusionslösung zum Volumenersatz dient.

Osmotische Zellschäden werden an Erythrozyten sichtbar in

- *hypertoner* Phase: Stechapfelform
- *hypotoner* Phase: Hämolyse



# H. Wasserbilanz und hormonelle Regulation

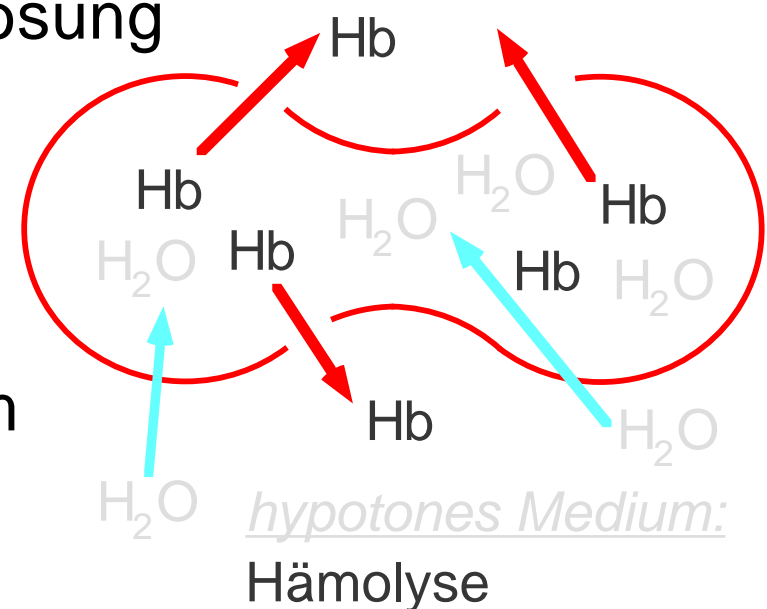
## 1. Osmotischer Druck:

Der natürliche osmotische Druck der Gefäß- und Zellräume beträgt 275 - 300 mosmol/kg Wasser.

Dieses entspricht der physiologischen Kochsalzlösung mit 0,9 % NaCl, die daher als Infusionslösung zum Volumenersatz dient.

Osmotische Zellschäden werden an Erythrozyten sichtbar in

- *hypertoner* Phase: Stechapfelform
- *hypotoner* Phase: Hämolyse



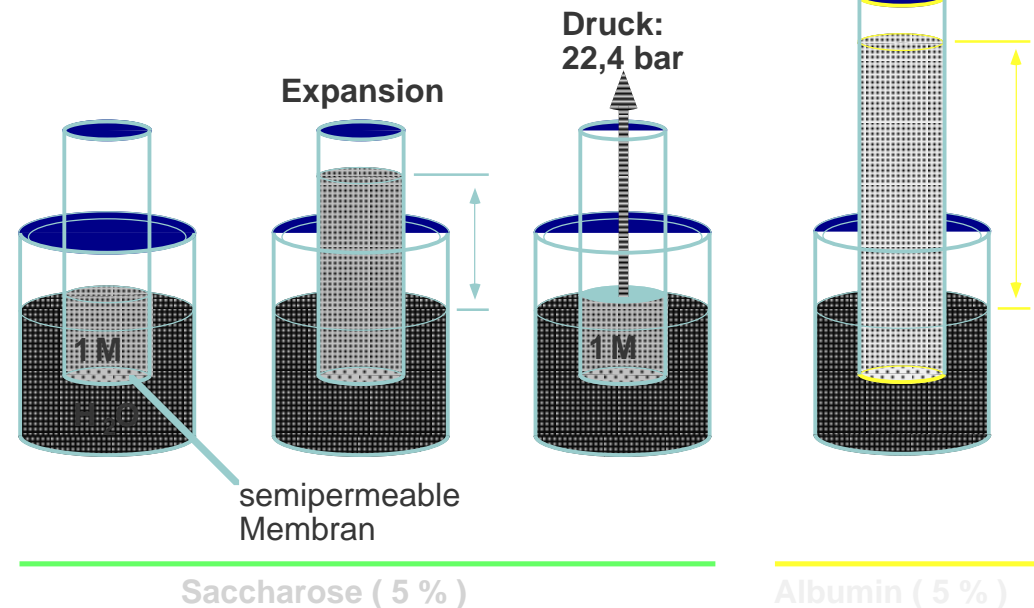
# H. Wasserbilanz und hormonelle Regulation

## 2. Kolloidosmotischer Druck:

Für Proteine findet man Druckwerte, die über dem aus  $n/V$  berechneten osmotischen Druck liegen:

5% Albumin (68 kD) ergibt 30 cm Wassersäule statt der aufgrund der Teilchenzahl erwarteten 15 cm, da das im Protein strukturell (semikristallin) gelöste Wasser einen KOD erzeugt.

Osmotischer und kolloidosmotischer Druck



# H. Wasserbilanz und hormonelle Regulation

## 3. Donnan-Gleichgewicht:

Ein Donnan-Gleichgewicht liegt vor, wenn Ionen unterschiedlicher Permeabilität durch eine semipermeable Membran getrennt sind.

Dabei führen impermeable Polyanionen zu einer sekundären Umverteilung auch der permeablen Ionen.

Es entsteht eine Ungleichverteilung, bei der osmotischer Druck und Transmembranpotential eines Ions zum Gleichgewicht kommen, wobei in jedem der Kompartimente Elektroneutralität vorliegt.

# H. Wasserbilanz und hormonelle Regulation

## 3. Donnan-Gleichgewicht:

*Impermeable Polyanionen* führen zu einer sekundären Umverteilung auch der permeablen Ionen, wie der Vergleich mit der ungehinderten Diffusion zeigt. Dadurch kommt es zur Ausbildung eines elektrischen Potentials.

### **Gleichverteilung diffusibler Ionen:**

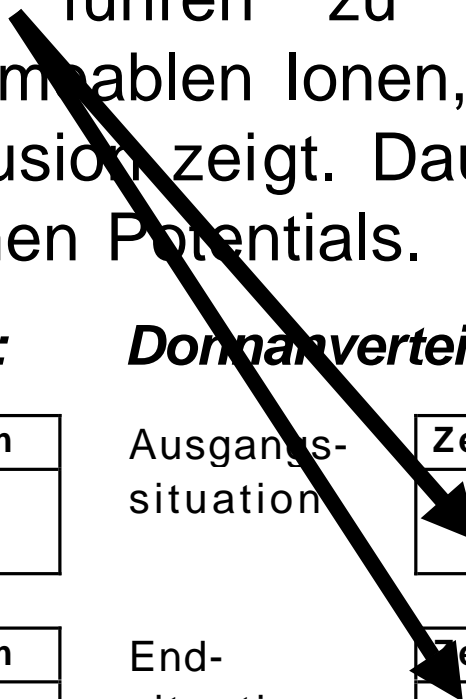
Ausgangssituation	Zelle	Interstitium
	20 K <sup>+</sup> 20 Cl <sup>-</sup>	40 K <sup>+</sup> 40 Cl <sup>-</sup>

Endsituation	Zelle	Interstitium
	30 K <sup>+</sup> 30 Cl <sup>-</sup>	30 K <sup>+</sup> 30 Cl <sup>-</sup>

### **Donnanverteilung:**

Ausgangssituation	Zelle	Interstitium
	20 K <sup>+</sup> 1 Prot <sup>20-</sup>	40 K <sup>+</sup> 40 Cl <sup>-</sup>

Endsituation	Zelle	Interstitium
	36 K <sup>+</sup> 1 Prot <sup>20-</sup> 16 Cl <sup>-</sup>	24 K <sup>+</sup>  24 Cl <sup>-</sup>



# H. Wasserbilanz und hormonelle Regulation

## 3. Donnan-Gleichgewicht

a) In jedem Kompartiment herrscht Elektroneutralität.

b) Für das Diffusionsgleichgewicht von  $K^+$   $Cl^-$  gilt:

$$[K^+]_a \cdot [Cl^-]_a = [K^+]_i \cdot [Cl^-]_i, \text{ d.h.}$$

Produkte *innen/außen* der diffusiblen Ionen sind konstant

**ALSO:**

Donnan-Gleichgewicht bedeutet *ungleiche* Verteilung der Ionen

$$[K^+]_i = [K^+]_a \frac{[Cl^-]_a}{[Cl^-]_i} \quad \begin{array}{l} \leftarrow \text{groß} \\ \leftarrow \text{klein wg. } P^- \end{array}$$

# H. Wasserbilanz und hormonelle Regulation

## 3. Donnan-Gleichgewicht

- c) Es liegt kein osmotisches Gleichgewicht vor, wie die Ungleichverteilung von Cl<sup>-</sup> zeigt.
- d) Es entsteht ein Transmembranpotential, das sich für jedes Ion nach der Nernst'schen Gleichung berechnet:

$$E = \frac{0,059}{n} \log\left(\frac{c_i}{c_a}\right)$$

## 4. Hydrostatischer Druck

Blutfluß bei arteriovenösem Druckunterschied => *Physiologie*

# H. Wasserbilanz und hormonelle Regulation

An der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes sind drei Hormonsysteme beteiligt, die durch verschiedene Sekretionsreize gesteuert werden:

1. ADH / Vasopressin
2. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
3. atriales natriuretisches Peptid (ANP/ANF)

<b>Sekretionsreize</b>	<b>Hormon</b>
Vorhofdehnung bei erhöhtem Blutvolumen	ANF
reduzierte Na <sup>+</sup> -Konzentration im distalen Tubulus	Renin
erhöhte Plasma-Osmolalität	ADH

# I. Störungen des Wasserhaushaltes

Wassermangel (Dehydration) und Wasserüberschuß (Hyperhydratation) können mit oder ohne Änderungen der Elektrolytverhältnisse (i.d.R. Natrium) einhergehen.

*Ödeme*: Flüssigkeitsvermehrung im Extrazellulärraum

	Intrazellul. Raum	Extrazellulärer Raum	Pathogenese
De- hydra- tion		isoton	Flüssigkeitsverl.: Blutung, Erbr.
	= >	hypert.	hypot. Wasserverl.: Durst, Schwi.
	< =	hypot.	Salzmgf.: Addison, Niereninsuff.
Hyper- hydra- tion		isoton	allg. Ödeme: nephrot. Syndrom
	< =	hypot.	Wasserzuf., Exz. ADH-Sekret.
	= >	hypert.	Conn- / Cushing-Syndrom
	Norm	Norm	

# Komponenten der Zelle: Wasser und Elektrolyte

Wasser ist ein **Grundbestandteil** des Lebens. Die Struktur von Wasser bestimmt die Funktion von Proteinen und Nukleinsäuren. An der Regulation des Wasserhaushaltes sind komplexe **Hormonsysteme** beteiligt.

Themen:

- A. Biologische Funktion von Wasser
- B. Wasser: Struktur und molekulare Interaktionen
- C. Eigenschaften als Lösungsmittel
- D. pH und Puffer
- E. Physiologische Puffersysteme und pH-Regulation
- F. Störungen des Säure-Basen-Haushaltes
- G. Verteilung und biologische Funktion von Wasser
- H. Wasserbilanz und hormonelle Regulation
- I. Störungen des Wasserhaushaltes