

Indholdsfortegnelse

1. Enzymer	3
1.1. Mekanisme	3
1.2. Kinetik	7
1.3. Coenzymmer	10
1.4. Hæmmere	12
1.5. Kontrol af enzymaktivitet	14
1.6. Kliniske applikationer	17
2. Citronsyrecyklus	19
3. Kulhydratstofskefte	24
3.1. Glykolyse	24
3.2. Glukoneogenese	30
3.3. Glykogenstofskeftet	34
3.4. Pentosephosphat pathway	39
3.5. Kulhydratomdannelser	40
4. Lipidmetabolismen	43
4.1. Fedtsyresyntesen	43
4.2. Triacylglycerol	47
4.3. Lipidtransport	49
4.4. Fedtsyreoxidation	52
4.5. Ketonstofmetabolisme	54
4.6. Phospholipider	56
4.7. Cholesterolmetabolisme	58
5. Aminosyremetabolisme	61
5.1. Generelle reaktioner	61
5.2. Urinstofcyklus	64
5.3. Specifikke reaktioner	66
5.4. C ₁ -metabolisme	68
5.5. Aminosyre-derivater	69
6. Nukleotidmetabolisme	70
7. Integration af stofskeftet	76
8. Hormoner	85
8.1. Steroidhormoner	85
8.2. Aminosyrederiverede hormoner	86
8.3. Peptidhormoner	88

9. Vævenes specielle biokemi	90
9.1. Lever	90
9.2. Muskler	91
9.3. Blod	92
9.3.1. Generelt	92
9.3.2. Hæm-metabolisme	94
9.3.3. Hæmoglobin	96
9.3.4. Koagulation	99
10. Fordøjelse og absorption	104
11. Ernæring	106
11.1. Energi	106
11.2. Vitaminer	110
11.3. Uorganiske bestanddele	117
12. Metoder	124

1. Enzymer

1.1 Mekanisme

1.1.1 Angive hvordan enzymer klassificeres

Enzymer klassificeres efter 6 primære klasser.

Disse underdeles yderligere i underklasser der igen inddeles.

Primære klasser:

1. Oxidoreductaser

katalyserer oxidation-reduktions reaktioner

Eks.: Dehydrogenaser, oxidaser, reductaser, peroxidaser, catalaser, oxygenaser, hydroxylaser etc.

2. Transferaser

Overfører funktionelle grupper mellem donorer og acceptorer.

Eks.: Kinaser, Phosphomutaser, aminotransferaser, glykosyltransferaser etc.

3. Hydrolaser

Kan ses som speciel gruppe af transferaser, hvor vand altid er donorgruppen.

Eks.: Esteraser, glykosidaser, peptidaser, phosphataser, thiolaser, phospholipaser, amidaser, deaminaser, ribonukleaser etc.

4. Lyaser

Tilføjer eller fjerner elementer af vand, ammoniak eller kuldioxid.

Eks.: Decarboxylaser, aldolaser, hydrataser, dehydrataser, synthaser, lyaser etc.

5. Isomeraser

Dette er en heterogen gruppe af enzymer der katalyserer isomerisationer af mange forskellige typer.

Eks.: Epimeraser, isomeraser, (mutaser, ikke alle) etc.

6. Ligaser

Disse skaber en binding mellem to molekyler ved brugen af en høj-energi phosphat binding fra ATP.

Eks.: Synthetaser, carboxylaser etc.

1.1.2 Definere katalyse

Dette er en formindskelse af aktiveringsenergien for en kemisk reaktion, uden ændring af energien i reaktanter eller produkt.

- K_{eq} (ligevægtskonstanten for reaktionen) ændres ikke.

1.1.3 Redegøre for et enzyms aktive sæde

Det aktive sæde (site) er der hvor substratet bindes og hvor den katalytiske transformation sker.

- Det aktive site udgør kun en lille del af det samlede enzym

- Specificiteten af enzymet ligger her

To modeller er foreslået til specificitet:

Lock-and-key model

- Negativ impression af substratet på enzymoverfladen.
- > Substratet passer i sitet og bindes ved hydrogenbindinger, ionbindinger og hydrophobe interaktioner til enzymet.

Induced-fit model

- Her er substratbindingssitet ikke "formet" til substratet.
- Kun de essentielle dele af sitet, der er nødvendige for korrekt binding af substrat er fremme.
- Interaktion mellem substrat og bindingssite medfører konformationsændring af sitet så der kommer:
 - Stærkere binding
 - Aktivering af det aktive site
- Katalysen i det aktive site kan ske på flere forskellige måder:
 - Syre-base katalyse
 - Pga. aminosyrers syrebaseegenskaber kan de hjælpe til kløvning og dannelse af bindinger. Jvf. fig. 10.51 i Devlin (4 udg.) side 445
 - Substrat strain
 - Ved bindingen til præformeret site induceres strain i substratet.
 - > Energiniveauet af substratet hæves (medfører mindskelse i aktiveringsenergien)
 - Substratet minder her mere om intermediærstadiet.
 - Covalent catalyse
 - Et "angreb" af negativt/positivt ladede grupper i det aktive site på substratet.
 - > kovalent binding mellem enzym og substrat.
 - Dette fremstår som en intermediær i reaktion og fører derfor til en sænkelse af E_a (aktiveringsenergien)
 - Stabilisering af transitions stadier
 - Det aktive site har meget større affinitet for mellemstadiene end substratet.
 - > Hurtigere konvertering af mellemstadier til produkt.
 - Entropi effekt
 - Bindingen af substrater til enzymet medfører en nedsættelse af entropien.
 - > Dette er en nedsættelse af uordenen i systemet.

- Bindingen til højaffinitetssites medfører at substraterne ligger i den korrekte orientering til reaktionen.
- > En øgelse af hastigheden selvom temperaturen ikke ændres etc.
- Ground state destabilization
Her øges energien af Grundstadiet.
Enzymet gør det f.eks. ved at:
 - have en konformation der gør at substrat/aktivt site ligner mellemstadiet
 - Bringe ladninger mellem enzymet og substrat sammen. (ens ladninger så man får frastødelse)

1.1.4 Definere enzym-substrat-kompleks

Dette er defineret som den tilstand hvor substratet er bundet til enzymet.

1.1.5 Beskrive enzymers indvirken på aktiveringsenergien

Jvf. 1.1.3.

Alle seks metoder medvirker til at nedsætte aktiveringsenergien.

1.1.6 Redegøre for hvordan pH og temperatur påvirker hastigheden af en enzymatisk reaktion og hvordan et enzym aktiveres af metalioner og ved proteolyse af sit zymogen

Temperatur:

Generelt vil man se en forøgelse af hastigheden ved højere temperaturer

- pga. den større sandsynlighed for at substraterne støder sammen med den rigtige orientering.
- Samtidig med at man også for en større sandsynlighed for binding til enzymet.

Ved høje temperaturer vil man se et fald i hastigheden.

- pga. varme denaturering af enzymet

Dette medfører at et plot med hastigheden som funktion af temperaturen vil se en klokkeformet kurve.

se. evt. fig. 10.58 i Devlin (4 udg.) side 451

pH:

pH kan påvirke enzymets protoniseringsgrad

-> medvirke til denaturering af enzymet

Forskellige enzymer har forskelligt pH optimum

- afhænger af deres struktur
- afhænger af de aminosyrer der deltager i katalyseringen (skal være i korrekt protoniseringsgrad for at have effekt)

De fleste plots der har hastighed som funktion af pH vil være klokkeformede præcis som dem for temperaturen.

se. evt. fig. 10.59 i Devlin (4 udg.) side 451

Metalioner:

Metaller fungerer som cofaktorer i mange enzymer

- Lewis syre katalysatorer

- dette er overgangsmetaller som Zn, Fe, Mn og Cu
- Disse fungerer som et oplagingssted for elektroner (pga. en tom d orbital)

Metalioner kan også fremme katalysen på andre måder:

- Ved at binde substratet og derved fremme den elektrophile katalyse ved det aktive site.

Her dannes det man kalder "substrat-bridged" komplekser. Skematisk fremstillet: Enz-S-M

- Ved at stabilisere intermediær komponenter i reaktionspathwayen.

Metalioner kan være med til at aktivere enzymer ved binding:

- Kan inducere dannelsen af substratbindingsitet eller aktive site.
- Kan stabilisere enzymet i dets aktive form

Proteolyse af zymogen:

Zymogen er inaktivt forstadie til et enzym

- Ved proteolyse af zymogenet fås det aktive enzym

F.eks. fordøjelsesenzymer i det inaktive stadie

trypsinogen der omdannes ved proteolyse til trypsin.

1.2 Kinetik

1.2.1. Definere begreberne enzymatisk aktivitet, specifik aktivitet, katalytisk hastighedskonstant (turnover number) og Michaelis konstant (K_m)

Enzymatisk aktivitet

Forskellen i turnover number mellem ikke-katalyseret og katalyseret reaktion

Måles i forskellige enheder

Standard unit (U)

Mængde enzymaktivitet, der omsætter $1\mu\text{mol}$ substrat/min

Katal

Mængde enzymaktivitet, der omsætter $1\mu\text{mol}$ substrat/min

Specifik aktivitet

Aktivitet pr. mg enzym (fx $1\mu\text{mol}/\text{min}\cdot\text{mg}$ enzym)(= U/mg)

(med katal \rightarrow mol/s \cdot mg)

Turnover number (katalytisk hastighedskonstant)

Antal substrat-molekyler, som 1 enzym molekyle kan omdanne per sekund (el. minut)

($\mu\text{mol}/\text{min}\cdot\text{mol}$ enzym)

Kan forkortes til K_{cat}

K_m (Michaelis konstant)

Den [substrat], hvor $V = \frac{1}{2}V_{\text{max}}$

Udtrykker enzymets affinitet for sit substrat (høj K_m = lav affinitet)

1.2.2. Definere initialhastighed (V_0) og maximal hastighed (V_{max})

V_0

= reaktionens initielle hastighed (altså V til t_0)

afhængig af substrat-mængde og enzym-koncentration

Bestemmes i praksis fx ved at indtegne tangent til en progress-kurve tæt ved y-aksen

V_{max}

Maximalt opnåelige omsætnings-hastighed ved en given enzymmængde

Normalt = V_0 ved substrat-mætning

1.2.3. Skitsere en progresskurve og redegøre for dennes forløb

Progress-kurve

Udtrykker dannelse af produkt/ fjernelse af reaktanter som funktion af tid

Hastigheden = tangenten til kurven ved en given tid

V_0 er optegnet på skitsen (stiplet linie)

Kurven har hyperbel-form

Hældning er størst initielt \rightarrow mindskes herefter

\rightarrow Går mod ligevægts konc.

Til $t=0$ er produkt-hæmning = minimal og substrat-tilbud = maximalt

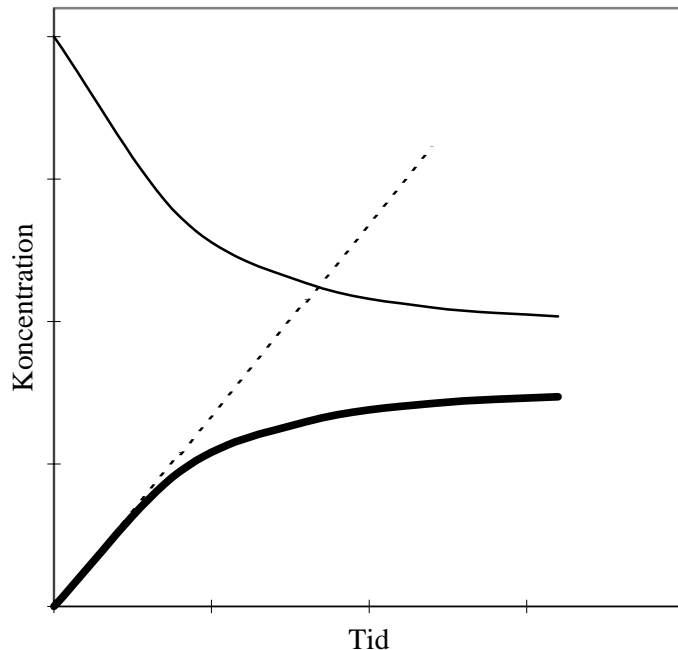
\rightarrow størst omsætnings-hastighed

Med tid \rightarrow produkt dannes (og hæmmer) og substrat forbruges

\rightarrow ligevægt mellem substrat og produkt

bestemt af reaktionens K_{eq}

Lav K_m \rightarrow høj V_0 (stejl kurve)
 \rightarrow ligevægt indstiller sig hurtigt



(se evt fig 10.11 s. 419 DEVLIN)

1.2.4. Angive Michaelis-Menten ligningen for en enzymatisk reaktion og de betingelser, der gælder for ligningens anvendelse

Michaelis-Menten ligningen

$$v = \frac{V_{\max} \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

Betingelser

- ES-kompleks er i steady-state (Enzym-substrat)
= koncentration af ES er konstant initielt
- Alt enzym bindes som ES-kompleks ved mætning (høj [S])
- Når alt enzym er i ES-kompleks
 \rightarrow Reaktion forløber med maximal hastighed

1.2.5. Redegøre for sammenhængen mellem substratkoncentration og initialhastighed, når Michaelis-Menten ligningen gælder

Ved $V_0 = \frac{1}{2}V_{\max}$ $\rightarrow K_m = [S]$ (som før beskrevet)

Jo højere [S] \rightarrow desto højere initialhastighed

Når [S] $\rightarrow \infty \rightarrow V_0 \rightarrow V_{\max}$

SE EVT fig 10.12 s. 421 DEVLIN

1.2.6. Angive hvordan man kan bestemme K_m og V_{\max} og betydningen af disse

Bestemmelse af de 2 parametre

Udføres i praksis ved at lave en lineær transformeret Michaelis-Menten kurve

$$\frac{1}{v_0} = \frac{K_m}{V_{\max}} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}} \quad (y=ax+b)$$

(udfra reciprokke værdier fra Michaelis-Menten ligningen)

Lineweaver-Burk plot

Y-akse = $1/V_0$; X-akse = $1/[S]$

Hældning = K_m/V_{\max}

Skæring med Y-akse = $1/V_{\max}$

Skæring med X-akse = $-1/K_m$

1.2.7. Skitsere en lineær transformeret Michaelis-Menten kurve, fx Lineweaver-Burk plot ELLER Hanes plot

SE fig 10.15 s. 424 DEVLIN

1.3. Coenzymmer

1.3.1. Definere coenzym og prostetisk gruppe og angive typiske coenzymmer

Cofaktorer

Nødvendige for visse enzyms funktion

Fungerer med enzymet i den katalytiske proces

Ikke-peptider (Små organiske molekyler)

Coenzym

Selvstændigt stof, der medvirker til reaktionen

Fx NAD(P)(H), tetrahydrofolat, ascorbinsyre

Prostetisk gruppe

Tæt associeret til enzym (evt. kovalent bundet hertil)

Fx FAD, FMN, biotin, hæg

1.3.2. Genkende strukturen NAD(H) og NADP(H) samt angive navnene på indgående komponenter og indgående vitamin

SE FIG. 10.18 s. 427 DEVLIN

Komponenter (Nikotinamid Adenin Dinukleotid)

Adenin, ribose, forbundet med 2 fosfatgrupper, ribose, niacin (vitamin B3)

1.3.3. Redegøre for mekanismen for oxidation med NAD⁺

NAD & NADP fungerer som intermediaært stof

I overførsel af elektroner fra donor -> acceptor (via NAD(P)H)

Nikotinamidgruppen = aktive gruppe i elektron-overførsel

Kan modtage 2 elektroner og 1 H⁺

Og endnu et H⁺ frigives fra substrat (donor)

$\text{NAD}^+ + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$ (reduktion af NAD⁺ til NADH)

(oxidation af substratet)

enzymmer der gør dette kaldes dehydrogenaser (ofte)

NADH udgør stor pool af elektroner fra oxidative processer

-> kan bruges til forsk. Reduktive reaktioner

1.3.4. Genkende strukturen af FAD(H₂) og FMN(H₂) samt angive navnene på indgående komponenter og indgående vitamin

SE FIG 10.20 & 10.21 s. 428 DEVLIN

Komponenter (Flavin adenin Dinukleotid)

Adenin, ribose, 2 fosfat, riboflavin (vitamin B2)

Riboflavin

Isoalloxazin ring, ribitol

FMN

Riboflavin, fosfatgruppe

1.3.5. Redegøre for mekanismen for oxidation med FAD og FMN

Reduktion af FMN/FAD (oxidation af substrat)

Modtager 2 elektroner & 2 H⁺ (protoner)

Evt er 1e⁻ acceptor

$\text{FAD} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{FADH}_2$ (jvf respirationskæden)

1.3.6. Angive metallers betydning som coenzym

Nødvendige cofaktorer for ca. 2/3 af alle enzymer

Ved at virke som Lewis katalysatorer / chelat-dannelse (fx hæg)

Fx Zn, Fe, Mn, Cu

Rolle for binding af enzym, substrat, evt stabilisering af enzym etc

Fx jern-svovl-centre (se respirationskæden), cytochromer (se resp.kæden)

1.3.7. Skitsere absorptionsspektret for NAD og NADH

SE FIG 10.63 s. 455 DEVLIN

1.4 Hæmmere

1.4.1 Redegøre for hvordan aktiviteten af et enzym reduceres af såvel irreversible som reversible kompetitive, unkompetitive og non-kompetitive hæmmere

Kompetitive hæmmere

Generelt er de strukturelt ens med substratet

- Binder i substratbindingsitet
- Når inhibitoren først er bundet kan enzymet ikke konvertere den til produkter.

Reversible

Dette er stoffer hvor man ikke får en kovalent binding til enzymet.

- > substratet og inhibitoren kæmper om bindingsitet hvis man efter binding af inhibitor tilføjer mere substrat vil dette skubbe inhibitoren væk og selv bindes.

Irreversible

Dette er hvor man ser en kovalent binding til enzymet

- > man kan ikke modvirke denne ved dialyse eller tilsættelse af substrat.

Unkompetitive hæmmere

Binder kun til ES formen af enzymet i tilfælde af at det er et en substratsenzym.

Non-kompetitive hæmmere

Binder til et site andet end substrat-bindingsitet

- > konformationsændring af det aktive site/substrat bindingsitet
- Ved tilførsel af mere substrat modvirkes hæmningen ikke.

1.4.2 Angive effekten på K_m og V_{Max} ved de forskellige former for enzymhæmning

Kompetitive hæmmere

V_{max} holdes konstant

K_m bliver større

Se fig. 10.31 i Devlin (4 udg.) side 433

Unkompetitive hæmmere

Her ses et tilsyneladende ækvivalent skift V_{max} og K_m (bliver begge mindre)

Se fig. 10.31 i Devlin (4 udg.) side 433

Non-kompetitive hæmmere

Her vil V_{max} blive mindre

K_m holdes konstant

Se fig. 10.32 i Devlin (4 udg.) side 433

1.4.3 Beskrive anvendelsen af specifikke enzymhæmmere som lægemidler

Baggrunden for at benytte enzymhæmmere som lægemidler er:

- man kan selektivt hæmme dannelsen af en række produkter

Eks.

Non-steroide antiinflammatoriske stoffer:

- hæmmer cyklooxygenasen, der initierer syntesen af prostaglandiner
- Prostaglandiner indgår i det inflammatoriske respons

Metotrexat

- hæmmer tetrahydrofolat-reduktase, der er en del af pyrimidin syntesen.
 - Denne er nødvendig ved celledeling, der altså hæmmes ved dette stof.

1.5. Kontrol af enzymaktivitet

1.5.1. Definere positiv og negativ kooperativitet, allosteri, ligand og effektor

Kooperativitet

Ses ved enzymer med flere subunits

Binding af ligand -> protomer (identiske subunits)

-> indflydelse på binding af ligand på anden protomer

(-> ændret aff. For ligand på anden protomer)

Enten effektor ligand / anden ligand

(hhv. homotrop/ heterotrop interaktion)

Kan være induceret af allosterisk effektor / substrat

Positiv

Øger affinitet

Negativ

Mindsker affinitet

Allosteri

Allosterisk site

Site er andet sted end substrat-bindings-site

Binding af ligand (er en effektor)

-> konformationel ændring af enzymet (samme protomer)

-> ændring af affinitet for substrat / andre ligander

Positive allosteriske effektorer (bindings-site = aktivator site)

-> øget affinitet

Negative allosteriske effektorer (bindings-site = inhibitorisk site)

-> mindsket affinitet

Ligand

Ethvert molekyle, der bindes til et makromolekyle (her enzym)

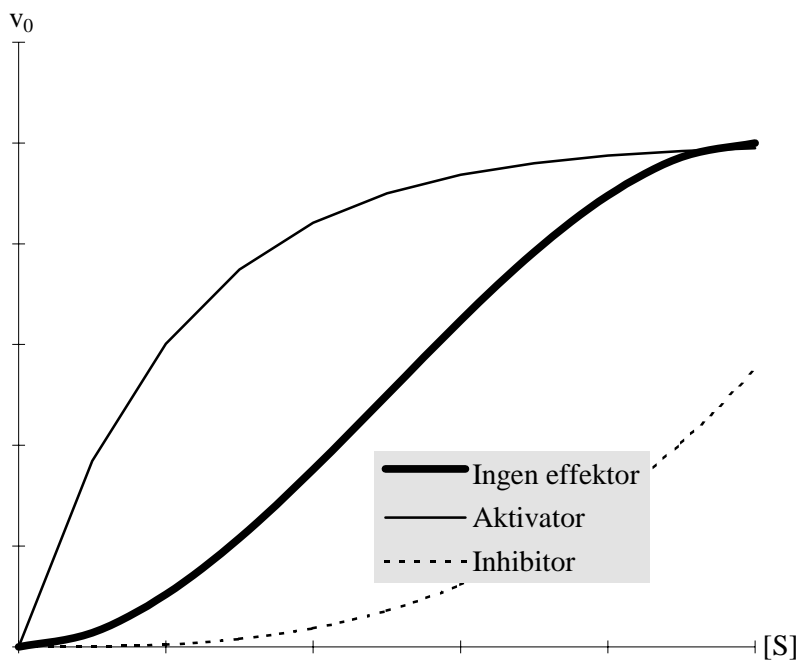
Kan være substrat, aktivator, inhibitor

Effektor (modulator)

Ligand som regulerer enzymatisk aktivitet (undergruppe af ligand-begreb)

Ændres ikke af enzymatisk reaktion

1.5.2. Skitsere relationen mellem V og S for et allosterisk enzym samt angive virkningen af en positiv eller negativ effektor på kurvens forløb



SE EVT FIG 10.39 s. 438 DEVL

1.5.3. Beskrive allosteriske enzymeres kvarternære struktur i relation til regulatorisk og katalytisk funktion

Kvarternær struktur

SE CELLEBIOLOGI FOR DEFINITION

Allosteriske enzymer

Fleste er oligomere (flere subunits....evt protomerer)

Effektor -> bindes til protomer

-> aktivation af samme protomer via allosteri (pga konform. ændring)

-> aktiverer nabo-protomerer ("vrider" dem mere åbne)

= kooperativitet

-> øget affinitet for ligand (evt. substrat)

Jo flere bundne ligander -> desto mere åbent bliver enzymet

-> en kaskade reaktion (Tense/Relaxed stadier)

Omvendt ved negativ allosteri/kooperativitet

Inaktive konformation stabiliseres

-> Kan befinde sig i mindst 2 aktivitetstilstande (Tense/relaxed..evt flere hybrider <->)

1.5.4. Angive et eksempel på kontrol af enzymaktivitet ved kovalent modifikation

Fosforylering af enzym -> mere/mindre aktivt

Eksempel på deaktivering: Glukagons inaktivering af glykogen-syntesen

Glukagon -> bindes til receptor i cellemembran

-> via adenylyl cyclase (via G_s -protein)

-> øget [cAMP]

-> aktiverer protein kinase A

=cAMP-afhængig prot. kinase

-> fosforilerer glykogen synthase

-> mindre aktiv

SE CELLEBIOLOGI.....cAMP-vejen!!!!

1.6 kliniske applikationer

1.6.1 Redegøre for princippet i en spektrofotometrisk kvantificering af enzymaktivitet

Her benytter man at f.eks. coenzymerne NADH, NADPH og FAD har optiske egenskaber.

- Ved forskellige bølgelængder vil de have en optisk aktivitet, mens deres oxiderede modstykker ikke har.

De fleste enzymreaktioner benytter ikke en af disse, men deres produkter videreføres til reaktioner der har.

Metode:

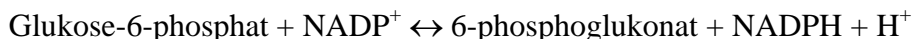
I spektrofotometer følges udviklingen af reaktionen der indeholder det optisk aktive produkt.

- Som regel stopper man reaktionen på forskellige tidspunkter og måler herefter på prøven.
- Herved kan man måle hastigheden hvormed enzymet virker.

Eks. enzymet glukokinase der katalyserer følgende reaktion:



Produktet glukose-6-phosphat går videre i reaktionen katalyseret af glukose-6-phosphat dehydrogenase:



Herefter udføres målingerne.

1.6.2 Redegøre for isoenzymer med laktatdehydrogenase som eksempel

Isoenzymer er forskellige enzymer med samme katalytiske funktion.

- Dog er K_m og V_{max} ikke nødvendigvis den samme

Den letteste måde at få dannet isoenzymer er ved arrangement af subunits af forskellig type.

Laktat dehydrogenase:

Dette er et tetramerisk enzym

- indeholder to distinkte sub-units (H og M)

Ud fra disse to dannes 5 forskellige isoenzymer

- | | |
|------|--|
| HHHH | - LD1 (myocardium og erythrocytter) |
| HHHM | - LD2 (myocardium og især erythrocytter) |
| HHMM | - LD3 (hjerne og nyre) |
| HMMM | - LD4 |
| MMMM | - LD5 (lever- og skeletmuskel) |

De forskellige isoenzymer har forskellige kinetiske egenskaber.

Eks. har LD1 meget lav K_m , samtidig forekommer der her produktinhibition (høj [pyruvat] -> kompetitiv hæmning)

Eks. har LD5 høj K_m , og ingen produktinhibition.

1.6.3 Angive et eksempel på klinisk betydning af enzymaktivitetsmåling i serum

F.eks. afgivelsen af kreatin phosphokinase (CPK) ved akut myocardie infarkt

Der findes 3 forskellige typer (CPK₂ unik for myocardiet)

Her måler man ved mistanke om infarkt aktiviteten af CPK₂ (isoenzym)

- Dette ved en ELISA (enzyme-linked immunosorbant assay) test

Baseres på monoclonale antistoffer mod CPK₂

Kan udføres på ca. 30 min.

Kan detekteres i serum indenfor 1 time efter infarkt.

Man kan også ved absorptionsspektrofotometri måle på aktiviteten af CPK ved et koblet assay.

- problemet er at det er en langsom metode

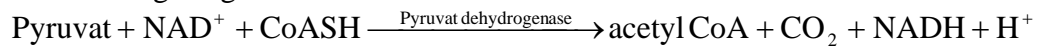
- Samtidig er det ikke muligt at differentiere mellem de enkelte enzymer da det man måler er den samlede reaktion (katalyserer alle den samme reaktion, isoenzymer remember?)

2. Citronsyrecyklus

2.1 Angive subcellulær lokalisation, reaktionslignevægt og coenzym for reaktionen hvorved pyruvat omdannes til AcetylCoA

Omdannelsen af pyruvat via pyrovat dehydrogenasekomplekset til AcetylCoA foregår i mitochondrierne (matrix)

Reaktionslignevægten for omdannelsen:



Ved fysiologiske forhold har denne reaktion en stor negativ $\Delta G^{0'}$ ($-8 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$), derfor er den praktisk talt irreversibel.

Pyruvat dehydrogenase komplekset består af tre forskellige subunits bundet sammen i et multienzym kompleks.

Enzym	Antal kæder	Prostetisk gruppe (coenzym)	Katalyseret reaktion
Pyruvat dehydrogenase	20 eller 30	TPP (Thiamin pyrophosphat)	Oxidativ decarboxylering af pyruvat
Dihydrolipoyl transacetylase	60	Lipoamid	Overførsel af acetylgruppe til CoA
Dihydrolipoyl dehydrogenase	6	FAD	Regenerering af den oxiderede form af lipoamid og overførsel af elektroner til NAD^+

2.2 Redegøre for regulationen af pyruvatdehydrogenase-komplekset

Se Fig. 13.18 i Devlin (4 udg.) side 551

To måder komplekset reguleres på:

- Ved en inhibitor feedback mekanisme (ikke særlig vigtig)

Produkterne: acetyl CoA og NADH inhiberer komplekset kompetitivt (den aktive form af komplekset)

- Ved phosphorylering/dephosphorylering (vigtigste)

Aktive kompleks er dephosphoryleret

Inaktive kompleks er phosphoryleret

- Aktivering:

- phosphoprotein phosphatase (bundet til komplekset)

- Sker i en Mg^{2+} og Ca^{2+} afhængig reaktion

Regulation af phosphatasen:

- Ca^{2+} stimulerer denne

- Inaktivering:

- Protein kinase (bundet tæt til komplekset)

- Sker i en Mg^{2+} afhængig reaktion

Regulation af kinasen

- Substraterne til reaktionen inhiberer denne (Pyruvat, CoASH og NAD^+)

- Produkterne af reaktionen stimulerer denne (Acetyl CoA og NADH)

Udover dette stimuleres reaktionen også hormonelt:

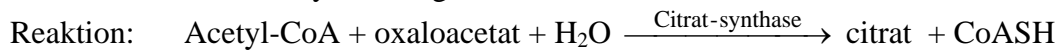
- Insulin aktiverer denne i adipøst væv
- Catecholaminer (f.eks. epinephrine) aktiverer det i hjertevæv.

Mekanismen menes at være ændringer i den intracellulære Ca^{2+} koncentration.

2.3 Angive subcellulær lokalisation, dannelse af nukleosidtriphosphat og reduktionsækvivalenter for enkeltreaktionerne i citronsyreacyklus

Se fig. 13.21 i Devlin (4 udg.) side 554

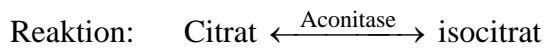
1.: Omdannelse af Acetyl-CoA og oxaloacetat til citrat



Lokalisation: Mitochondrie (matrix)

- Denne reaktion er stærkt forskudt mod dannelsen af citrat ($\Delta G^{0'} = -9 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)

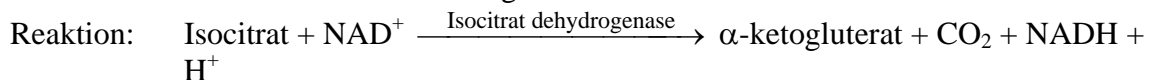
2.: Omdannelse af Citrat til Isocitrat



Lokalisation: Mitochondrie (matrix)

- Denne reaktion vil favorisere dannelsen af **Citrat**, derfor er det nødvendigt med en høj konc. af citrat og en lav af isocitrat for at få den til at forløbe (forholdet 20:1)

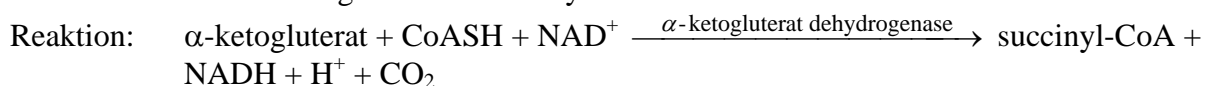
3.: Omdannelsen af Isocitrat til α -ketoglutarat



Lokalisation: Mitochondrie (matrix)

- Ligevægten ligger langt mod dannelsen af α -ketoglutarat ($\Delta G^{0'} = -5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)
- Læg mærke til dannelsen af den første reducerede ækvivalent i TCA ($\text{NADH} + \text{H}^+$) + CO_2

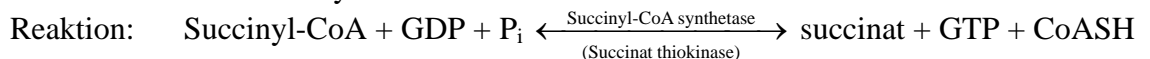
4.: Omdannelse af α -ketoglutarat til Succinyl CoA



Lokalisation: Mitochondrie (matrix)

- Ligevægt stærkt forskudt mod dannelsen af Succinyl-CoA ($\Delta G^{0'} = -8 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)
- Læg mærke til dannelsen af den anden reducerede ækvivalent i TCA ($\text{NADH} + \text{H}^+$) + CO_2

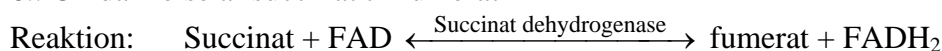
5.: Omdannelse af succinyl CoA til Succinate



Lokalisation: Mitochondrie (matrix)

- Denne reaktion er frit reversibel ($\Delta G^{0'} = -0,7 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)
- Læg mærke til dannelsen af den eneste nukleotidtriphosphat i TCA (GTP)

6.: Omdannelse af succinat til fumerat

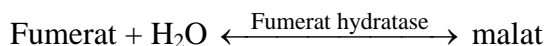


Lokalisation: **Mitochondrie (indre mitochondriemembran)**

- Reaktionen er frit reversibel
- Læg mærke til dannelsen af den 3. reducerede ækvivalent i TCA (FADH₂)
 - overfører sine elektroner direkte til respirationskæden (ubiquinon/Coenzym Q)

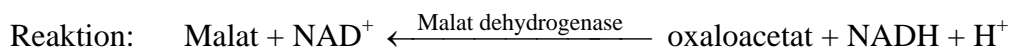
7.: Omdannelsen af fumerat til Malat

Reaktion:



- Reaktionen er frit reversibel

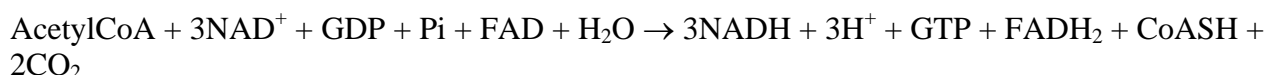
8.: Omdannelsen af Malat til oxaloacetat



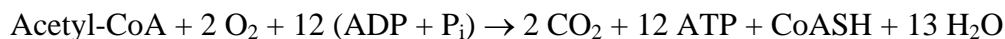
- Ligevægten af reaktionen er forskudt mod dannelse af Malat ($\Delta G^{0'} = 7 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)
- Denne reaktion drives fremad pga. fjernelse af oxaloacetat ved de andre reaktioner i cyklus.
- Her får man dannet den fjerde og sidste reducerede ækvivalent i TCA (NADH + H⁺)

2.4 Nedskrive den støkiometriske nettoligning for omsætning af 1 mol AcetylCoA til CO₂ og H₂O via citronsyrecyklus

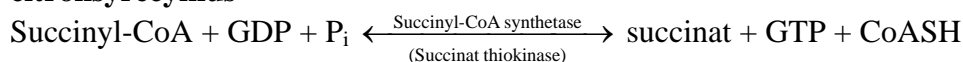
Dette er hvad der kommer ud efter TCA cyklus:



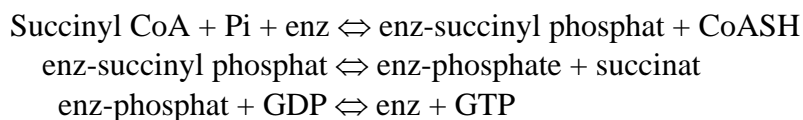
Ved efterfølgende gennemkørsel af de reducerede ækvivalenter fås:



2.5 Angive eksemplet på phosphorylering på substrat niveau ("substrate-level phosphorylation") i citronsyrecyklus



Her involverer den katalytiske mekanisme et enzym-succinyl phosphat intermediær
Reaktion:



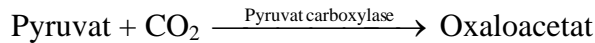
Jvf. 3.1.2

2.6 Definere anaplerose

Anaplerose defineres som "genopfyldning" intermediaterne i TCA cyklus

- Grunden er at der normalt fjernes intermediater i TCA cyklus til andre stofskifteprocesser.
- > mangel på intermediater

Vigtigste anaplerotiske reaktion er omdannelsen af pyruvat og CO₂ til oxaloacetat



For andre anaplerotiske reaktioner se evt. fig. 13.25 i Devlin (4. udg.) side 560

2.7 Redegøre for ligevægten i den totale cyklus i relation til ligevægtene i de indgående reaktioner

2.8 Redegøre for regulationen af citronsyrecyklus

Mange faktorer tager del i regulationen af TCA cyklus

- Forsyningen af acetyl enheder
 - Afhænger af reguleringen af pyruvat dehydrogenase
 - Afhænger af reguleringen af transport og β -oxidation af fedtsyrer
- Mængden af NAD^+ og FAD til dehydrogenaserne
 - Underlægges derfor hastigheden af respirationskæden
 - Denne er underlagt tilstedeværelsen af ADP, phosphate og O_2
 - Kaldes samlet respiratorisk kontrol
- Det menes der findes en del regulatoriske funktioner indenfor selve cyklus.
 - Opsummeres i fig. 13.27 i Devlin (4 udg.) side 561
 - Regulation af pyruvat dehydrogenase (se 2.2)

Isocitrat dehydrogenase

- menes at være det primære regulatoriske enzym i cyklus
 - Stimuleres af ADP (nogle tilfælde AMP)
 - Inhiberes af ATP og NADH
 - > ved høje energiforhold vil dette enzym inhiberes
 - omvendt ved lave energiforhold
- Det er på dette punkt den respiratoriske kontrol udøves.

α -ketoglutarat dehydrogenase

- Stimuleres af Ca^{2+} (kun i nogle vævstyper)
- Inhiberes af ATP, GTP, NADH og succinyl CoA

2.9 Angive princippet i transport af metabolitter over mitochondriemembranen

Ydre mitochondriemembran:

- Udgør ikke en egentlig permeabilitetsbarriere
- Transporten foregår primært ved diffusion

Indre mitochondriemembran

- Begrænser adgangen for substrater, intermediater og nukleotider der kan diffundere over membranen.
- Forskellige transportsystemer benyttes
 - uniport
 - symport
 - antiport
- Enkelte stoffer kan ikke trænge over membranen
 - Derfor nødvendigt, at transformere dem midlertidigt til et stof membranen er permeabel for.
 - > Når stoffet er ovre membranen transformeres det tilbage igen.

2.10 Redegøre for transport af reduktionsækvivalenter ("redox-shuttles") over mitochondriemembranen

Nukleotiderne involveret i cellulære oxidations-reduktions reaktioner er impermeable i den indre mitochondriemembran.

- NAD^+/NADH , $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$, FAD/FADH_2

Ligeledes er CoA og derivater impermeable

Reduktionsækvivalenters transport

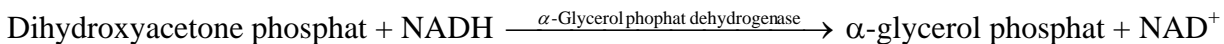
- En oxidationsreaktion på den ene side danner et produkt plus en oxideret ækvivalent. (NAD^+ eller FAD etc.)
 - Produktet transporteres over membranen
 - En reduktionsreaktion foregår på den anden side og man får dannet en reduceret ækvivalent. (NADH eller FADH_2)
- > netto overførsel af reduktionsækvivalenter

Eks. er:

- Glycerol-phosphate shuttlen

Se fig. 13.57 i Devlin (4. udg.) side 585

1. Dihydroxyacetone phosphat reduceres til α -glycerol phosphat ved følgende reaktion:



2. Herefter sker den omvendte reaktion (bare med FAD/FADH_2) ved den mitochondrielle glycerol phosphat dehydrogenase (ligger i membranen)

Indeholder FAD der reduceres til FADH_2 under reaktionen.

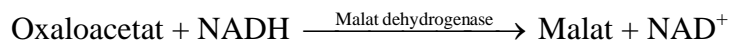
3. FADH_2 oxideres så FAD i en reaktion hvor Coenzyme Q reduceres, denne indgår direkte i respirationskæden.

- Danner 1,5 ATP

- Malat-aspartat shuttlen

Se fig. 13.57 i Devlin (4. udg.) side 585

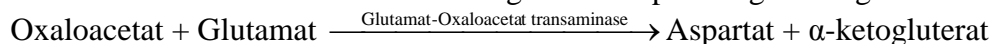
1. Oxaloacetat reduceres i cytosolen til malat ved følgende reaktion:



2. malat transporteres over membranen i en malat/ α -ketogluterat antiport.

3. Malat oxideres til oxaloacetat i den omvendte reaktion af den man ser i 1.

4. Oxaloacetat går sammen med glutamat i en transaminase reaktion og danner aspartat og α -ketogluterat



5. α -ketogluterat indgår i transporten af malat over membranen og omdannes til oxaloacetat i cytosolen ved den omvendte reaktion.

6. Aspartat transporteres ud af mitochondriet og glutamat transporteres ind i antiport.

-> ringen er sluttet.

3. Kulhydratstofskifte

3.1. Glykolyse

3.1.1. Definere glykolyse og angive betydningen af glykolyse ved anaerobt og aerobt stofskifte i forskellige organer

Definition

Pathway, der anaerobt konverterer glucose til pyruvat (evt. laktat)
Extraherer del af kemisk energi gemt i glucose
Forbereder videre forbrænding (i mitochondrier)

Anaerobt stofskifte

Glykolyse til laktat = eneste måde at opretholde ATP niveau
Udbyttet er dog beskedent (2ATP/glucose)
Fx ved pludseligt ophør/inadækvat af O₂-forsyning
Lever kan oxidere laktat til pyruvat (i modsætning til andre væv)
Andre væv udskiller laktat (-> bearbejdes i leveren)

Erythrocytten

Har ingen mitochondrier
Glykolyse = eneste mulighed for ernæring

Hjerne

Berøves sjældent for oxygen -> bruger sjældent glykolyse -> laktat

Aerobt stofskifte

Glykolyse til metabolitter -> TCA-cyklus & energidannende
Giver et samlet udbytte på 32-38 ATP/glucose

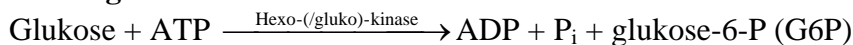
3.1.2. Angive subcellulær lokalisation og dannelse af ATP- og reduktionsækvivalenter i enkeltreaktionerne i glykolysen

Subcellulær lokalisation

Alle reaktioner foregår i cytosol

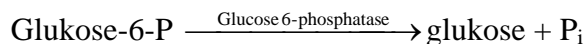
Beskrives i 3 stadier

Priming-stadiet

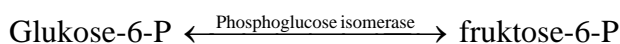


Irreversibel reaktion (under intracellulære forhold)

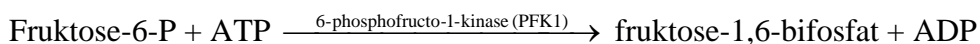
Hydrolyse af G6P sker ved anden reaktion



Ingen rolle i glykolysen (vigtig i lever i gluconeogenese & glykogenolyse)



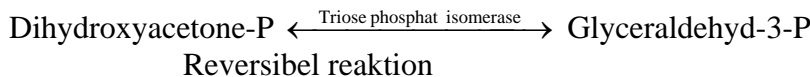
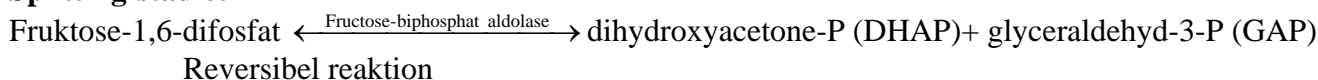
Reversibel, Ingen regulation



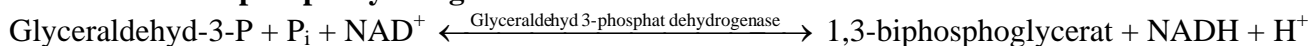
Irreversibel reaktion (under intracellulære forhold)

Kraftigt reguleret (SE ↓)

Splitting-stadiet



Oxidoreduktion-phosphorylerings stadiet



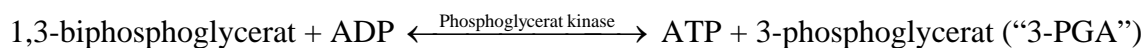
Reversibel reaktion; $\Delta G^{\circ} = +1,5 \text{ kcal/mol}$

Energetisk favorabel reaktion ($\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}$)

-> koblet til ufavorabel (fosforylering)

Har behov for NAD^+

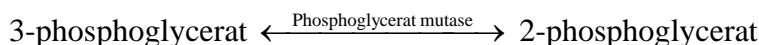
Denne skal derfor gendannes i slutning af glykolyse



Reversibel reaktion

Ovenstående enzym + dette -> eksempel på fosforylering på substrat niveau

=Substrat deltager i enzym-katalyseret reaktion, der giver ATP/GTP

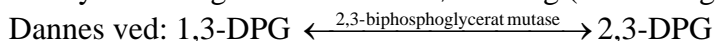


Reversibel reaktion

2,3-Diphosphoglycerat = obligatorisk intermediært stof

Via E-P kompleks (som i 2.6.)

Katalytisk mængde af dette stof nødvendig (små mængder)



Katalytisk bifunktionelt enzym

Også som phosphatase: $\text{2,3-DPG} \rightarrow \text{3-phosphoglycerat} + \text{P}_i$

-> = shunt for glykolyse

Højt 2,3-DPG i erythrocytter (jvf resp. FYSIOLOGI)

Ca. 20% -> denne vej (øger afgivelse af O_2)

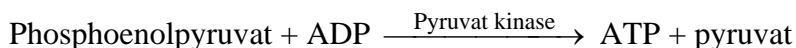
SE EVT. FIG 14.9 S. 608 DEVLIN



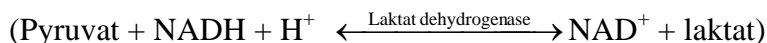
Reversibel reaktion

Stor ændring af energi, man kan få af hydrolyse af \uparrow stoffer

(ΔG hhv. - 4,2 & -14,8.....kcal/mol)



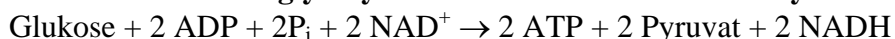
Irreversibel (under intracellulære forhold)



Reversibel reaktion

Gendanner NAD^+

3.1.3. Nedskrive den støkiometriske nettoligning for omdannelse af glucose til pyruvat og redegøre for hvordan de ved glykolysen dannede reducerede coenzym kan blive reoxideret



Reoxidation af NADH

Laktat-dannelse

Via laktat dehydrogenase (SE ↑)

Eneste mulighed under anaerobe forhold / ingen mitochondrier

Reoxidation via substrat-shuttle systemer (SE 2.10.)

Irreversible

Flytter red. Ækvivalenter fra cytosol -> mitosol

IKKE omvendt

Gendanner NAD^+ i cytosol

Malat-aspartat shuttle

Bruges især i lever-væv

-> produktion af 2,5 ATP via oxidativ phosph.

Glycerol-phosphat shuttle

Benyttes især i nogle muskel-celler

-> produktion af 1,5 ATP via oxidativ phosph.

3.1.4. Beskrive ligevægten i glykolysen i relation til ligevægtene i enkeltreaktionerne

SE 3.1.2.

For reversible reaktioner

Forløbsretning af reaktion -> afhænger af reaktanters koncentrationer

3.1.5. Beskrive betydningen af phosphorylerede intermediære forbindelser i glykolysen, herunder angive to forbindelser som kan overføre fosfat til ADP (phosphorylering på substrat-niveau)

Phosphorylerede intermediære forbindelser (SE 3.1.2.)

Besidder potentiel energi, der kan bruges til trinvis nedbrydning af glucose

Under dannelse af ATP

SE EVT 2,3-DPG

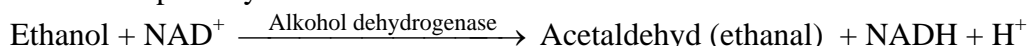
Overførsel af fosfat -> ADP

Glycerat-1,3-bisphosphat via phosphoglyceratkinase

Phosphoenolpyruvat via pyruvat kinase

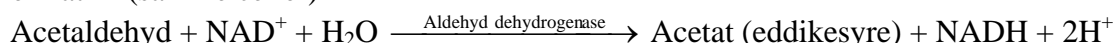
3.1.6. Beskrive reaktionen, der fører til dannelse af acetat fra ethanol, herunder angive coenzym og virkningen af disulfiram (Antabus)

I cytoplasma af leverens parenkym-celler:



NADH skal oxideres til NAD^+ af shuttle

I mitochondrie-matrix (samme celler)



NADH kan direkte bruges til oxidativ phosphorylering

Hastighedsbegrænsende faktor

Levercellers evne til at transportere reduktionsækvivalenter fra cytosol -> mitosol

Via shuttle-systemer

Disulfiram (Antabus)

Inhiberer Aldehyd dehydrogenasen

-> akkumulation af acetaldehyd (toxisk)

-> ubehagelig tilstand

3.1.7. Redegøre for regulationen af glykolysen

SE FIG. 14.13 S. 615 DEVLIN

Hexokinase

Lavt K_m for glucose (<0,1mM) <-> konc i blod (ca. 5mM)

Inhiberes af

Stærkt af Glucose-6-phosphat (reaktionens produkt)

Forhindrer hexokinase i at binde alt cellens uorganiske P

Glucokinase (katalyserer samme reaktion som hexokinase)

SE EVT ØVELSE (reg. Mekanismer i intermediære stofskifte).....

Findes i lever (parenkym celler)

Meget højere K_m (ca. 10mM)

-> aktivitet stiger med [glucose] (se fig. 14.14. s. 616 DEVLIN)

Inhiberes af

IKKE af G6P (i modsætning til hexokinase)

Indirekte af fructose-6-phosphat

Er i ligevægt med Glucose-6-phosphat

Virker via regulatorisk protein i levercellers nucleus

-> bindes til glukokinase

-> inaktiverer denne

-> transporterer til nucleus

Sker via allosteri af F6P

Mekanisme modvirkes af Glucose (inhib. Reg. Prot.)

Og af fructose-1-P (fra optaget fructose)

Reaktion modvirkes af glucose-6-phosphatase (SE 3.1.2.)

-> reaktion ikke er i ligevægt (også via inhib. Prot. & højt K_m)

Højt K_m

-> aktivitet ca. proportional med $[G6P]_{intracell.}$

Udgør futil(forgæves) cyklus med glukokinase

= ligevægt mellem reaktioner (ved 5mM glucose)

sum af reaktioner: $ATP \rightarrow ADP + P_i$

ingen nettoflux ved 5mM

= buffermekanisme af $[glucose]_{plasma}$

med glukoneogenese

= forhindrer binding af alt cellens P_i

Hormonel styring (via syntese-reg.....tager adskillige timer)

Insulin (øget sekretion ved øget $[glucose]_{plasma}$)

Fremmer syntesen af glukokinase-gen (-> øget mængde)

6-Phosphofructo-1-kinase

Regulering ved ATP & AMP

Signalerer cellen energi-niveau

Inhiberes af ATP

Stærkt ved normale [ATP] (2,5-6mM)

Aktiveres af AMP

Meget større %-vis ændring i aktivitet

[ATP]↑ -> [AMP]↓

idet $ATP + ADP + AMP = \text{konstant (ca.)}$

$[ATP] \gg [ADP] \gg [AMP]$

-> ændring i ATP -> stor % ændring i AMP

-> AMP godt signal for cellens energi-niveau

fructose 1,6-biphosphatase

katalyserer modsatrettet irreversibel reaktion

-> futil cyklus med 6-phosphofructo-1-kinase

:: Fructose 1,6-biphosphat + H₂O -> Fructose 6-phosphat + P_i

Inhiberes af AMP

-> dobbelt effekt af AMP -> meget effektiv!

Regulering ved pH_{intracell}

H⁺-ioner inhiberer 6-phosphofructo-1-kinase

-> forhindrer laktat-acidose

ved excessiv glykolyse

(herudover sker symport med laktat og H⁺ -> blod)

Regulering ved [citrat]_{intracell}.

Citrat inhiberer 6-phosphofructo-1-kinase

Mange væv forbrænder fedtsyrer & ketonstoffer

-> ophobning af citrat

-> stopper glykolyse

-> sparer glucose (til brug af fx hjerne)

Hormonel kontrol

6-phosphofructo-1-kinase aktiveres af fructose 2,6-biphosphat

Intracellulært signal som øger glucose forbrug af vævet

6-phosphofructo-2-kinase / Fructose 2,6-biphosphatase (6P2K/F26BP)

Foregår på det samme enzym via fosforylering/defosforylering

Via protein kinase A / phosphoprotein phosphatase

SE FIG 14.21 & 14.23 S. 623/4 DEVLIN

Fosforylering

-> inaktivering af syntese aktivt-site

-> aktivering af hydrolyse aktivt-site

Defosforylering

-> modsatte virkning

[fructose 2,6-biphosphat] reguleres af sensitiv mekanisme (se fig 14.25 s. 625 DEVLIN)

Øget glukagon / adrenalin (modsat effekt ved nedsat konc.)

-> binder til hhv glukagon- og β-adrenerge receptorer

-> øger [cAMP]_{intracell}

SE CELLEBIOLOGI

-> øget protein kinase A aktivitet

- > fosforylering af 6P2K/F26BP
 - > [fructose 2,6-biphosphat] ↓
- > mindre effektiv 6-phosphofructo-1-kinase
- > mere effektiv fructose 1,6-biphosphatase
- = inhibition af glykolyse
- stopper lever i at bruge glucose

Insulin

- Modsatrettet virkning af glukagon/adrenalin
- Via insulinreceptors tyrosin-kinase aktivitet
 - > aktivering af cAMP phosphodiesterase
 - > [cAMP] ↓
- > stimulerer glykolyse

Hjertet har dog andet 6P2K/F26BP

- Adrenalin -> cAMP ↑ -> fosforylering -> øget glykolyse
- Via omvendt effekt af P/ikke-P

Pyruvat kinase

Inhiberes af

Drastisk af ATP (fysiologiske konc.)

Alanin

Specielt for Lever isoenzym

Aktiveres af

Fructose 1,6-biphosphat (KUN LEVER ISOENZYM)

-> feed-forward aktivering

Modifikation af protein kinase A (KUN LEVER ISOENZYM)

Defosforyleret tilstand - aktiv

Fosforyleret tilstand - inaktiv

Glukagon

-> inhibition af glykolyse

-> stimulation af glukoneogenese

kan delvist forklares via protein kinase A-akt.

Højt kulhydrat-indtag & [insulin] -> forøger mængde

3.2. Glukoneogenese

3.2.1. Definere glukoneogenese

Definition

”Netto syntese eller dannelse af glucose fra ikke-kulhydrat-substrater”

3.2.2. Angive generel betydning, vigtigste forstadier samt organmæssig lokalisation af glukoneogenesen

Betydning

Opretholdelse af [glucose]_{plasma}

-> væv som bruger glucose som primært substrat

fx hjerne, erythrocytter, medulla renalis, lens, cornea, testis etc

Forstadier

Glukogene aminosyrer (især alanin; men alle undtagen leucin/lysin)

Laktat

Glycerol, malat

Lokalisation

Hovedpart i leveren (90%)

Resten i nyrerne

3.2.3. Redegøre for leverens betydning i omdannelse af laktat (cori-cyklus) og alanin (alanin-cyklus) til glukose

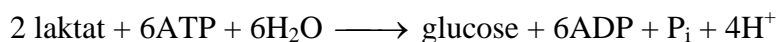
Cori-cyklus

Betydning

Ses ved laktat-produktion i celler uden mitochondrier / inadækvat O₂-forsyning

Laktat -> transporteres med blod til lever

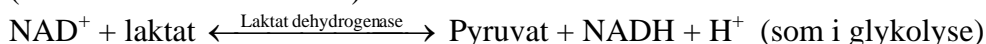
Samlet reaktion



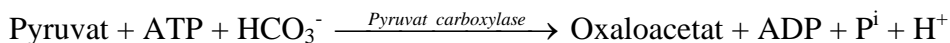
glykolyse gav kun 2 ATP.....tager 6 at gendanne glucose

Mange enzymer er som i glykolyse (reversible trin)

(SE EVT FIG 14.33 s. 632)



NADH forbruges af senere trin



Enzym findes kun i mitochondrie-matrix



Kræver 2 trin <-> 1 i glykolyse (her dannes også kun 1 ATP)

(Samlet går HCO₃⁻ og CO₂ ud med hinanden)

Enzym findes i mitochondrie-matrix

-> PEP -> cytosol

i cytosol (SE FIG 14.33 IGEN)

oxaloacetat kan ikke krydse indre mitochondriemembran

-> konverteres til aspartat

-> krydser membran via glutamat/aspartat-antiport

- > cytosol
- > transaminering med α -ketoglutarat
- > oxaloacetat
- > PEP i cytosol

Phosphoenolpyruvat -> fructose 1,6-biphosphat

Alle reaktioner herimellem = Samme trin som i glykolyse (=reversible)
NAD⁺ gendannes af glyceraldehyd 3-phosphat dehydrogenase

Fructose 1,6-biphosphat + H₂O $\xrightarrow{\text{fructose 1,6-biphosphatase}}$ Fructose-6-phosphat + P_i
, idet 6-phosphofructo-1-kinase fra glykolyse = irreversibel

Fruktose-6-P $\xleftarrow{\text{Phosphoglucose isomerase}}$ glukose-6-P
Reversibel reaktion (som i glykolysen)

Glucose-6-phosphat + H₂O $\xrightarrow{\text{Glucose 6-phosphatase}}$ Glucose + P_i
, idet glukokinase katalyserer irreversibelt trin
Irreversibel (under intracellulære forhold)
Membran-bundet enzym
Lokaliseret inde i ER
Aktive site -> vender mod cisterne-overflade
(Translokase: flytter G6P -> ER)

Alanin-cyklus

Betydning

3-C-intermediær-stoffer transporteres fra perifere væv -> lever

Aerob glykolyse -> pyruvat

Pyruvat -> transamineres -> alanin -> blod -> lever

Brugbare aminosyre (glukogene)

Hvis katabolisme af AA -> pyruvat / oxaloacetat

-> AA kan indgå forskellige steder i TCA cyklus

Samlet reaktion

2 alanin + 10ATP + CO₂ \longrightarrow glucose + urea + 10ADP + 10P_i

hvert glucose giver 5-7 ATP

-> mere energi-effektiv end Cori-cyklus

Dog højere ATP-forbrug her (pga 4 ATP bruges til at danne 1 urea)

Trinvise reaktioner (SE FIG 14.38 S. 635 DEVLIN)

2 alanin -> metaboliseres (transamineres -> pyruvat -> til mitochondrie-matrix)

1. alanin -> -> giver NH₄⁺

-> afgives til Ornitin (-> citrullin)

-> cytosol -> urea-cyklus

-> malat -> cytosol

2. alanin -> aspartat

-> bliver del af urea-cyklus (efter reaktion med citrullin)

-> fumarat (fra urea cyklus))

-> malat (cytosol fumarase)

M alat -> oxaloacetat -> indgår i cyklus som \uparrow (cori)

3.2.4. Beskrive de reaktioner i glukoneogenesen fra laktat, der er katalyseret af enzymer, der ikke indgår i glykolysen, herunder angive subcellulær lokalisation, samt redegøre for de energetiske forhold

SE 3.2.3.

3.2.5. Beskrive futile cykler

Beskrivelse

”Hvor sum af 2 reaktioner: $ATP \rightarrow ADP + P_i$ ”

Eksempel

$Glukose + ATP \rightarrow Glukose-6-P + ADP$

$Glukose-6-P + H_2O \rightarrow Glukose + P_i$

- Foregår konstant i leveren – en slags ligevægt (glykolyse \leftrightarrow glukoneogenese)

Virkning

Undgår binding af P_i af hexokinase

Ved påvirkning \rightarrow kan blive meget stor ændring af aktivitet

3.2.6. Redegøre for regulationen af glukoneogenesen

Generelt (SE FIG. 14.45 S. 640 DEVLIN)

Reguleres primært via enzymer, der omgår glykolysens irreversible trin

Pyruvat carboxylase, PEP carboxykinase, fructose 1,6-biphosphatase, glucose 6-phosphatase

Inhibition af glykolyse

\rightarrow overvægt af glukoneogenese (stor del af virkningsmekanismen)

Og omvendt!

Fedtsyre-oxidation

Aktivering af Pyruvat carboxylase

, idet Acetyl CoA \uparrow (positiv allosteri)

Inhibition af pyruvat dehydrogenase kompleks(via acetyl CoA \uparrow & NADH \uparrow)

\rightarrow Omdirigering af pyruvat \rightarrow oxaloacetat (glukoneogenese)

pga begge ovenstående trin

Øget Oxaloacetat & Acetyl CoA

\rightarrow syntese af citrat \uparrow

\rightarrow negativ allosterisk effekt på 6-phosphofructo-1-kinase

\rightarrow øger netto reaktion modsat vej

(\rightarrow fructose 1,6-biphosphat \downarrow)

\rightarrow fald i aktivering af pyruvat kinase)

\rightarrow øger netto: pyruvat \rightarrow PEP

Øget ATP; Medfølgende stort fald i AMP

\rightarrow Inhibition af 6-phosphofructo-1-kinase & pyruvat kinase

\rightarrow Aktivering af fructose 1,6-biphosphatase

\rightarrow fremmer glukoneogenese

Ethanol

Inhiberer glukoneogenese

Via minsket mængde pyruvat & oxaloacetat tilgængeligt

Hormonel kontrol

Glukagon – stimulerer glukoneogenese

Indirekte

Via øget lipolyse -> øget fedtsyre oxidation -> øget acetylCoA (som ↑)

Direkte

-> cAMP ↑

-> aktivering af protein kinase A

-> fosforylerer pyruvat kinase

=inaktivering af denne

-> ophobning af PEP

-> fosforylerer 6P2K/F26BP (SE 3.1.7.)

-> [fructose 2,6-biphosphat]↓

-> aktivation af 6-PF-1-kinase ↓

-> inhibition af F1,6-biP ↓

--> stim. Af glukoneogenese

Øget fructose 6-phosphat

-> øget glucose 6-phosphat (via ligevægt)

-> inhibition af glukokinase

--> stim. Af glukoneogenese

Lang-tids virkning

-> øger enzymatisk kapacitet for glukoneogenese

via øget syntese af

PEP carboxykinase

fructose 1,6-biphosphatase

Glucose 6-phosphatase

Forsk. Aminotransferaser

Via cAMP

-> & CAMP-response element binding protein

= (CREB)

SE CELLEBIOLOGI

Via mindsket syntese af

glukokinase

6-phosphofructo-1-kinase

Pyruvat kinase

Via ligninde mekanisme (bare repressiv)

Insulin

Modsatte virkning

Aktivering af cAMP phosphodiesterase

Inhibition af protein kinase A

Aktivering af phosphoprotein phosphatase

Langtidsvirkning

Lige modsat af glukagon

Via Insulin-response element binding protein (IREB)

3.3 Glykogenstofsiftet

3.3.1 Redegøre for forekomst og funktion af glykogen

Glykogen forekommer i stort set alle væv

- Specielt i muskler og lever

Leveren:

- Har en enorm kapacitet til oplagring af glykogen
- Op til 10 % af våd vægten kan være glykogen
- Funktionen i leveren er oplagring til ”dårligere tider”
 - > leveren sørger for at opretholde et relativt konstant blodsukkerniveau.
- Leveren indeholder nok glykogen til mellem 12 – 24 timers faste.

Muskler:

- Har en mindre individuel kapacitet til oplagring end hepar
- Ca. 1-2 % af egenvægten
 - > Pga. den større samlede masse af muskler er lagret dobbelt så stort som leverens.
- Funktionen i musklerne er oplagring til brug ved øget muskelaktivitet.
 - Frigiver ATP (der dannes kun begrænsede mængder glukose, ellers glukose-6-phosphat der går direkte i glykolysen.)
 - Muskelglykogen bidrager ikke til blodsukkerbalancen ved faste. (frigiver ikke betydende mængder glukose)
 - Muskelglykogen spiller formentlig en rolle i sænkningen ved blodsukkeret ved indtagelse af kulhydratrige måltider.

Generelt:

Funktionen af glykogen er opbevaring af energi

Fordele ved at opbevare energi som glykogen:

- kan mobiliseres hurtigt
- kan bruges som energikilde i fravær af ilt (modsat fedt)
- kan opretholde glukoseniveauet til hjernen ved faste
- Glykogen er osmotisk forholdsvis inaktivt (400mM glukose opbevaret ved en glykogen konc. på kun 0,01µM)
modsat glukose der ved de mængder der er tale om (400 mM) ville medføre osmotisk lysering af cellen.

3.3.2 Angive subcellulær lokalisation, enzym og ligevægtens beliggenhed for den phosphorolytiske spaltning af glykogen samt beskrive nedbrydningen omkring forgreningspunkterne.

Den phosphorolytiske spaltning af glykogen er lokaliseret til **cytosolen**

Enzym:

Glykogen phosphorylase

Spaltningen sker i en ikke energikrævende proces.

- Enzymet er specifikt for α -1,4- glykosid bindinger (uforgrenede ender af glykogen)
- Stopper altid spaltningen 4 glukoseenheder fra forgreninger

Reaktionen: $(\text{glukose})_n + \text{Pi} \rightarrow (\text{glukose})_{n-1} + \text{glukose-1-P}$

- Denne reaktion er forskudt mod nedbrydelsen af glykogen (mod højre)

EKSTRA

Efterfølgende omdannes glukose-1-P til Glukose-6-P

Reaktion: $\text{glukose-1-P} \xrightarrow{\text{Phosphoglucomutase}} \text{Glukose-6-P}$

- Herefter kan glukose-6-P enten indgå i enten:

- Glykolysen (muskler)
- Omdannes til glukose (lever, evt. nyrer)

Nedbrydningen af forgreningspunkter

Forgreningspunkterne er α -1,6- glykosid bindinger

Nedbrydes af Debranching enzym

Har to katalytiske aktiviteter

- 4- α -D-glucanotransferase aktivitet
 - her fjernes tre af de 4 glukoseenheder der efterlades af glykogen phosphorylase.
 - Sidder fast på enzymet og overføres til den frie 4-hydrozyl ende af en glukoseenhed på glykogenmolekylet.
- amylo- α -1,6-glukosidase aktivitet
 - Bryder α -1,6- glykosid bindingen ved hydrolyse

Den samlede effekt af dette er en fuldstændig phosphorolyse og hydrolyse af glykogen.

3.3.3 Angive den organmæssige lokalisation af reaktionen der fører til dannelse af glukose ud fra glukose-6-phosphat.

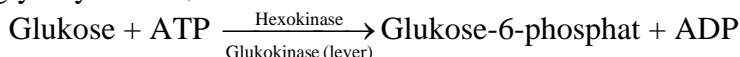
Leveren indeholder det nødvendige enzym til denne reaktion.

Dette er **glukose-6-phosphatase**

Dette forekommer i det endoplasmatiske reticulum

3.3.4 Beskrive de reaktioner, der fører til inkorporering af en glukoserest i glykogen herunder angive pyrophosphats betydning for ligevægtens beliggenhed.

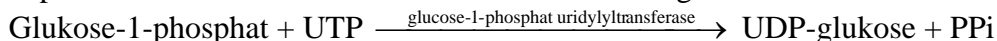
1.: Første trin i glykolysen forløber:



2.: Omdannelse af glukose-6-phosphat til glukose-1-phosphat

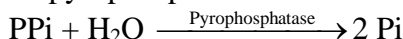
jvf. 3.3.2 hvor reaktionen katalyseret af phosphoglucomutase forløber.

3.: Glukose-1-phosphat skal "aktiveres" ved en omdannelse til UDP-glukose



Enzym: **Glukose-1-phosphat uridylyltransferase**

-> Reaktionen holdes energisk favorabel og irreversibel ved hydrolysen af pyrophosphaten.



4.: Glykogen synthase indbygger de aktiverede glukose i glykogen.

- Sker på den frie C4 af den voksende glukose kæde

For reaktionen se 3.3.5

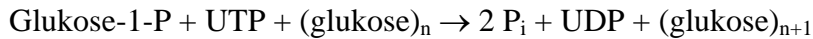
α -1,6- glykosid bindingerne dannes på følgende måde:

Når der er dannet en kæde på minimum 11 glukoseenheder sker følgende:

1,4- α -glukan branching enzym

- Tager en blok på ca. 7 glukose enheder fra voksende kæde.
 - > overfører denne til en anden kæde og danner en α -1,6- glykosid binding
- Se evt. fig. 14.55 i Devlin (4.udg.) side 650

3.3.5 Nedskrive den støkiometriske nettoligning for glykogensyntese fra glukose-1-phosphat og UTP.



3.3.6 Redegøre for regulationen af glykogensyntese og glykogenedbrydning i muskel og lever.

Glykogen phosphorylase

Se fig. 14.57 i Devlin (4.udg.) side 653

Reguleres ved to mekanismer

Phosphorylering/dephosphorylering (via cAMP pathwayen)

Allosterisk kontrol

Phosphorylering/dephosphorylering

1. forøgede nivåer af cAMP i cellen aktiverer Protein kinase A
2. Protein kinase A phosphorylerer Phosphorylase kinase (til a formen, aktive form.)

- Phosphorylase kinase dephosphoryleres af phosphoprotein phosphatase (til b formen, lidt aktive form)

- Phosphorylase kinase stimuleres af Calmodulin (Ca^{2+} bindende regulatorisk protein)

- > Maksimal aktivitet forekommer kun ved samtidig phosphorylering og påvirkning af Ca^{2+})

3. Phosphorylase kinase phosphorylerer glykogen phosphorylase (til a formen, aktiv form)

- glykogen phosphorylase dephosphoryleres af phosphoprotein phosphatase (til b formen, lidt aktive form)

- Phosphoprotein phosphatase regulation (se længere nede)

Allosterisk kontrol

- AMP stimulerer

- ATP og glukose inhiberer

Amplifikation

- Lille signal der aktiverer adenylyl cyklase medfører dannelse af mange molekyler cAMP.

- > to cAMP aktiverer en protein kinase A

- > aktiverer mange phosphorylase kinaser og inhiberer mange phosphoprotein phosphataser.

- > En phosphorylase kinase aktiverer igen mange glykogen phosphorylaser

(Eks. hvis hvert trin udgjorde en amplifikationsfaktor på 100 ville bare 3 trin være en amplifikation på 1000000)

Glykogen synthase

Se fig. 14.58 i Devlin (4. udg.) side 655

Reguleres ved to mekanismer

Phosphorylering/dephosphorylering

Allosterisk kontrol

Phosphorylering/dephosphorylering

Glykogen synthase phosphoryleres af en række kinaser

Protein kinase A (medieret via cAMP)

Phosphorylase kinase (medieret via cAMP og Ca^{2+})

Calmodulin afhængig protein kinase (Ca^{2+})

Protein kinase C (Ca^{2+} og diacylglycerol)

Den phosphorylerede form af glykogen syntase er den inaktive form (D-formen, afhængig af glukose-6-phosphat)

Glykogen synthase dephosphoryleres af phosphoprotein phosphatase (for regulering se senere)

- Den dephosphorylerede form er aktiv (I-form, uafhængig af glukose-6-phosphat)

- ovenstående betyder at denne er inaktiv når glykogen phosphorylase er aktiv og omvendt.

-> dvs. generelt inhiberes denne af cAMP, Ca^{2+} og diacylglycerol. (disse medieres primært gennem hormoner/signaleringsstoffer, se senere)

Allosterisk kontrol

Glukose-6-phosphat stimulerer den inaktive (D-formen)

Phosphoprotein phosphatase

Se fig. 14.59 i Devlin (4 udg.) side 656

Betragtes som en katalytisk subunit med en række regulatoriske subunits.

- Den regulatorisk vigtige subunit for glykogen: G subunit (glykogen-binding protein.)

Binder både glykogen og den katalytiske subunit

-> 10 gange mere aktiv mod glykogen synthase og glykogen phosphorylase

- cAMP inhiberer denne

Via protein kinase A der phosphorylerer G subuniten

-> frigivelse af den katalytiske subunit

-> mindre aktivitet

Protein kinase A phosphorylerer samtidig inhibitor 1

-> binding af katalytisk subunit til denne

-> mindre aktivitet

- Insulin stimulerer denne

Det vides ikke hvordan

- Man mener det er de modsatte trin af dem cAMP medierer.

Leveren

Insulin

Se fig. 14.67 i Devlin (4 udg.) side 661

- Virker via insulin receptor i plasmamembranen

-> inhibering af glykogenolysen (phosphoprotein phosphatase)

-> aktivering af glykogenesen (phosphoprotein phosphatase)

Jvf. evt. 3.2.6

Glukagon

Se fig. 14.61 i Devlin (4 udg.) side 658

Stimulerer nedbrydelsen af glykogen

- Skal mobilisere glukose til blodet

- frigives fra α -celler i pancreas

stimulerer glykogenolysen

-> via G-protein der aktiverer adenylyl cyklase

- Mekanismen beskrevet ovenfor

- cAMP hæmmer samtidig pyruvat kinase

Epinephrin (catecholaminer)

Se fig. 14.61 i Devlin (4 udg.) side 658

Se fig. 14.62 i Devlin (4 udg.) side 659

Stimulerer nedbrydelsen af glykogen

- Via binding til β -adrenerge receptorer

G-protein der stimulerer adenylyl cyklase

- Mekanismen beskrevet ovenfor

- Via binding til α -adrenerge receptorer

Aktiverer phospholipase C

-> der danner inositol 1,4,5 triphosphat (IP₃) og diacylglycerol.

-> IP₃ stimulerer frigivelsen af Ca²⁺ fra det endoplasmatiske reticulum.

Se ovenfor for virkningen af diacylglycerol og Ca²⁺

Muskler

Insulin

Virker som i leveren

+ Stimulerer optagelsen af glukose

-> medierer indbygningen af GLUT4 i membranen

- Insulin afhængigt glukose transport system

Se fig. 14.66 i Devlin (4 udg.) side 661

Epinephrin

Virker som i leveren, men.

- hæmmer ikke pyruvat kinase

- stimulerer glykolysen (Se 3.1.7)

Se fig. 14.64 i Devlin (4 udg.) side 660

Neuralt kontrol af nedbrydningen

Se fig. 14.65 i Devlin (4 udg.) side 660

Depolarisering -> øget intracellulær Ca²⁺

Samme effekt som i leveren

3.4. *Pentosephosphat pathway*

3.4.1. Redegøre for betydningen af pentosephosphat pathway

Betydning

Syntese og nedbrydning af sukkerarter udover hexoser

Især pentoser; nødvendige for

Syntese af nukleotider (RNA, DNA)

Andre glykolytiske intermediære stoffer

Produktion af NADPH

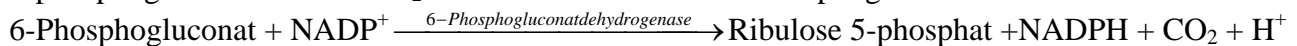
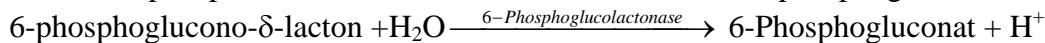
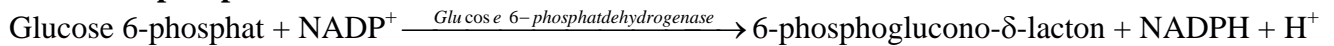
Synteseprocesser

Fx dannelse af reduceret glutathion

Fedtsyresyntese

Cholesterol-syntese

3.4.2. Angive enzymnavn og coenzym for de to reaktioner, hvorved glukose-6-phosphat omdannes til ribulose-5-phosphat



(SE EVT FIG 15.1 S. 667 DEVLIN)

Kan danne andre pentoser via isomeraser / epimeraser etc (-> fx ribose 5-phosphat til nukleotider)

Overskud af pentose <-> NADPH (til reductive processer)

-> afskaffelse af pentoser -> hexoser -> glykolyse

vha. Transketolaser/transaldolaser

-> fructose 6P & glyceraldehyd 3P

-> glucose 6P

-> fuldstænding forbrænding -> CO₂



Brug for mere pentose <-> NADPH

Omvendt vej fra G6P (uden dannelse af NADPH)

SE FIG 15.3 S. 670

3.5. Kulhydratomdannelser

3.5.1. Angive principperne for dannelse af kulhydratderivater, der anvendes ved syntese af glykoproteiner og glykolipider

SE FIG. 15.4. s. 672 DEVLIN

Isomerisation

G6P <-> Fructose-6-P <-> Mannose-6-phosphat

Vha aldose-ketose isomerisation

Phosphoryleringer

Skift af fosforyleringens position på molekyle = almindeligt

Fx phosphoglucomutase: G6P -> G1P

Påkobling af nukleotid-gruppe

Nødvendig for fleste andre kulhydrat-transformationer

Hexose 1-phosphat + Nukleosid-triphosphat -> nukleosid-diphosphat-hexose
+ efterfølgende hurtig hydrolyse af Pyrophosphat (SE 3.3.4.)

Mange reaktioner sker herefter

Epimerisation, oxidation, decarboxylering, reduktion, rearrangement

Epimerisation

Fx UDP-glucose $\xleftarrow{\text{UDP-glucose-4-epimerase}}$ UDP-galaktose

Transaminering

Ved N-acetylering

3.5.2. Angive det molekulære grundlag for ABO blodgruppesystemer og for Lewis systemet

Overfladen af erythrocytter (humane)

Dækket af kompleks mosaik af specifikke antigen determinanter

Mange er polysaccharider

Findes 21 blod-gruppe systemer (ca. 100 determinanter i disse tilsammen)

Herunder ABO-blodsystemet og nært beslægtet Lewis-system

Genetisk variation findes gennem specifikke glycosyltransferaser

ABO blodgruppe-systemet

H-genet koder for en fucosyltransferase

-> Sætter fucose på en perifer galaktose på et forgangs-oligosaccharid

ABO-genet findes på kromosom 9

A-allelen koder for en N-acetylgalactosamin glycosyltransferase

B-allelen koder for en galactosyltransferase

O-allelen koder for et inaktivt protein

Sukkere fra A- & B-enzymene sættes på H-specifikke oligosaccharid

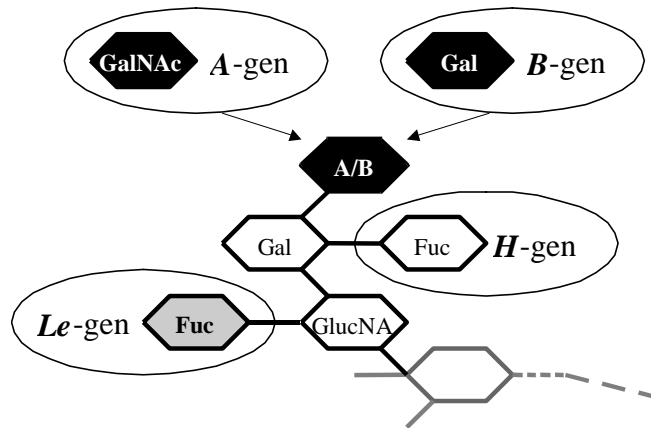
På galaktosen, som fucose også blev sat på

Visse mennesker har både A- og B-varianten

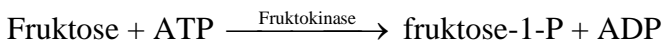
Lewis systemet

Lewis-genet (Le) koder for en anden fucosyltransferase

-> sætter fucose på perifert N-acetylglucosamin på forgangs-oligosacc.



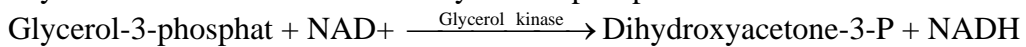
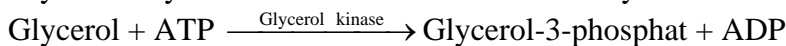
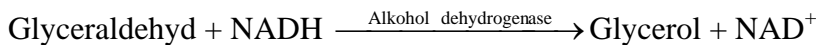
3.5.3. Angive enzymnavne og coenzym for de reaktioner, der indleder nedbrydningen af fruktose
SE FIG. 14.42 s. 638 DEVLIN



Dihydroxyacetone-3-P

-> videre nedbrydning sker i glykolysen

Glyceraldehyd



-> glykolyse (som ↑)

3.5.4. Angive enzymdefekten ved fruktose intolerance og redegøre for de metaboliske konsekvenser heraf

Arvelig fruktose intolerance

Defekt fruktose-1-P aldolase

Indtagelse af fructose

-> voldsom hypoglycæmi

ophobning af fructose 1-P

Vedvarende indtagelse

-> evt død (små børn)

Anden form for fructose-intolerance (benign)

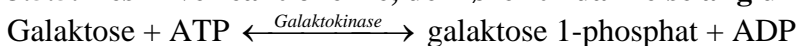
Defekt i fructokinase

Indtag af fructose

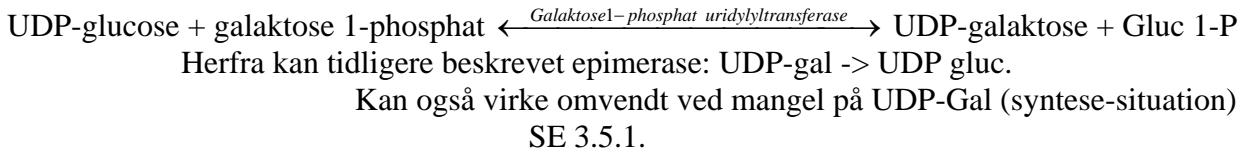
-> meget høj [fructose]_{plasma} & [fructose]_{urin}

Ikke livstruende

3.5.5. Beskrive reaktionerne, der fører til dannelse af glukose fra galaktose



Galaktose deriveteret ved hydrolyse af laktose i fordøjelseskanalen



3.5.6. Angive enzymdefekten ved galaktosæmi og redegøre for de metaboliske konsekvenser heraf

Galaktosæmi

Defekt af galaktokinase eller galaktose 1-phosphat uridylyltransferase

Galaktokinase

Relativt mild tilstand

Tidlig udvikling af grå stær (cataract)

Galaktose 1-phosphat uridylyltransferase

Alvorlig sygdom

Symptomer

Ophobning af galactose-1-p

Idet galaktose fra kost \rightarrow kan ikke fordøjes

Grå stær

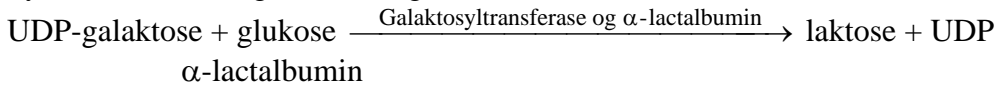
Mangel på vækst

Mental retardering

Evt. DØD.....pga leverskade

3.5.7. Redegøre for syntesen af laktose i mælkekirtlen

Syntetiseres ud fra galaktose + glukose



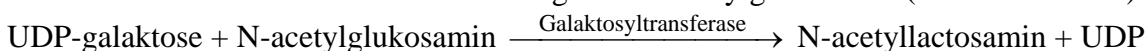
Findes udelukkende i mamma-væv

Har i sig selv ikke katalytisk aktivitet

Modificerer specificitet af galaktosyltransferase

Så denne producerer laktose

Og ikke N-acetylglucosamin (som i andre væv): SE ↓



SLÅ EVT OP!!!!

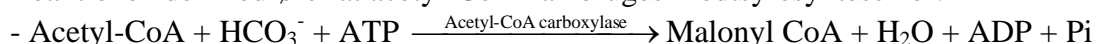
4. Lipidmetabolismen

4.1 Fedtsyresyntesen

4.1.1 Angive coenzym, energetiske forhold, total støkiometri samt subcellulær lokalisation for reaktionerne der fører til dannelse af palmitat fra acetyl-CoA.

I mennesket er alle enzymerne til fedtsyresyntesen samlet i et kompleks (fedtsyresynthase)

Reaktionen der medfører at acetyl-CoA kan bruges i fedtsyresyntesen er:



Se fig. 16.9 i Devlin

Acetyl CoA bindes til P-gruppen (del af fedtsyresynthasen) under fraspaltning af CoA

- Enzymet er: Acetyltransferase
 - Overføres til C-gruppen (for P og C gruppen jvf. 4.1.3)
 - 2 bindingssteder (se evt. 4.1.3)
 - 1. malonyl CoA bindes til P-gruppen under fraspaltning af CoASH
 - Enzymet er: Malonyltransferase
 - 2. Acetylgruppen "sættes" nu på malonyl gruppen under fraspaltning af CO₂
 - Enzymet er: β-ketoacyl-synthase
 - 3. Så sker en reduktions reaktion
 - Enzymet er β-ketoacyl-reductase (sker koblet til en oxidation af NADPH + H⁺ til NADP⁺)
 - 4. Så sker en kondensationsreaktion
 - Enzymet er β-ketoacyl-dehydratase (fraspaltning af vand)
 - 5. Så sker endnu en reduktions reaktion
 - Enzymet er enoyl-reductase (sker koblet til en oxidation af NADPH + H⁺ til NADP⁺)
 - 6. Herefter gentages ovenstående trin 5 trin 6 gange
- Ovenstående enzymer er dem der angives i Devlin som værende **Generelle** for fedtsyresyntesen.

Coenzymet i fedtsyresyntesen er:

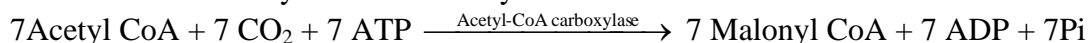
NADPH

- Benyttes i begge reduktionsreaktioner (oxideres selv)

ATP (i omdannelsen af acetyl CoA til malonyl CoA)

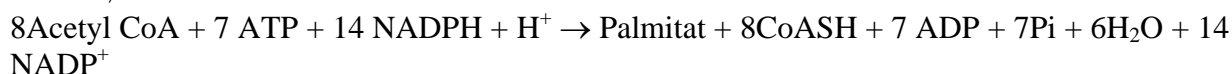
Energetiske forhold

Energien der benyttes til dannelsen af palmitat kommer fra ATP (denne bruges i omdannelsen af Acetyl CoA til Malonyl CoA



- CO₂ kommer fra HCO₃⁻

Total støkiometri:



Subcellulær lokalisation
- **Cytosolen.**

4.1.2 Beskrive dannelsen af acetyl-CoA og NADPH til fedtsyresyntesen.

Se fig. 16.10 i Devlin (4 udg.) side 703

Acetyl CoA

- Primære kilde er pyruvat dehydrogenase reaktionen i mitochondrierne
- > indre mitochondriemembran upermeabel for acetyl CoA
- Man udnytter at citrat transporteres over membranen
- 1. Acetyl CoA og Oxaloacetat får sammen i TCA cyklus og danner Citrat via enzymet Citrat synthase
- 2. Citrat transporteres over membranen til cytosolen
- 3. Citrat splittes i Acetyl CoA og Oxaloacetat af enzymet ATP-citrat lyase

(under

forbrug af 1 ATP)

Acetyl CoA er nu transporteret over membranen

NADPH

Reaktionen af oxaloacetat fortsætter

enzymet

- 4. Oxaloacetat reduceres til malat via oxidation af NADH, katalyseret af

Malat dehydrogenase. (NADH fra glycolysen)

- 5. Malat decarboxyleres til pyruvat ved en reduktion af NADP^+ til NADPH katalyseret af NADP-linked malic enzym

NADPH kan så indgå i fedtsyresyntesen

- 6. Pyruvat transporteres over membranen og slutter cirklen

- Pyruvat suppleres fra glykolysen

Da man kun bruger 8 acetyl CoA til hver palmitin vil man kun få dannet 8 NADPH ved overførslen.

- Det er nødvendigt med 14 NADPH

-> Resterende 6 NADPH kommer fra pentose phosphat pathwayen (se 3.4.1 og 3.4.2)

4.1.3 Angive opbygning og funktion af fedtsyresynthase-komplekset.

Enzymet består af to muligvis identiske subunits

(Hver af dem er et multienzym polyprotein (indeholder alle enzymerne til syntesen)

- Har to bindingsites for mellemprodukterne

- Sulfatgruppe på acyl carrier protein (kaldes for P-gruppen)

- Sulfhydrylgruppe på cystein enhed (kaldes for C-gruppen)

Funktionen er beskrevet i 4.1.1

- Dannelse af Palmitat

- Dannelse af andre fedtsyrer (mælkefedtsyrer og forgrenede fedtsyrer i bestemte sekretoriske kirtler.)

4.1.4 Redegøre for regulationen af fedtsyresyntesen.

To punkter hvor reguleringen foregår:

- Omdannelsen af Acetyl CoA til malonyl CoA (acetyl CoA carboxylase)

Allosterisk kontrol

oplagres

- Citrat aktiverer (logisk når der er overskud i energi skal det

som fedt.)

- C16-C18 acyl CoA inhiberer (overskud af produkt laver hæmning af enzymet)

Kontrol via andre mediatorer:

Kort sigt

Stimulation:

- Insulin
- Dephosphorylering af enzymet

Inhibition:

- Glukagon
- cAMP og AMP medieret phosphorylering

Lang sigt

Stimulation via øget enzym syntese:

- høj kulhydrat diæt
- Fedt-fri diæt

Inhibition via nedsat enzym syntese:

- Høj fedt diæt
- Faste
- Glukagon

- Fedtsyre synthase komplekset

Allosterisk kontrol

Phosphorylerede sukre stimulerer

Reguleres via ændringer i syntesen af enzymkomplekset (primært):

Stimulation:

- høj kulhydrat diæt
- Fedt fri diæt

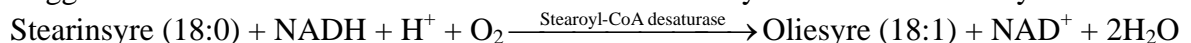
Inhibition

- Høj fedt diæt
- Faste
- Glukagon

4.1.5 Beskrive syntesen af oliesyre ud fra stearinsyre.

Stearinsyre får indført en dobbeltbinding mellem 9 og 10. kulstof atom (talt fra carboxylsyregruppen)

Baggrunden er en oxido-reduktionsreaktion hvor stearinsyre reduceres til oliesyre:



Enzym: Stearoyl-CoA desaturase

Reaktionen sker i det endoplasmatiske reticulum

4.1.6 Angiv det molekylære grundlag for eksistensen af essentielle fedtsyrer.

Der findes ikke humane desaturaser der kan introducere dobbeltbindinger tæt på methylenen af en fedtsyre. (Der skal minimum være seks enkeltbindinger mod methylenen for at man kan få lavet en dobbeltbinding)

4.1.7 Angive principperne i omdannelsen af linolsyre til arachidonsyre.

Linolsyre: 18:2(9,12) → Arachidonsyre: 20:4(5,8,11,14)

Først laves en desaturase reaktion: Linolsyre for introduceret en dobbeltbinding.

- Så har man 18:3 (6,9,12)

Så forlænges kæden med en malonyl CoA (CoASH og CO₂ ryger væk)

- Så har man 20:3 (8,11,14)

Til slut laves endnu en desaturase reaktion: Endnu en dobbeltbinding introduceres

- Så ender man op med Arachidonsyre 20:4 (5,8,11,14)

4.2. Triacylglycerol (triglycerid)

4.2.1. Beskrive syntesen af triacylglycerol i lever, fedtvæv og tarmepithel

SE fig 16.14 s. 707 DEVLIN

Lever & fedtvæv

Syntetiseres ud fra aktiverede fedtsyrer & glycerol 3-phosphat / dihydroxyacetone phosphat

Glycerol 3-phosphat

Dannes ved reduktion af dihydroxyacetone phosphat (vha NADH)

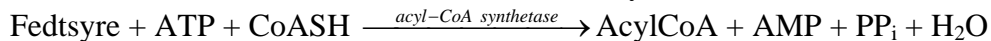
Eller phosphorylering af glycerol

Reaktion specifik for hepar

Via glycerol kinase (ATP)

Fedtsyrer

Aktiveres ved omdannelse til fedtsyre-CoA estere:



2-trins reaktion, med acyl adenylat som intermediært stof

drives af hydrolyse af PP_i

Visse typer fedtsyrer sættes på på bestemte C'er (pga specificitet af trans.)

Herfra 2 måder (se fig 16.15 & 16.16 s. 707/708 DEVLIN) (først C1, siden C2)

Glycerol 3-phosphat

2 acyleringer i træk (vha acyltransferase)

Dihydroxyacetone phosphat

Acyleres 1 gang (acyltransferase)

Reduceres dernæst vha. NADPH (reduktase)

Acyleres herefter igen (acyltransferase)

--> Fosfatid syre (fosfatidid)

Herefter

-> Fosfatgruppe hydrolyseres (phosphatidat phosphatase)

-> sidste acyl gruppe sættes på (acyltransferase)

= Triacylglycerol

Tarmepithel

Her findes meget Fordøjelses-produkt fra lipider: 2-monoacylglyceroler

-> absorberes

-> (har ikke brug for dannel af fosfatid syre)

-> acylering -> 1,2-diacylglyceroler

-> videre acylering til Triacylglyceroler

4.2.2. Beskrive reaktionerne der fører til nedbrydning af triacylglycerol i fedtvæv

Hydrolyse af triacylglycerol

Udføres af flere forskellige lipaser (kløver acyl på forskellige C'er)

Fedtvæv

Lipase, der kløver første fedtsyre

= hormon-sensitiv

hydrolyse <-> balanceres med syntese

for at undgå overvægt

styres af cAMP-medieret mekanisme

Fedtsyrer -> blod (bundet til serum albumin)

-> væv

Glycerol -> lever -> dihydroxyacetone -> glykolyse/glukoneogenese

4.2.3. Redegøre for regulationen af triacylglycerol metabolismen

Triacylglycerol metabolisme kontrolleres kraftigt af hormoner/nødvendige cofaktorer

Triacylglycerol mobilisering

Hormon-sensitiv lipase

Stimulation

Lipolytiske hormoner (adrenalin, glukagon, ACTH)

Vha cAMP-vejen

Fosforylering af relative inaktive enzymer

Inhibition

Insulin

Prostaglandiner

Lipoprotein-lipase (overflade af endothel celler)

Hydrolyserer triacylglycerol fra lipoproteiner

Aktivering

Apolipoprotein C-II (SE lipoproteiner)

Insulin

Triacylglycerol biosyntesen

Phosphatidat phosphatase

Stimuleres af steroidhormoner

Vha øget enzym-syntese

Overordnet

Insulin fremmer ophobning af triacylglycerol i adipocytter

Glukagon & adrenalin har modsat effekt

4.3 Lipidtransport

4.3.1 Angive de forskellige transportformer af lipid i blod og angive inddelinger af lipoproteinerne på grundlag af enten deres densitet eller deres elektroforetiske mobilitet.

Tre måder at transportere lipid i blodet:

- Chylomikroner eller andre plasma lipoproteiner
- Fedt syrer binder til serum albumin
- Ketonstoffer (acetoacetat og β -hydroxybutyrat)

Inddeling af lipoproteiner

Densitet:

Den med lavest densitet først:

- Chylomikroner (<0,95 g/ml)
- VLDL (Very low density lipoprotein, 0,95-1,006 g/ml)
- IDL (intermediate density lipoprotein, 1,006-1,019 g/ml)
- LDL (Low density lipoprotein, 1,019-1,063 g/ml)
- HDL (High density lipoprotein, 1,063-1,210 g/ml)

Elektroforetiske mobilitet:

Her vil det være sådan at dem med den laveste densitet (chylomikronerne) vil bevæge sig kortest.

- Dette er på baggrund af at det er den med størst indhold af fedtstof (derfor den største molekylvægt)
- Derved vil inddelingen af lipoproteinerne efter deres elektroforetiske mobilitet være den samme som efter densitet (listet med den der bevæger sig kortest først)

4.3.2 Redegøre for opbygning, syntese og funktion af de forskellige plasma lipoproteiner.

Opbygning

Indeholder phospholipider og apoproteiner

Samt forskellige fedtstoffer

Det er sfæriske partikler med følgende opbygning:

- mest hydrofobe lipider ligger i kernen af strukturen
 - eks. kolesterol estre og triacylglycerol
- mest hydrofile lipider og proteiner ligger i overfladen
 - eks. frit kolesterol, phospholipiderne og proteinerne
- Primært er det phospholipiderne der fastholder de andre stoffer i opløsningen.
- Apoproteinerne på overfladen fungerer som:

Strukturelle komponenter

Ligander til cellereceptorer

Cofaktorer for enzymerne involveret i lipoprotein metabolismen

Syntese

Syntesen af apoproteiner foregår primært i:

- leveren
- tyndtarmen

VLDL syntetiseres i leveren

- triacylglycerolen stammer fra de novo syntese ud fra glukose etc.
- modtager phospholipider, kolesterol og kolesterol estre under

syntesen.

- Optager apoC-II under transporten i blodet
 - Fra HDL's

Chylomikroner

Syntetiseres primært i tarmsystemet

- Indeholder en stor mængde triacylglycerol
- Optager apoC-II under transporten og kan herved aktivere enzymet lipoprotein lipase. (jvf. funktionen)
 - Fra HDL's

De fleste andre lipoproteiner fremkommer ved metabolismen af de to ovenstående:

- IDL fremkommer ved metabolismen af VLDL (frigivelse af triacylglycerol)
- Ved yderligere metabolisering fremkommer LDL's

HDL syntetiseres primært i leveren (mindre grad i tarmene)

- Fungerer som reservoir for apoE og apoC-II
 - afgives til Chylomikroner og VLDL's

Funktion

- Transport fartøjer for fedtstoffer mellem forskellige væv/organer

LDL leverer kolesterol til forskellige væv

(til syntese af steroidhormoner og til indbygning i plasmamembranerne)

LDL's levering af kolesterol til leveren bevirker:

- regulering af den hepatiske kolesterol syntese etc.

HDL bærer primært overskydende kolesterol

- Fra periferien til leveren

-> kan herefter udskilles som galdesalte

HDL optager kolesterol og omdanner dem til kolesterol estre.

- enzymet lechitin:cholesterol acyltransferase (LCAT)

-> Cholesterol estrene oplagres i kernen af HDL og transporteres til leveren.

VLDL og chylomikroner

- bærer primært triacylglycerol til væv hvor de skal bruges til energioplagring/udnyttelse etc.

- Fungerer som substrat for lipid-metaboliserende enzymer i blodet.

- lipoprotein lipase sidder på endothelet i karrene

-> aktiveres af apolipoprotein C-II (apoC-II)

- dette findes i Chylomikroner, VLDL og HDL

-> hydrolyse af triacylglycerol i lipoproteinerne og herefter frigivelse af fedtsyrer.

Dette medierer overførslen af triacylglycerol fra lipoproteinerne til vævet.

- For HDL at fjerne overskydende kolesterol fra vævet og føre det til leveren

- udskillelse gennem galdesaltene og fæces

- Processen kaldes "reverse cholesterol transport"

4.3.3 Redegøre for udvekslingen af triacylglycerol og kolesterol mellem

plasmalipoproteiner og væv.

For udvekslingen jvf. Funktionen i 4.3.2

4.4. Fedtsyreoxidation

4.4.1. Beskrive de energetiske forhold ved dannelsen af acyl-CoA forbindelser

SE 4.2.1.

Første trin i oxidation = aktivering (-> acyl-CoA)

Sker i ER / ydre mitochondrie-membran

4.4.2. Redegøre for transporten af acyl-CoA forbindelser over mitochondriemembranen

Grundlag

Fleste acyl-CoA dannes udenfor mitochondrier

Oxidative maskineri findes indenfor indre mitochondriemembran (matrix)

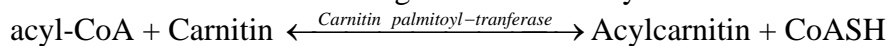
Denne er impermeabel for CoA og derivater

Transport af acyl-CoA over mitochondriemembranen (SE 16.19 S. 714 DEVLIN)

Sker ved kobling af acyl til carnitin (4-trimethyl-amino-3-hydroxybutyrat)

Enzymer findes på begge sider af membranen

-> gendannelse af acyl-CoA i matrix



Ydre mitochondriemembran = CPT I

Indre mitochondriemembran = CPT II

Udveksling sker via carnitin-acylcarnitin-antiporter translocase

I indre mitochondriemembran

Acyl-CoA med kæder: C12-C18

4.4.3. Angive reaktioner, coenzymer, subcellulær lokalisation og total støkiometri for reaktionerne, der fører til dannelse af acetyl-CoA fra en fedtsyre med lige antal kulstofatomer

SE FIG. 16-20 S. 714 DEVLIN!!!

Trin 1

Oxidering af acyl-CoA

Enzym = acyl-CoA dehydrogenase

Lokalisation: indersiden af indre mitochondriemembran

Coenzym: FAD -> reduceres -> FADH₂

-> indgår direkte i respirationskæden

-> enoyl-CoA (med trans =)

Trin 2

Kondensation af trans-dobbelt binding -> 3-L-Hydroxyacyl-CoA

Enzym = enoyl-CoA hydratase

Trin 3

Oxidation af 3-L-Hydroxyacyl-CoA (stereospecifik reaktion)

Enzym = 3-L-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase

Coenzym: NAD⁺ -> NADH

-> β-ketoacyl-CoA

Trin 4

Kløvning af 2C-fragment (acyl-CoA (2C kortere) og Acetyl-CoA)

Enzym = β-ketoacyl-CoA thiolase

-> herefter fortsætter cyklen

Lokalisation

Mitochondriematrix (pånær 1)

Forskellige acyl-CoA dehydrogenaser for forskellig længde fedtsyrer

Lang-kædede fedtsyrers Trin 2,3&4 i trifunktionelt membran-bundet prot.

Total støkiometri

Palmitat (C16) + ATP + 8 CoASH + 7 FAD + 7 NAD⁺ + 7 H₂O

→ 8 Acetyl-CoA + AMP + 2 P_i + 7 FADH₂ + 7 NADH

Samlet energi-regnskab

7 FADH₂ → 7*1,5ATP

7 NADH → 7*2,5ATP

8 Acetyl-CoA → 8*10 ATP

Aktivering af fedtsyre → - 2 ATP (2 energirige-bindinger)

Samlet = 106ATP

4.4.4. Angive slutprodukterne for oxidation af en fedtsyre med et ulige antal kulstofatomer

Slutprodukter

Mange Acetyl-CoA

1 Propionyl-CoA (fra de 3 sidste C-atomer)

→ nedbrydes som ved produkt fra visse aminosyrer (SE DISSE)

4.5. Ketonstofmetabolisme

4.5.1. Angive ketonstofferne og genkende formlerne for disse

Ketonstoffer

Acetoacetat

β -hydroxybutyrat (reduktionsprodukt fra \uparrow)

sker i mitochondrier (via enzym; afhængig af NADH/NAD⁺-ratio)

Struktur

SE FIG 16.23 S. 721 DEVLIN

Acetone

sker langsom, spontan ikke-enzymatisk decarboxylering

Acetoacetat \rightarrow acetone (evt. Kraftig ved patologiske forhold)

4.5.2. Beskrive betydningen af ketonstoffer i energiforsyningen

Glimrende brændstof for adskillige non-hepatiske væv

Hjerte- og skeletmuskulatur (især ved lav [glucose]; eller ineff. forbrugt: diabetes)

Men disse kan også bruge fedtsyrer

Ved forlænget faste

Ketonstoffer \rightarrow bliver største brændstof for CNS

4.5.3. Angive organmæssig lokalisation for reaktionerne, der fører til dannelse af ketonstofferne udfra acetyl-CoA, samt beskrive forhold der bestemmer syntesehastigheden

Lokalisation

Leveren (mindre aktivitet i nyrerne)

Mitochondriel matrix

2 acetyl-CoA \rightarrow flere reaktioner; herunder kondensation med endnu 1 acetyl-CoA \rightarrow HMG CoA \rightarrow kløves til

\rightarrow acetoacetat & acetyl CoA

vha. HMG CoA lyase

SE 4.7.

SE FIG 16.23 S. 721 DEVLIN

Regulation

Lav koncentration af ketonstoffer ved normale kost-forhold

Længere-varende faste \rightarrow kraftig frigivelse af disse

Tilbud af fedtsyrer \rightarrow lever = stor betydning

Tilbud = resultat af netto fedtsyre afgivelse i perifere væv.

Afgivelse inhiberes af insulin

Fremmes af glukagon, GH, cortisol, adrenalin

Hastighedsbegrænsende trin = transport af acyl-grupper over mitochondrie-membran

Via carnitin-acyltransferases aktivitet

SLÅ OP!!!!!!!!!!!!!!

4.5.4. Beskrive reaktionerne der fører til dannelse af acetyl-CoA fra acetoacetat

Acetoacetat + succinyl-CoA $\xleftarrow{\text{acetoacetat:succinyl-CoA CoA transferase}}$ Acetoacetyl-CoA + succinat

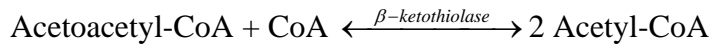
Enzym findes i fleste extra-hepatiske væv (IKKE i lever)

Når koncentration af acetoacetat mindskes

-> dannelse af acetoacetat fra β -hydroxybutyrat

via β -hydroxybutyrat dehydrogenase

i perifere vævs mitochondrier



Reversibel reaktion (første reaktion i syntesen)

4.6 Phospholipider

4.6.1 Redegøre for funktionen af phospholipider.

Mange funktioner afhængig af hvilken type det er:

I membraner:

Strukturel komponent

Indgår primært i dannelsen af dobbeltlipidlaget

- På baggrund af sin natur

(polær og upolær pol)

- Den upolære pol vender sig mod hinanden i dobbeltlaget og herved vendes de polære poler henholdsvis ud mod omgivelserne og ind mod et afgrænset rum.

Funktionel komponent

- Danner secondmessenagers via spaltninger

phosphatidylinositol 4,5 biphosphat spaltes til diacylglycerol og inositol 1,4,5-triphosphat (IP₃)

- IP₃ medierer frigivelse af Ca²⁺ fra det endoplasmatiske reticulum

- Danner ankrer for proteiner i membranen

Dette er et glykosylphosphatidylinositol anker (GPI anker)

- tillader bundne proteiner fri bevægelighed lateralt i lipidlaget.

- Phospholipase C i lipidlaget kan fjerne membranbundne proteiner (ved spaltningen af GPI ankeret.

- Frigivelse af secondmessenageren diacylglycerol fra ankeret ved spaltning.

I surfactant (lungerne)

Nedsætter overfladetensionen i alveolernes væskelag

- Dette er dipalmitoyl phosphatidylcholin

- indgår i surfactant

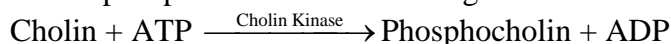
- Udover dette indgår en række andre phospholipider i dannelsen af surfactant.

- samme virkning (nedsættelse af overfladetension)

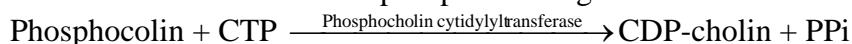
Surfactants virkning er af forhindre atelectase (sammenklapning af alveolerne)

4.6.2 Beskrive de energetiske forhold ved syntese af phosphatidylcholin fra diacylglycerol og cholin.

Først dannes phosphocolin ud fra cholin og ATP

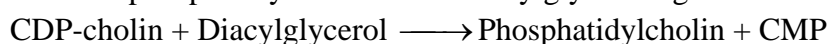


Dernæst dannes CDP-cholin ud fra phosphocolin og CTP



- spaltningen af pyrophosphat ved pyrophosphatase gør reaktionen irreversibel

Til slut dannes phosphatidylcholin ud fra diacylglycerol og CDP-cholin



Dvs. man bryder 3(evt. 4) energirige bindinger under syntesen.

- 1.: En i den første reaktion
- 2.: En i den næste (to hvis man tæller spaltningen af pyrophosphat med)
- 3.: En i den sidste

4.6.3. Angive betydningen af de reaktioner, der katalyseres af phospholipase A₂ og phospholipase C

Reaktioner katalyseret af Phospholipase A₂

Specifik for esterbindingen ved acyl-glycerol på C nr. 2 (ofte = umættet fedtsyre)

Hvis frigivne syre = arachidonsyre

-> signal-genererende funktion

(-> arachidonsyre = 2nd messenger)

-> videre omdannelse til fx prostaglandiner etc

Reaktioner katalyseret af phospholipase C

Meget vigtig rolle i signal-transduktion og Ca²⁺-vejen

SE CELLEBIOLOGI CA²⁺-vejen

Omdanner phosphatidylinositol

-> Inositol 1,4,5-triphosphat (IP₃)

-> frigivelse af Ca²⁺ (ER)

-> 1,2-diacylglycerol (DAG)

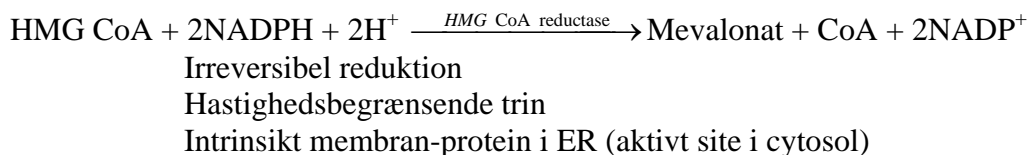
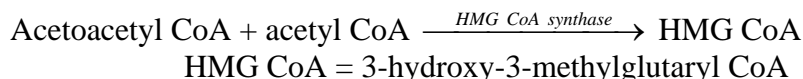
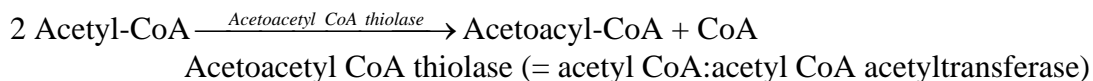
-> aktiverer protein kinase C

4.7. Cholesterolmetabolisme

4.7.1. Angive udgangsstof og coenzym ved syntese af mevalonat og angive den organmæssige lokalisation for syntesen af kolesterol

2 første trik som ketonstof-syntesen

SE FIG 17.31 & 17.32 s. 742/743 DEVLIN



Lokalisation

Lever (cytosol 2 første trin ↑; cytosol ved ER sidste trin; videre syntese i ER)
(og mave-tarmkanal)

4.7.2. Redegøre for regulationen af kolesterolsyntesen

De novo syntese afhænger af daglig kolesterol-indtagelse

Høj -> lav/evt næsten ophør af syntesen

Lav -> højere syntese

HMG CoA reductase

Nøgleenzym for regulationen af kolesterolsyntesen

Idet det er hastighedsbegrænsende trin

(og 1. trin adskilt fra ketonstofmetabolismen)

Cholesterol -> inhiberer HMG CoA reductase (=feedback inhibition af egen syntese)

Via Nedsat aktivitet

Mindsket

syntese

Stimulerer phosphorylering

Samtidig aktiveres esterificering af kolesterol

Phosphorylering

Aktivitet reguleres herved

P -> mindsker katalytisk aktivitet (V_{\max})

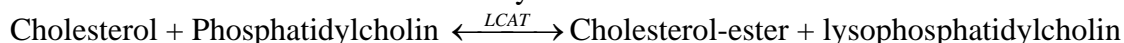
-> øger nedbrydningshastighed (vha proteolyse)

SLÅ EVT EFFEKT AF INSULIN/GLUKAGON OP!!!

4.7.3. Beskrive syntesen af kolesterol ester i plasma

Cholesterol i cellers membraner & i plasma lipoproteiner som skal -> leveren

-> esterificeret til en fedtsyre



Fedtsyre i sn-2 position af phosphatidylcholin -> 3-OH i kolesterol

LCAT = lecithin:cholesterol acyltransferase

Producers i leveren
Bundet til HDL i plasma
Aktiveres af apoA-I
Komponent af HDL
Genereret kolesterol-ester -> diffunderer til kernen af HDL-partiklen
Evt overførsel til VLDL/LDL
Via Cholesterol Ester Transfer Proteion (CETP)

4.7.4. Angive de vigtigste udskillelsesprodukter ved kolesterolmetabolismen samt beskrive de fysiologiske betydninger af disse forbindelser

SE FYSIOLOGI (439-442 – gamle nr')

Dannelse

Cholesterol modificeres
2 OH-grupper tilføjes; 3 C'er fjernes
Hastighedsbestemmende trin = 1 hydroxylering af kolesterol

Slut-produkter af kolesterol-metabolismen

= galdesyre

især cholsyre / chenodeoxycholsyre

Udskillelses-produkter

= galdesalte

Galdesyre konjugeres ofte til aminosyrerne glycin/taurin
Via amid-binding

Ved cholsyre -> glycocholsyre / taurocholsyre

Fysiologiske betydninger

Eneste måde, hvorved kolesterol kan udskilles
Forhindrer udfældning af kolesterol i galdeblæren (dermes galdesten)
Opløser kolesterol i galde
Emulgerer triacylglycerol i tarm
Forbereder denne til fordøjelse ved pancreatisk lipase
Fasciliterer absorption af fedt-opløselie vitaminer fra tarmen (især vitamin D)

4.7.5. Beskrive det enterohepatiske kredsløb af kolesterol og galdesyre, herunder galdesyrenes konjugering til glycin og taurin

SE FYSIOLOGI (439-442 – gamle nr')

Enterohepatiske kredsløb

Leverens kapacitet -> danne galdesyre = inadækvat til at dække behov
Producers ca. 0,5g/dag
Hele galde-pool genbruges 6-12 gange/dag
2-4g (galdepool)

4.8. Prostaglandiner, thromboxaner og leukotriener

4.8.1. Angive udgangsstof for biosyntese af disse stoffer

SE FIG 17.63 S. 766

Udgangsstof

Arachidonsyre (eicosatetraenoisk syre; 20:4(5,8,11,14))

PGE₂, PGF_{2α}, thromboxaner, leukotriener

8,11,14-Eicosatrienoisk syre

PGE₁, PGF_{1α}

Eicosapentaenoisk syre (5,8,11,14,17)

PGE₃, PGF_{3α}

4.8.2. Beskrive nogle fysiologiske funktioner af disse stoffer

Prostaglandiner

Naturlige mediatorer af inflammation (ses oftest ved led, hud, øjne)

Behandles ofte med corticosteroider -> inhiberer PG-dannelse

Øger kapillærers permeabilitet

-> rød, varm hud; hævelse, ødem

Vigtig rolle i kontrol af blodtryk / tonus af kar-muskulatur

Fx PGE₂ holder ductus arteriosus åben i føtalliv

Forhindrer thrombedannelse / fremmer thrombedannelse

Etc, etc, etc....mange forskelligartede funktioner

Thromboxaner

Aktiverer trombocyt-aggregering

Nedsætter trombocyt's [cAMP]

-> sekretion af ADP / serotonin-granula

kontraktion af glat musk. (TXA₂)

Leukotriener

Glat muskel-kontraktion i luftveje, tarm (bronchokonstriktorisk)

Medvirker til allergisk respons ved inhalation af allergen

5. Aminosyremetabolisme

5.1. Generelle reaktioner

5.1.1. Beskrive den generelle aminotransferasereaktion (transamineringsreaktion), herunder navngive enzymer og coenzym

Transaminering

Overførsel af aminogruppe fra aminosyre til α -keto syre (se fig. 18.3. s. 782 Devlin)

Fx: alanin + α -ketoglutarat $\xleftarrow{\text{Glutamat-pyruvata min o transferase}}$ pyruvat + glutamat (fig. 18.4.)

Kan bruges til at danne non-essentielle aminosyrer ud fra forgænger-stoffer

Reversible reaktioner

Reaktion med essentielle aminosyrer dog = en-vejs reaktion

Idet kroppen ikke kan syntetisere korrekte α -keto-syre

En af mest almindelige reaktioner blandt frie aminosyrer

Kun threonin & lysin deltager ikke!

Glutamat og α -ketoglutarat = nødvendige stoffer i alle reaktionerne

-> koblinger mellem andre aminosyrer er nødvendige

fx ved alanin \leftrightarrow aspartat

2 reaktioner sker (begge koblet til glutamat)

SE FIG 18.6. s. 782 DEVLIN

5.1.2. Genkende strukturen af pyridoxalphosphat

SE FIG. 18.7. S. 783 DEVLIN

5.1.3. Redegøre for pyridoxalphosphats funktion i aminotransferasereaktionen

Pyridoxalphosphat

= Funktionelle form af vitamin B₆

Aminotranferasereaktioner sker med dannelse af intermediære stoffer

Disse er deriveteret fra pyridoxalphosphat

Hvilende aminotranferase

Pyridoxal er kovalent bundet til ϵ -N-gruppe på lysin (FIG 18.8, s. 783)

ϵ -N-gruppe på lysin = N fra R-gruppe

Via $-\text{CH}=\text{N}-$ binding = "Schiff base"

Komplex er yderligere stabiliseret ved ioniske/hydrofobe interaktioner

Når substrat nærmer sig aktive site

Aminosyrens aminogruppe -> tager lysins ϵ -N-gruppe's plads

-> pyridoxalphosphat ikke længere kovalent bundet til enzym

kun holdt fast ved ioniske/hydrofobe interaktioner

Binding i ligevægt mellem

$-\text{CH}=\text{N}-\text{CHR}_2 \leftrightarrow -\text{CH}_2-\text{N}=\text{CR}_2$

-> frigivelse af α -keto syre

-> pyridoxalphosphat har N-gruppen

-> Omvendt reaktion mulig (pga \uparrow ligevægt)

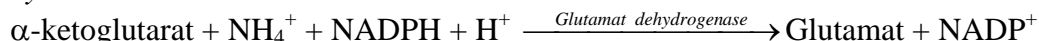
ved binding af α -keto syre (ny) -> frigivelse af aminosyre

-> gendannelse af Schiff-base med enzymet

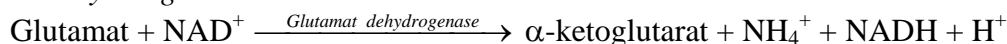
5.1.4. Redegøre for reaktionen, der er katalyseret af glutamatdehydrogenase samt beskrive dens fysiologiske betydning

Reaktion

Syntese



Nedbrydning



Enzym findes i mitochondriell matrix

Reguleret af

Glutamat nedbrydning aktiveres af ADP & GDP (behov for energi)

Glutamat syntese aktiveres af ATP & GTP (rigeligt energi)

Fysiologiske betydning

Glutamat = Altid et af stoffer i aminotransferase reaktioner

Ammonium inkorporeres i glutamat i lever

--> er gateway for aminogruupper på aminosyrer <-> frit ammonium

Når glucose-derivater / energi skal bruges

-> danner ammonium fra aminosyrer + glucose-derivat

α -ketoglutarat = indgår i TCA-cyklus

+ ekstra NADH -> ATP i respirationskæde

reaktion in vivo går nok mest denne vej

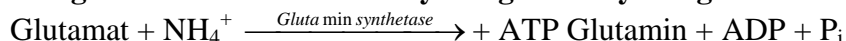
Ammonium -> inkorporeres

Fra bakteriel omdannelse i tarm / lokalt-produceret

Findes hvor urea-cyklus findes (matrix)

--> dominant rolle i fjernelse af ammonium

5.1.5. Beskrive reaktionen, der danner glutamin fra glutamat, herunder angive enzymnavn, energikrav samt reaktionens fysiologiske betydning



50% af cirkulerende aminosyrer = glutamin

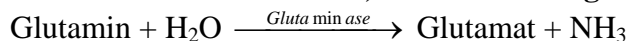
= ammonium-transportør

Glutamins amid-gruppe

= N-donor for mange molekyler

EVT ammonium-afgiftning i perifere vævSLÅ OP!!!

5.1.6. Beskrive reaktionen, der omdanner glutamin til glutamat, herunder angive enzymnavn



Vævsspecifikke isozymer finde

Glutaminase I (nyre & lever) – skal have P for at virke

5.1.7. Beskrive glutamins rolle i transport af aminogruupper fra lever til nyre og dets betydning for tyndtarmmucosas energiforsyning

Rolle i transport af aminogruupper fra lever til nyre

Glutamin transporterer 2 aminogrupeer fra lever -> nyre

I nyre fraspaltes ammonium (glutaminase)

-> secernerer til urinen

-> glutamin -> glutamat

Glutamat ammonium-gruppe fraspaltes (glutamat dehydrogenase)

-> secernering til urin

NH_4^+ har væsentlig rolle i nyrens regulation af syre-base forhold (SE FYSIOLOGI)

Tyndtarmmucosas energiforsyning

Glutamin er hovedkilde til energiforsyning i tarmmucosa-celler

Passerer let over mitochondriemembranen

Celler forbrænder kulhydrat-skelet

-> 2 aminogrupeer skal bortskaffes

1 transamineres til pyruvat (-> alanin)

1 optages af lever (via v. portae)

SLÅ OP!!!! – STÅR IKKE I DEVLIN

5.1.8. Beskrive alanins rolle i transport af aminogrupeer fra muskel til lever

Transport af aminogrupeer fra muskel til lever

Ved energibehov

-> protein nedbrydes

-> frigivelse af aminosyrer

-> transaminering til alanin (og glutamin)

-> transporteres til lever (og nyre)

-> omdannes til urea

-> kulhydrat-skeletter forbrændes

5.2 Urinstofcyklus

5.2.1 Angive den kvantitativt dominerende udskillelsesform af aminosyre-nitrogen.

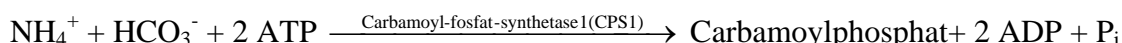
Kvantitativt bortskaffes aminosyrenitrogen via Urea-dannelsen i leveren.

- Herfra til nyrerne og videre til udskillelse i urinen.

5.2.2 Redegøre for dannelsen af carbamoylphosphat, herunder subcellulær lokalisation, enzymnavn og energetiske forhold.

Carbamoylphosphat fremkommer efter at frit ammoniak kondenseres med bikarbonat

- Dette sker under forbrug af 2 ATP
 - 1 bruges til at aktivere bikarbonaten
 - 1 bruges til at donere phosphat gruppen til carbamoylphosphat
- Foregår i mitochondrielle matrix



Enzymnavn: Carbamoyl-phosphat synthase I (CPSI)

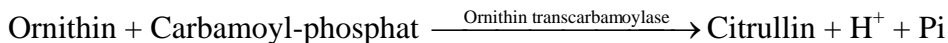
Energetiske forhold:

Forbruges 2 energirige bindinger under reaktionen

5.2.3 Beskrive reaktionerne i urinstofcyklus, herunder angive energetiske forhold, støkiometrisk ligning og subcellulær lokalisation for reaktionerne.

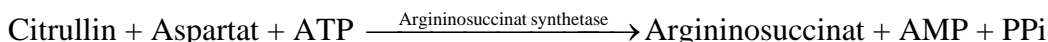
Se fig. 18.24 i Devlin (4 udg.) side 789

1. Ornithin og carbamoyl-phosphat reagerer og danner Citrullin



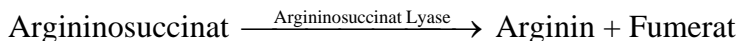
- Lokalisation: Mitochondrielle matrix
- Citrullin transporteres herefter ud i cytosolen hvor resten af reaktionerne foregår

2. Citrullin kobles til aspartat under forbrug af ATP



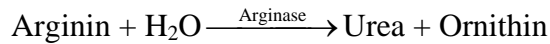
- Lokalisation: Cytosolen
- Her benyttes to energirige bindinger (Først spaltning af ATP og derefter pyrophosphat)

3. Argininosuccinate kløves til arginin og fumerat



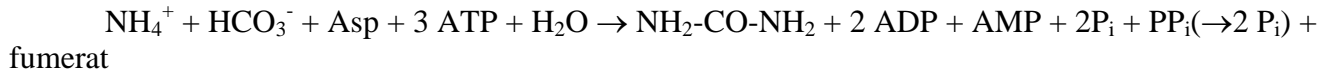
- Lokalisation: Cytosolen
- Carbonatomerne i fumerat (oprindeligt aspartat) kan metaboliseres på forskellig vis:
 - gå til mitochondrierne og deltage i TCA cyklus
 - Via phosphoenolpyruvat blive omdannet til glukose
- Energien fra fumerat dækker normalt behovet til:
 - glukoneogenese
 - urinstofcyklus
 - > leveren får ikke nogen nettogevinst af energi fra aminosyre metabolismen.

4. Arginin kløves til slut til Urea og Ornithin



- Lokalisation: Cytosolen
- Ornithin går igen ind i mitochondrierne og gennemgår en ny cyklus
- Urea kan ikke metaboliseres af mennesker
 - > transporteres til nyrerne og udskilles med urinen

Støkiometriske nettoligning



I denne ligning indgår også dannelsen af carbamoylphosphat (jvf. 5.2.3) derfor er det tydeligt at der benyttes:

- 4 ATP til hvert urea molekyle der produceres og udskilles.

5.2.4 Redegøre for regulationen af urinstofcyklus.

Regulationen foregår på to planer (begge påvirker primært Carbamoyl phosphat syntese I)

- Allosteriske effektorer
 - N-acetylglutamat aktiverer syntesen
 - Samtidig reguleres N-acetylglutamat synthetase af arginin (aktiveres af denne)
 - > N-acetylglutamat er en sammensmeltning af glutamat og acetyl CoA
 - > Alle stofferne der indgår i dannelsen af N-acetylglutamat bruges til at levere energi og intermediater til cyklus.
 - Hvis der findes N-acetylglutamat indikerer det at der er overskud af disse.
- Enzym induktion
 - Når der kommer ammoniak eller amino syrer til leveren stiger aktiviteten 10 – 20 gange.
 - Koncentrationen af intermediater spiller også en rolle via masse påvirkning.

5.3. Specifikke reaktioner

5.3.1. Definere glukogene og ketogene aminosyrer

Glukogene aminosyrer

Giver netto-syntese af pyruvat / oxaloacetat ved nedbrydelse
Kan bruges til syntese af glucose (via glukoneogenese)
Fx Gly, Ser, Val, His, Arg, Cys, Pro, Ala, Glu, Gln, Asp, Asn, Met

Ketogene aminosyrer

Giver netto-syntese af acetoacetat (ketonstof) / acetyl CoA
Kan ikke bruges til syntese af glucose
Fx leucin & lysin (eneste rent ketogene aminosyrer)

Både ketogene og glukogene

Fx Thr, isoleucin, Phe, Tyr, Tryptofan

5.3.2. Beskrive reaktioner hvori glycin indgår

SE FIG 18.39 & 18.38 & 18.40 S. 795 DEVLIN

C1-metabolismen

$\text{Glycin} + \text{H}_4\text{folat} + \text{NAD}^+ \longrightarrow \text{N}^5, \text{N}^{10}\text{-metylen H}_4\text{ folat} + \text{NADH} + \text{CO}_2 + \text{H}^+ + \text{NH}_4^+$
Vha glycin kløvning kompleks

Nukleotid-metabolisme

Indgår som en brik i syntese af purin'er

Porfyrin-syntese

Indgår i porfyrin-syntesen

Aminosyre-metabolisme

Kan reversibelt konverteres til serin
Reaktion kræver pyridoxalphosphat & H₄folat
 $\text{Serin} + \text{H}_4\text{ folat} \xleftarrow{\text{serin hydroxymethyltransferase}} \text{Glycin} + \text{N}^5, \text{N}^{10}\text{-metylen H}_4\text{ folat}$

Oxidation af glycin

-> nedbrydes til oxalat
herunder dannelse af ammoniak & NADH

Glutathion

Indgår i syntesen af glutathion

5.3.3. Beskrive phenylalanins og tyrosins metabolisme, herunder redegøre for phenylketonuri, samt angive enzymtype og coenzym for reaktionen, der omdanner phenylalanin til tyrosin

$\text{Phenylalanin} + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{Phenylalanin hydroxylase}} \text{Tyrosin} + \text{H}_2\text{O}$

Reaktion er tetrahydrobiopterin afhængig
-> oxideres under reaktion til dihydrobiopterin
(red. Herefter tilbage ved NADH)

Irreversibel

$\frac{3}{4}$ fordøjet Phe \rightarrow hydroxyleres til tyrosin

Nedbrydning af tyrosin

- Transaminering vha tyrosin aminotransferase
 - Enzym aktiveres af glykokortikoider & tyrosin i kosten
- \rightarrow produkt decarboxyleres, oxideres, hydroxyleres, omrokeres gennem flere trin
 - Herunder brydes ringstrukturen
 - Ascorbinsyre er nødvendig for mindst 1 af reaktionerne
 - Isomerisering kræver glutathion
- \rightarrow slutprodukter
 - Fumarat
 - \rightarrow TCA cyklus / glukoneogenese
 - Acetoacetat
 - \rightarrow Acetyl CoA \rightarrow lipid syntese / TCA-cyklus

Omdannelse til catecholaminer eller melanin

SE FIG 18.50 S. 800 DEVLIN

Phenylketonuri

Mest almindelige sygdom, fremkaldt af defekt i enzym i aminosyremetabolismen
Navn kommer fra phenylpyruvisk syre (en phenylketon)

Findes i urin, sammen med andre nedbrydningsprodukter
Ikke hos normale personer (i stor mængde)

Klassisk PKU

Autosomal recessiv defekt af phenylalanin hydroxylase
Over 170 mutationer findes

Symptomer

Svære tilfælde \rightarrow kraftige neurologiske symptomer, meget lav IQ
Pga toksisk effekt af Phe

Lys farve af hud og øjne (underpigmentation)

Behandling

Syntetisk diæt (lavt phenylalanin-indhold; inkluderende tyrosin)
Første 4-5 år
 \rightarrow senere restriktiv kost-protein fødeindtagelse

5.3.4. Genkende formlerne for DOPA (3,4,-dihydroxyphenylalanin), dopamin, noradrenalin (norepinephrin) og adrenalin (epinephrin)

SE FIG 18.50 S. 800 DEVLIN

5.4 C₁-metabolisme

5.4.1 Redegøre for betydningen af C₁-metabolismen, herunder angive coenzym samt hvilke C₁-grupper som overføres.

C₁ metabolismen er en række reaktioner hvori der overføres et kulstofatom fra et molekyle til et andet.

Indgår f.eks. i følgende reaktioner af:

- Dannelsen serin ud fra glycin (og omvendt)
- Nukleotidsyntesen

Coenzymet er tetrahydrofolat (se fig. 18.42 i Devlin (4 udg.) side 796

- Tetrahydrofolat er et derivat af folin syre (se evt. under vitaminer)
- Ved methyltransferase reaktioner benyttes primært S-adenosylmethionin (derivat af methionin)

Grupper der kan overføres:

- Methyl (CH₃), Methylen (CH₂), Methin (CH).
- Hydroxylerede/aminererede derivater heraf:
 - Formimino (HCNH₂⁺), Formyl (HCO)

5.4.2 Beskrive methionins rolle i overførsel af methylgrupper.

Methionin omdannes til S-adenosylmethionin (AdoMet)

- AdoMet indgår i langt størstedelen af alle reaktioner der bruger overførsel af methylgrupper.

-> overførslen af methylgrupper fra AdoMet er irreversibel

- Indgår f.eks. i følgende reaktioner:
 - methylering af noradrenalin til adrenalin
 - neutralisation af histamin

Efter de-methylering dannes S-adenosylhomocystein

Dette kan gå flere veje:

- Kan metaboliseres til α -keto butyrat og Cystein
- Kan remethyleres via enzymet Homocystein methyltransferase
 - denne udnytter N⁵-methyltetrahydrofolat som donor af methylgruppen (eneste kendte eksempel på dette)

5.4.3 Beskrive hvordan hæmning af enzymer i folatstofskiftet udnyttes terapeutisk.

Eks. Kræftbehandling

- H₂folat-reduktase hæmmere bevirker:
 - H₂folat (dihydroxyfolat) kan ikke reduceres til H₄folat (tetrahydroxyfolat)
 - > Tetrahydroxyfolat ikke kan medvirke i syntesen af thymin og purinnukleotider.
 - > kompromitterer celledeling
- et eksempel på en hæmmer er stoffet methotrexat

5.5 Aminosyre-derivater

5.5.1 Genkende formelen for phosphokreatin og kreatinin

Kreatinin

Slå Op

Phosphokreatin

Slå Op

5.5.2 Beskrive den fysiologiske betydning af phosphokreatin.

Phosphokreatins fysiologiske virkning er:

- fungerer som energireserve i muskler
- Ved enzymet kreatin kinase overføres fosfat fra ATP til kreatin -> phosphokreatin.
 - > når der er brug for energien (ved muskelarbejde) forløber den omvendte reaktion og der dannes hurtigt ATP
 - Den dannede ATP bruges ved energikrævende processer i forbindelse med muskelarbejdet.

5.5.3 Redegøre for betydningen af glutathion.

Glutathion er et tripeptid

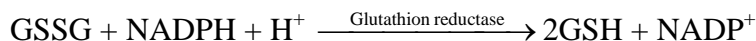
- γ -glutamylcysteinylglycin

Mange vigtige funktioner:

- Konjugeres til medicin/stoffer for at gøre dem vandopløselige
 - Her dannes en disulfidbinding til stoffet
 - > større vandopløselighed end normalt
- Involveret i transporten af aminosyrer over cellemembraner
- Del af nogle leukotrin strukturer
- Cofactor i nogle enzymatiske reaktioner
- Vigtig som reduktant i opretholdelsen af stabiliteten i erythrocytmembranen
- sulfhydrylgruppen kan bruges til reduktion af peroxid dannet under oxygen transport.

5.5.4 Beskrive reaktionen der gendanner glutathion fra oxideret glutathion, herunder angive coenzym.

Reaktionen foregår ved at den oxiderede form af glutathion (er på formen glutathion disulfid, GSSG) bliver reduceret til glutathion (GSH)



- Coenzymet er $\text{NADPH} + \text{H}^+$

6. Nukleotidmetabolisme

6.1. Redegøre for funktionen af nukleotider i metabolismen

Rolle i energi metabolismen

ATP er den nøgle-formen for kemisk energi i celler

Genereres via oxidativ- eller substratniveau phosphorylering

Driver m. kontraktion, aktiv transport, opretholdelse af iongradienter etc

ATP er fosfat-donor til dannelse af andre nukleotid-triphosfater

Nukleinsyrer

Via RNA & DNA

Via nukleosid triphosfater

Fysiologiske mediatorer

Fx adenosin -> kontrol af koronar blood-flow

ADP -> vigtig for blodplade-samling

cAMP/cGMP = 2nd messengers

Forgangs-stof

GTP = forgangsstof for tetrahydrobiopterin (cofaktor)

Brugstil nogle hydroxyleringsreaktioner/ dannelse af NO

Dele af coenzymmer

NAD⁺, NADP⁺, FAD (og reducerede former)

-> overførsel af reduktionsækvivalenter

Aktiverede intermediære stoffer

Carriers for aktiverede intermediære stoffer

Fx UDP-glucose, mange andre i kulhydratmetabolisme

Fx mange i phospholipid metabolismen

Fx i methylering af sukker/base dele af RNA/DNA

Fx sulfat-donor (via PAPS)

6.2. Beskrive første trin i dannelsen af pyrimidin nukleotider, herunder enzymkompleks, coenzym og subcellulær lokalisation

Glutamin + CO₂ + 2 ATP $\xrightarrow{\text{Carbamoyl phosphat synthetase II}}$ Carbamoyl phosphat + glutamat + 2ADP + P_i

Enzym forskelligt fra carbamoyl phosphat synthetase I (urinstof-cyklus)

Carbamoyl phosphat I lever ikke carbamoyl phosphat -> pyrimidin

Kun under stressede forhold: overskydende ammonium

Foregår i cytosol

Del af trifunktionelt enzym-kompleks (CAD)

Sammen med enzymer fra næste 2 reaktioner (se fig. 19.19 s. 841 devlin)

aspartat carbamoyltransferase & dihydroorotase

Regulation

Inhiberes af UTP

Aktiveres af PRPP

- > fører via i alt 6 trin til dannelsen af UMP (herfra videre til andre pyrimidiner)
- 2 sidste i bifunktionelt protein (UMP synthase)
- > UMP konverteres til sidst -> UTP (nukleotid kinase)
- > CTP (CTP synthetase)

6.3. Beskrive reaktionen katalyseret af PRPP-synthetase

Ribose 5-phosphat + ATP $\xrightarrow{\text{PRPP synthetase}}$ 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat (PRPP) + AMP

Ribose-5-phosphat kommer fra pentose-phosphat pathway (SE DENNE)

Eller fra ribose 1-phosphat (phosphorylyse af nukleosider)

Stærkt reguleret

Enzym kræver tilstedeværelse af P_i

Ved normal cellulær $[P_i]$

-> undertrykket enzymaktivitet

ADP

Kompetitiv inhibitor (<-> ATP)

2,3-biphosphoglycerat

Kompetitiv inhibitor (<-> ribose 5-phosphat)

Nukleotider

Kompetitiv inhibitorer (<-> begge substrater)

$[PRPP]$ = lav i hvilende celle

↑ voldsomt ved hurtig celledeling

Funktioner af PRPP

Positiv effektor af store regulerede trin i pyrimidin/purin syntese

Carbamoyl phosphat II / PRPP amidotransferase

Deltager i reaktioner (se evt s. 853 DEVLIN)

De novo purin nukleotid syntese

Salvage af purin-baser

Fx $PRPP + \text{adenin} \rightarrow AMP + PP_i$

De novo pyrimidin syntese

Salvage af pyrimidin baser

Fx $PRPP + \text{uracil} \rightarrow UMP + PP_i$

NAD^+ syntese (flere trin)

6.4. Beskrive reaktionerne der danner deoxyribonukleotider fra ribonukleotider, herunder angive coenzymer og regulation

SE EVT FIG 19.25 S. 844 DEVLIN

$NDP + \text{Protein}(SH)_2 \xrightarrow{\text{Nucleosid 5'-diphosphat reduktase}} dNDP + \text{Protein}(S-S)$

$\text{Protein}(S-S) + NADPH + H^+ \xrightarrow{\text{Thioredoxin/(glutathion + glutathion-) reductase}} \text{Protein}(SH)_2 + NADP^+$

Hvor protein = thioredoxin / glutaredoxin

Lav molekylvægt protein

Involveret i reduktion i 2'-position

Thioredoxin = flavoprotein; gendanner thioredoxin

Glutathion og glutathion reductase; gendanner glutaredoxin

Enzym = heterodimer (ingen enzymatisk aktivitet hver for sig)

Hastighedsbegrænsende trin i de novo syntese af 2'-deoxyribonukleosid-triphosphater

-> inhibition her -> inhibition af DNA syntese / cellens replikation

Regulation (SE TABLE 19.1. s. 844 DEVLIN)

Reduktion af hvert substrat kræver specifik positiv effektor
CDP & UDP kræver ATP
ADP kræver dGTP
GDP kræver dTTP

Produkter inhiberer

Inhibition af deoxynukleotider

dATP	-	Inhiberer alle
dGTP/dTTP	-	Inhiberer CDP & UDP

6.5. Beskrive syntesen af dTMP, herunder metyldonor og coenzym, samt angive den terapeutiske betydning af hæmning af de involverede enzymer

$dUMP + N^5, N^{10}\text{-metylen } H_4\text{folat} \xrightarrow{\text{Thymidylat synthase}} dTMP + H_2\text{folat}$

, hvor $N^5, N^{10}\text{-metylen } H_4\text{folat}$ = reducerer og donerer C (metyldonor)

For at gendanne H_4 fra H_2 bruges NADPH (H_2 folat reductase)

Derefter overførsel af methyl gruppe (fra serin)

Ingen kendt regulation

dUMP kan komme fra (SE EVT FIG. 19.28 S. 845 DEVLIN)

CDP \rightarrow dCDP \rightarrow dCMP

dCMP \rightarrow deamineres til dUMP (dCMP deaminase)

Aktiveres af dCTP

Inhiberes af dTTP

(\rightarrow korrekt balance af dTTP/dCTP)

UDP \rightarrow dUDP \rightarrow dUMP

Terapeutisk betydning af hæmning af involverede enzymer

Se 5.4.3.

Antifolater hæmmer gendannelse af H_4 folat

\rightarrow hæmmer dannelse af dTTP \rightarrow hæmmer DNA-dannelse /celle-delning

6.6. Beskrive betydningen af forskellige kinaser for dannelsen af nukleosidphosphater

De novo syntese \rightarrow nukleosid-monophosphater

Salvage af nukleobaser via phosphoribosyl-transferaser / nukleosid via nukleosid kinaser

\rightarrow nukleosid monophosphat

især vigtig i erythrocytter (ingen de novo syntese)

Nukleosid kinaser

Høj specificitet med sukker- & base-grupper

Findes dog også en uspecifik nukleosid diP kinase

Nukleotid kinaser

Konverterer NMP \rightarrow NDP \rightarrow NTP

Vigtig – fleste reaktioner kræver diphosphater/triphosphater

Også specifikke

6.7 Beskrive "salvage pathway" for syntesen af purin- og pyrimidinnukleotider, herunder angive det energirige udgangsstof.

Purinnukleotider:

Se fig 19.14 i (devlin) side 835

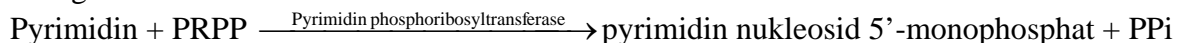
Her findes to pathways

- En der benytter baserne: hypoxanthin, guanin og adenin
 - Benytter enzymet phosphoribosyltransferaser
 - PRPP er fosfat donor
 - Der findes 2 phosphoribosyltransferaser
 - en der benytter hypoxanthin og guanin (Hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferase, HGPRTase)
 - en der benytter adenin (Adenin phosphoribosyltransferase, APRTase)
- En der benytter preformede nukleosider
 - Benytter enzymet adenosin kinase til dannelsen
 - ATP er fosfat donor
 - det er en 5'-phosphotransferase
 - Substratspecificiteten af 5'-phosphotransferasen varierer med den bestemte nukleosid kinase.

Pyrimidinnukleotider:

- Disse er salvaged ved at pyrimidinbaser konverteres til nukleotider
 - Katalyseres af enzymet Pyrimidin phosphoribosyltransferase
 - bruger PRPP som fosfat donor

Den generelle reaktion er:



6.8 Redegøre for regulationen af nukleotidsyntesen.

Purin nukleotid syntesen

Se fig. 19.13 i Devlin (4 udg.) side 833

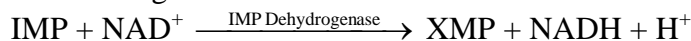
- Det hastighedbestemmende skridt er ved reaktionen katalyseret af glutamin PRPP amidotransferase.



- Enzymet reguleres allosterisk
 - Negative effekter:
 - slutprodukterne af pathwayen: IMP, GMP og AMP
 - Positive effekter
 - PRPP selv er en positiv effektor (substrat)
 - > konc. af PRPP intracellulært varierer kraftigt
 - kan være 10 –100 gange mindre end K_m
 - > PRPP spiller en vigtig rolle i reguleringen

Dannelsen af GMP fra IMP

- Reaktionen der er hastighedsbestemmende er:



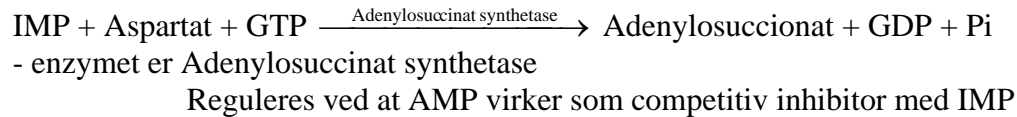
- enzymet er IMP dehydrogenase

Reguleres ved at GMP virker som competitiv inhibitor med IMP

-> Herfra omdannes XMP til GMP

Dannelsen af AMP fra IMP

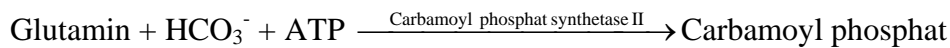
- reaktionen der er hastighedsbestemmende er:



Pyrimidin syntesen

Se fig. 19.24 i Devlin (4 udg.) side 843

- Det hastighedsbegrænsende skridt er reaktionen katalyseret af carbamoyl phosphat syntetase II



- enzymet reguleres allosterisk
 - Negative effektorer
 - CTP nedsætter aktiviteten (slutprodukt af pathway)
 - Positive effektorer
 - PRPP aktiverer
 - ATP virker stimulerende (substrat)

Dannelsen af UMP fra OMP

- Reaktionen katalyseres af OMP decarboxylase
 - reguleres ved at UMP inhiberer enzymet ved competitiv hæmning

Dannelsen af CTP fra UTP

- reaktionen hæmmes af UTP og fastholder et normalt forhold mellem uridin nukleotider og cytidin nukleotider.

6.9 Angiv det vigtigste udskillelsesprodukt fra purinnedbrydningen, samt genkende formelen for dette.

Det vigtigste udskillelsesprodukt for purinnedbrydningen er urin syre

Se fig. 19.18 i Devlin (4 udg.) side 840

6.10 Angiv det biokemiske rationale ved behandling af urinsur gigt.

De fleste symptomer fra forhøjede urin syre koncentrationer skyldes dens lave opløselighed i vand.

- Natrium Urinsyre salte aflejres i led på ekstremiteterne og aflejres samtidig i nyrernes interstiellvæv.

Biokemiske defekter der medfører urinsur gigt:

1. Øget PRPP synthase aktivitet

- > øger intracellulære koncentration af PRPP
 - PRPP virker som positiv effektor på glutamin-PRPP amidotransferase.
 - > øget flux gennem de novo pathwayen (pga. den forøgede aktivitet i det hastighedsbegrænsende skridt)

2. Delvis HGPRTase aktivitet

- delvist nedsat aktivitet har to udfald med hensyn til de novo pathwayen for purin nukleotid syntese.
 1. Nedsætter gendannelsen af hypoxanthin og guanin
 - PRPP er ikke opbrugt af HGPRTase reaktion
 - > samme som ovenfor
 2. Ved den nedsatte salvage af hypoxanthin og guanin

- > ingen dannelse af IMP og GMP
- > manglende negativ regulation på PRPP amidotransferase.
- > Samme som ovenfor

3. Glukose-6-phosphatase mangel

- Tabet af enzymet øger mængden af glukose-6-phosphat der shuntes gennem hexose monophosphat shunten.
- > Den øgede mængde gennem shunten medfører:
 - højere konc. af ribose 5-phosphat
 - højere konc. af PRPP
 - > samme som ovenfor.

Behandling:

Benyttes Allopurinol

- Effektiv inhibitor af xanthin oxidase
 - > øget koncentration af hypoxanthin og xanthin
 - > Disse er salvaged til IMP (inosin 5'-monophosphat) og XMP (xanthosin 5'-monophosphat)
 - reaktionen forbruger PRPP og generer purin nukleotider der hæmmer PRPP amidotransferasen.
- Dvs. at man ved alle former for ændret flux gennem de novo pathwayen (se evt. ovenfor) kan nedsætte dannelsen af urinsyrer
 - Dette gælder ikke for den defekt med nedsat HGPRTase aktivitet.

7. Integration af stofskiftet

7.1 Redegøre for det metaboliske samspil mellem organer ved forskellige ernæringstilstande.

Begreber:

Kalorisk homeostase:

- Denne karakteriseres som den konstante tilstedeværelse af næringsstoffer i blodet.
- > Styres dels via:
 - Substrat udbudet
 - Negative og positive allosteriske effektorer på nøgleenzymer
 - Kovalent modifikation af nøgleenzymer (primært phosphorylering/dephosphorylering)
 - Hormonelt (insulin/glukagon)

Insulin/glukagon ratio

- i den velnærede er den ca. $0,5 (\mu\text{U} \cdot \text{pg}^{-1})$
- i den postabsorptive (tidlig faste) er den $0,15 (\mu\text{U} \cdot \text{pg}^{-1})$
- i den fastende er den $0,05 (\mu\text{U} \cdot \text{pg}^{-1})$
- > Denne spiller en afgørende rolle i den kaloriske homeostase

Lever, fedtvæv, muskler og tarm er de centrale organer/væv i homeostasen

Den velnærede

Se Fig. 20.2 i Devlin (4 udg.) side 864

Pancreas

- afgiver insulin til blodet (virker på sine forskellige målorganer)

Tarm

- Afgiver glukose og aminosyrer til blodet
 - disse transporteres til leveren
- Afgiver chylomikroner til lymfesystemet og videre til blodet
 - Transporteres til muskler og fedtvæv hvor triacylglycerol nedbrydes af lipoprotein lipase.

Lever

- Aminosyrer
 - omsættes i proteinsyntesen
 - Aminogrupeer bruges ved dannelsen af Urea
 - Omdannes til pyruvat
 - Og herfra til lipogenesis
- > går videre til andre vævs proteinsyntese
- Glukose
 - Omdannes til glykogen (ved glykogen synthase)
 - Bruges til energi (glykolyse)
 - Omdannes til fedt og bruges i dannelsen af VLDL
 - Sker via pyruvat
- > Går videre til hjernen og bruges som brændstof i glykolyse og oxidativ phosphorylering.

- > Går til fedtvæv og bruges i dannelsen af fedt
- > Går til musklerne og bruges i dannelsen af glykogen
- Muskler
 - Fedt
 - optages fra chylomikroner og VLDL
 - Bruges primært som energi ved β -oxidation og oxidativ phosphorylering.
 - Glukose
 - Omdannes til glykogen
 - Ved forbrænding i glykolysen (anaerobt) dannes lactat der transporteres til leveren og omdannes til pyruvat.
- Fedtvæv
 - Fedt
 - optages fra chylomikroner og VLDL
 - Bruges til opbygning af triacylglycerol
 - Glukose
 - Omdannes til triacylglycerol
- Hjernen
 - glukose
 - Hjernen fungerer på ren glukose forsyning

Tidligt faste stadie

Se Fig. 20.3 i Devlin (4 udg.) side 866

Pancreas

- Afgiver glukagon til blodet (virker på sine forskellige målorganer)

Lever

- Glykose
 - Glykogen nedbrydes til glukose (glykogenolysen)
 - primært denne der opretholder plasma niveauet af glukose
 - Alanin, laktat og pyruvat bruges til dannelsen af glukose (glukoneogense)
 - > Afgiver glukose til det perifere væv

Muskler

- glukose
 - omsættes til laktat og alanin via glykolysen

Cori cyklus

- Omdannelsen af afgivet glukose fra leveren til laktat og recykling til leveren og omdannelsen af laktat til glukose endnu en gang.

Alanin cyklus

- Her returneres carbon og nitrogen til leveren og omdannes til glukose.

Hjernen

- fungerer stadig på ren glukose

Faste stadiet

Se Fig. 20.4 i Devlin (4 udg.) side 867

Pancreas

- Afgiver glukagon til blodet

Lever

- Aminosyrer
 - Nedbryder protein til aminosyrer (bruges i glykoneogenesen)
 - Optager alanin fra muskler og enterocytter
 - Enterocytter omdanner glutamin fra muskler til alanin og energi til sig selv
 - Omdannes til Urea
- Fedt
 - Fedtsyrer omdannes til ketonstoffer
 - Glycerolen fra nedbrydningen af triacylglycerol bruges til dannelse af glucose
- Laktat
 - Bruges i glukoneogenesen
 - (Cori cyklus spiller en vigtig rolle)

Muskler

- Fedt
 - Forbrændes til energi
- Ketonstoffer
 - Forbrændes til energi
- Aminosyrer
 - Proteiner nedbrydes til alanin og glutamin

Tarm

- Aminosyrer
 - Modtager glutamin og forbrænder denne og danner samtidig alanin.

Fedt

- Afgiver fedtsyrer og glycerol ved lipolyse

Hjernen

- benytter glukose og ketonstoffer som brændstof

Tidligt ernæret stadiet

Se Fig. 20.6 i Devlin (4 udg.) side 870

- Triacylglycerol metaboliseres som i den velnærede (via chylomikroner)
 - Ingen dannelse af VLDL
- Leveren fastholdes i glukoneogenistiske mode i nogle timer efter intagelsen af mad
 - Giver ikke plasma glukose
 - Bruges til genopbygningen af glykogen depoterne (via glukose-6-phosphat)
 - Dvs. at glykogen ikke gendannes direkte fra glukose
 - glukose bruges primært i perifert væv og danner derved laktat efter forbrændingen.
 - > Dette kaldes den indirekte pathway for glykogen syntese

Når raten af glukoneogenese aftager vil glykolyse blive den dominerende måde at bruge glukose på i leveren.

- Herefter vedligeholdes glykogen depotet i leveren ved den direkte pathway for glykogen syntese (direkte fra glukose)

7.2 Redegøre for glukose homeostasen under sult.

Se Fig. 20.10 i Devlin (4 udg.) side 876

5 faser

- 1.: Velernæret stadie
 - glukose er givet ved kulhydrater fra kosten
 - 2.: Ved kortvarig faste
 - Her udtømmes glukosen fra kulhydrater via kosten
 - Glykogenolysen i leveren fastholder niveauet af blodsukkeret
 - Glukoneogenesen overtager en større og større del af glukose dannelsen (fra alanin, lactat og glycerol)
 - 3.: Ved kortvarig faste (indtil ca. 20 timer)
 - Glukoneogenesen er den primære måde at fastholde glukoseniveauet i blodet.
 - Glykogenolysens substrat (glykogendepot) udtømmes efterhånden.
 - 4.: Dette er ved lang tids faste
 - Her falder afhængigheden af glukoneogenesen
 - > Her vil ketonstoffer have akkumuleret sådan at vævene kan understøttes.
 - Renal glukoneogenese bidrager i denne fase væsentligt
 - 5.: Meget lang tids faste
 - Dette i ekstremt obese individer
 - Mindre afhængighed af glukoneogenese
 - Næsten alle kroppens energibehov mødes af fedtsyrer eller ketonstoffer
- > så længe ketonstofkoncentrationen er høj vil muskelproteinerne og enzymerne blive præservede.
- > fortsætter til næsten alt fedtet er metaboliseret
 - > Herefter bruger kroppen muskelprotein
 - Før det er væk er du død

7.3. Beskrive leverens metaboliske reguleringsmekanismer ved overgang fra normal ernæringstilstand til sult

Lever ved overgang

Normal ernæring

Glykogen, glykolytisk, lipogen

Sult

Glykogenolytisk, glukoneogen, ketogen, proteolytisk

Reguleringsmekanismer

Substrat-forsyning

[fedtsyrer]_{blod} -> bestemmer hastighed af ketogenese

Glucose-syntese

Under restriktion af glukoneogen substrat-flow -> lever

Urea-syntesen

Meget ammonium fra tarm's metabolisme
 Og citrullin herfra -> ornithin
 Ornithin-pool kontrollerer urea cyklus

Allosteriske effekter

Vel-ernæret

SE FIG. 20.11 S. 878 DEVLIN

Glucose

Aktiverer	Glukokinase Glykogen synthase (glykogen opbyg. ↑)
Inaktiverer	Glykogen phosphorylase (glykogen nedb. ↓)

Fructose 2,6-biphosphat

Stimulerer	Phosphofructo-1-kinase (glykolyse ↑)
Inhiberer	Fructose 1,6-biphosphatase (glukoneogenese ↓)

Fructose 1,6-biphosphat

Aktiverer	Pyruvat kinase (glykolyse ↑)
-----------	---------------------------------

Pyruvat

Aktiverer	Pyruvat dehydrogenase kompleks (indirekte via kinase)
-----------	--

Citrat

Aktiverer	Acetyl-CoA carboxylase (Fedtsyresyntese ↑)
-----------	---

Malonyl CoA

Inhiberer	Carnitin palmitoyltransferase I (fedtsyreoxidation ↓)
-----------	--

Sult

SE FIG. 20.12. S. 879 DEVLIN

Acetyl CoA (stim. glukoneogenese)

Aktiverer	Pyruvat carboxylase
Inhiberer	Pyruvat dehydrogenase (direkte & indirekte)

Lang-kædede acyl-CoA ester

Inhiberer	Acetyl-CoA carboxylase (malonyl CoA ↓) (fedtsyreoxidation ↑)
-----------	--

Fructose 6-phosphat

Inhiberer	Glukokinase (indirekte)
-----------	----------------------------

Citrat (pga større fedtsyreoxidation)

Inhiberer	6-phosphofructo-1-kinase 6-phosphofructo-2-kinase
-----------	--

NADH (fra fedtsyreoxidation)

Inhiberer	TCA cyklus
-----------	------------

Citrat

Sensor af overskydende brændstof
Regulerer flux iglykolyse og fedtsyreoxidation

Kovalent modifikation

Om kovalent modifikation generelt

Sker via phosphorylering af 1/flere serin vha protein kinase
Kan dephosphoryleres vha phosphoprotein phosphatase
Phosphorylering -> ændrer konformation og katalytisk aktivitet
Enzymer kan være aktive phosphoryleret / dephosphoryleret
cAMP = messenger for phosphorylering af mange enzymer
cAMP virker via protein kinase A
og inaktiverer phosphoprotein phosphatase
Glukagon & adrenalin -> øger cAMP
Insulin -> modsat virkning

Vel-ernæret

SE FIG. 20.13 S. 880 DEVLIN

Hepatiske enzymer, der modificeres kovalent
-> dephosphoryleret i vel-ernæret-stadie
(insulin/glukagon = høj)
(cAMP = lav i lever)

Aktive enzymer ved phosphorylering (inaktive her)

Glykogen phosphorylase
Phosphorylase kinase
Fructose-2,6-bisphosphatase (bifunktionelt enzym)

Aktive enzymer ved dephosphorylering

Glykogen synthase
6-phosphofructo-2-kinase (bifunktionelt enzym)
Pyruvat kinase
Acetyl-CoA carboxylase
Pyruvat dehydrogenase (ikke via prot. kinase A)

-> øget glykogenese, glykolyse, lipogenese

-> mindsket glykogenolyse, glukoneogenese, ketogenese

Sult

SE FIG. 20.14 S. 881 DEVLIN

Insulin/glukagon = lav

-> cAMP ↑ -> protein kinase A ↑
-> phosphorylering

Omvendt af ↑

Induktion/repression af enzymer (adaptive ændringer)

Involverer ændring i syntese/nedbrydnings-hastighed af enzymer

Vel-ernæret

SE FIG. 20.15 S. 883 DEVLIN

Induktion

Glykolyse fremmende
Glukokinase
6-phospho-1-fructokinase

		Pyruvat kinase
	Øget produktion af NADPH	Glucose 6-phosphat dehydrogenase 6-phosphogluconat dehydrogenase Malisk enzym
	Hurtigere fedtsyre syntese	Citrat-kløvnings enzym Acetyl-CoA carboxylase Fedtsyre synthase Δ^9 -desaturase
	Repression	Glukose syntese-fremmende Phosphoenolpyruvat carboxykinase Pyruvat dehydrogenase kinase Pyruvat carboxylase Fructose 1,6-biphosphatase Glucose 6-phosphatase Nogle aminotransferaser
Sult		
	SE FIG. 20.16 S. 884 DEVLIN	
	Induktion	Glukoneogenetiske enzymer Phosphoenolpyruvat carboxykinase Pyruvat dehydrogenase kinase Pyruvat carboxylase Fructose 1,6-biphosphatase Glucose 6-phosphatase Nogle aminotransferaser
	Repression	Lipogenetiske enzymer

7.4. Redegøre for det metaboliske samspil mellem organerne ved arbejde, insulin-afhængig diabetes mellitus og noninsulin-afhængig diabetes mellitus

Arbejde

Anaerobt (fx sprint, vægt-løftning, sex)

Ringe samarbejde mellem organer

Blodkar i muskler = trykket sammen (max. kontraktion)

-> celler er isoleret fra resten af krop

Energi fra egne lagre af phosphokreatin & glykogen

-> Først phosphokreatin (PCr + ADP -> ATP + Cr)

inden stim. Af glykogenolyse & glykolyse

-> Siden Glykolyse = vigtigste energikilde

Aerobt (fx lang-distance løb)

Moderat motion

Meget energi kommer fra musklens glykogen

-> aerob forbrænding

Glucose-optag fra blod øges

Via translokation af GLUT4 -> plasmamembran
Uafhængigt af insulin (v. motion)
Stimulation af Aminosyre oxidation
-> Ammonium produktion
-> Frigivelse af alanin
Længerevarende-motion (fx marathon)
-> Respirations kvotienten falder
-> indikerer skift fra kulhydrat forbrænding
-> fedtsyre-forbrænding
-> lipolyse øges gradvist
Idet glucose lagre -> opbrugt
[malonyl CoA] ↓
-> carnityl palmitoyl transferase I ↑
-> øget fedtsyre oxidation
Kun lille stigning i blodets [ketonstof]
Balance ml. Syntese (lever)
<-> forbrænding (muskel)

SE fig. 20.17d s. 890 DEVLIN

Insulin-afhængig diabetes mellitus (Type 1)

Ingen insulin produktion (i modsætning til ↓)

Pga defekt β-celle produktion af insulin

Ødelægges af autoimmun proces

Selv [glucose]_{plasma} ↑ -> intet insulin

-> insulin / glukagon ratio stiger ikke

-> lever er Glukoneogen

Ketogen

(kan ikke skifte til glykolyse, glykogenese, lipogenese)

Uden insulin

-> muskel og adipocytter optager ikke glucose

idet GLUT4 forbliver i celle-vesikler

(GLUcose Transporter isoform 4)

-> ukontrolleret hastighed af lipolyse

-> [fedtsyre]_{blod}

-> øget ketonstof-syntese i lever

Hvis ikke bruges så hurtigt som de dannes

-> diabetisk ketoacidose

pga ketonstof & H⁺

-> evt diabetisk koma

-> ketogenese kan ikke klare alt extra fedtsyre

-> resten esterificeres -> VLDL syntese ↑

-> hypertriacylglycerolæmi

Selv i sult-tilstand

[glucose]_{plasma} er højt (hyperglycæmi)

pga accelereret glukoneogenese

pga øget substrat-tilførsel

pga vævs-nedbrydning

Samlet

-> generel katabolsk tilstand

m. forhøjet substrat niveau i blod

-> endeligt død (medmindre insulin gives)

SE fig. 20.17c s. 888 DEVLIN

Noninsulin-afhængig diabetes mellitus (Type 2)

Insulin findes i blod (normal -> forøgede mængder)

Skyldes resistens mod insulin

Og utilstrækkelig β -celle insulin produktion til at overvinde resistensen

Evt pga resistin (fra adipocytter)

[insulin] \uparrow -> [insulin receptor] \downarrow

Fleste Type 2 patienter = overvægtige (og især midaldrende -> gamle mennesker)

Høj insulin-produktion (ikke så høj som ikke-syge overvægtige)

-> hyperglycæmi

pga dårlig glucose-optag af perifere væv (GLUT-4)

-> ketoacidose udvikles sjældent ved Type 2

-> ofte triacylglycerolæmi

SE fig.17b s. 887 DEVLIN

8. Hormoner

8.1 Steroidhormoner

8.1.1 Klassificere steroidhormonerne.

Der findes to hovedgrupperinger af steroidhormoner:

- Køns –og progestationelle hormoner
- Adrenale hormoner

Klassificeres ud fra antal C-atomer

C-27 secosteroid

1,25(OH)₂D₃

C-21 steroider

progesteron, kortisol, aldosteron

C-19 steroider

Androgener (fx testosteron, dehydropiandrosteron)

C-18 steroider

Østrogener (fx 17β-østradiol)

8.1.2 Angive navn, udgangsstof og dannelsessted for steroidhormonerne.

Se fysiologi kompendie (611 gamle numre)

Navn

- Progesteron
- 17β-østradiol
- Testosteron
- Dehydropiandrosteron
- Kortisol
- Aldosteron
- 1,25-dihydroxy cholecalciferol

Dannelsessted

- Binyrebarken
- Testis/ovariene
- Evt. placenta
- hud efter UV-bestråling/hydroxyleres i lever & nyre

8.1.3 Beskrive regulationen af steroidhormonsyntesen.

Aldosteron

Se fysiologi (526-529, 547 gamle numre)

Kortisol

Se fysiologi (613 gamle numre)

Østrogen

Se fysiologi (630 og 632 gamle numre)

Progesteron

Se fysiologi (631-632 gamle numre)

Vitamin D₃

Se fysiologi (576 gamle numre)

8.1.4 Beskrive monooxygenasers betydning i steroidhormonsyntesen.

Monooxygenaser

Ansvarlige for hydroxyleringer i reaktioner

nødvendige for dannelsen af steroid-førstadier til hormoner

SE EVT FYSIOLOGI (611 gamle numre)

Medlem af cytochrom P450-familien (alle i ER)

Bruger O₂ og NADPH/NADH til reaktionerne

8.1.5 Angive transportformen af steroidhormoner i blod.

Se fysiologi kompendie (560, 613 gamle numre)

- bundet til særlige transportproteiner

- Corticosteroid-binding globulin (CBG, også kaldet transcortin)

- Køns hormon-binding globulin (SHBG)

- Androgen-binding protein (ABP)

- Albumin

8.1.6 Redegøre for udskillelse af steroidhormoner.

Reduktion af steroidhormoner

især i leveren

-> Konjugeres med glukoronider / sulfat

-> secernerer i urin / galde (-> enterohepatisk kredsløb)

Se fysiologi (613 gamle numre)

8.1.7 Angive virkningen af glukokorticoider.

Se fysiologi kompendie (614 gamle numre)

8.2 Aminosyrederiverede hormoner

8.2.1 Angive dannelsessted for adrenalin og noradrenalin.

Noradrenalin: Sympatiske nerveender
Medulla adrenalis
Adrenalin: Medulla adrenalis

8.2.2 Genkende formlerne for noradrenalin og adrenalin.

Se fig. 21.10 i Devlin (4 udg.) side 920

- Indeholder også syntesen fra Phenylalanin -> tyrosin -> DOPA -> Dopamin -> noradrenalin -> Adrenalin.

- Kun for specielt interesserede

Se fysiologi kompendie (619)

8.2.3 Redegøre for virkningen af adrenalin på stofskiftet.

Se fysiologi kompendie (621)

8.2.4 Genkende formlerne for triiodothyronin og thyroxin.

Se fig. 21.13 i Devlin (4 udg.) side 922

8.2.5 Angive hovedtrækkene i syntese af thyreoideahormoner.

Se fysiologi kompendie (602)

8.2.6 Angive virkningen af thyreoideahormoner på basalstofskiftet.

Se fysiologi kompendie (606)

8.3. Peptidhormoner

8.3.1. Angive dannelsessted, principiel kemisk struktur, målorganer og vigtigste virkninger af insulin

Dannelsessted

β -celler i Langerhanske øer i Pancreas

Kemisk struktur

Peptidhormon

A & B-kæde (hhv 21 og 30 AA)

Forbundet af 2 disulfidbroer

Målorgan

Lever

Stimulation af glykogen synthase

Vha dephosphorylering

Inhibition af glykogen phosphorylase

Vha dephosphorylering

Massiv kulhydratindtagelse

-> stimulation af lipogenese

-> hæmning af glukoneogenese

Stimulation kolesterol- & VLDL syntese

Muskelvæv

Stimulation af glukose- og aminosyre optagelse

Stimulation af glykogen-syntese (mekanisme som i lever)

Fedtvæv

Stimulation af glukoseoptagelse

Syntese af triacylglycerol fra optagne fedtsyrer

Stimulation af lipoprotein lipase i kapillærendothel

-> optagelse af fedtsyrer

Hæmning af triacylglycerol-hydrolyse

Blods lavere konc. af fedtsyrer

-> øget anvendelse af glukose som energistof

Pancreas

Glukagon-sekretion hæmmes parakrint

Generelt

Stimulerer initiering af protein-translation og DNA-replikation

SE FYSIOLOGI NR. 565 & 566

8.3.2. Beskrive regulationen af insulinsekretionen

SE FYSIOLOGI 566

8.3.3. Redegøre for insulins virkning på stofskiftet

SE FYSIOLOGI 566

8.3.4. Angive dannelsessted, principiel kemisk struktur, målorganer og vigtigste virkning af glukagon

SE FYSIOLOGI 567

Via cAMP

8.3.5. Redegøre for glukagons virkning på stofskiftet

SE FYSIOLOGI 567

8.3.6. Angive dannelsessted, principiel kemisk struktur, og vigtigste virkning af somatostatin, gastrin, sekretin, cholecystokinin, parathyreideahormon og calcitonin

SE FYSIOLOGI 401 (4 første), 577,578,579 (2 sidste)

8.3.7. Angive navne og principiel kemisk struktur af frisættende faktorer der frigøres fra hypothalamus og af hypofysehormoner

SE FYSIOLOGI 584,585, 593, 596

9. Vævenes specielle biokemi

9.1. Lever

9.1.1. Redegøre for leverens rolle i energiomsætningen

"Uselvisk" organ

Afgiver energi-givende substanser til blod (når der er behov herfor)

Glukoneogenese

Eneste organ, der gør dette (ud over nyrerne)

Fx laktat -> glucose (fra anaerob forbrænding i muskel)

SE GLUKONEOGENESE

Fedtsyre syntese (-> blod via VLDL)

Hovedpart af organismen fedtsyre syntese forgår i lever

SE DENNE

Ketonstof syntese

SE DENNE

Nedbrydning

Fx af ethanol (= eneste organ, der kan dette)

SE DENNE

Højt glukose

-> deponering af glykogen

SE DETTE

9.1.2. Beskrive de reaktionstyper leveren bruger til afgiftninger (cytochrome P₄₅₀-systemet, glucuronsyre konjugering)

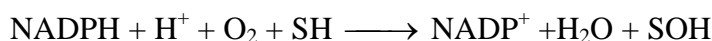
Kroppen tilføres konstant fremmede stoffer = xenobiotics. Disse skal

Neutraliseres og forberedes til konjugering

Udskilles

Cytochrome P₄₅₀-systemet

Generel reaktion:



, hvor S (substrat) kan være =

steroid, fedtsyre, farmaka,

andet kemikalie med alkan, alken, aromatisk ring,

heterocyklisk ring

Cytochrom P450-enzymet = monooxygenaser

(inkorporerer 1 O-atom fra O₂ i substrat)

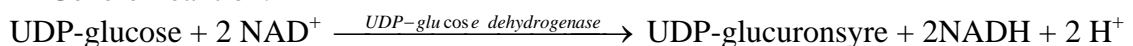
Funktion

Afgiftning

Hydroxylering etc etc etc etc

Glucuronsyre konjugering

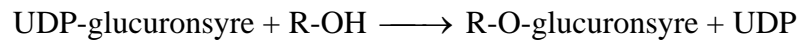
Generel reaktion:



Overskydende NADH reoxideres af mitochondrielle shuttles (se disse)

Herefter overføres det aktiverede glucuronsyre-molekyle

-> nonpolært, acceptor molekyle (fx bilirubin)



Vha. Glucuronyltransferase (se evt. fig. 24.13 s. 1073 DEVLIN)

Funktion

Gør stofferne mere vandopløselige

-> udskillelse

Afgiftning

9.2. Muskler

9.2.1. Redegøre for energistofskiftet i muskler i hvile og under arbejde

Hvile

Forbrug på 0,5 mmol ATP/min*kg muskel

(hjerne bruger fx 10mmol)

Alt arbejde foregår oxidativt (evt ikke i hvide muskelfibre....SE CELLEBIOLOGI)

Røde muskelfibre

Indeholder myoglobin

Fungerer som ilt-lager

Udnyttes under kontraktion

SE EVT FYSIOLOGI

Arbejde

SE 7.4.

5mM ATP

20mM CrP

9.3 Blod

9.3.1 Generelt

9.3.1.1 Redegøre for erythrocyttens stofskifte.

- Erythrocytten mangler kerne og mitochondrier
 - > kun anaerob forbrænding via glykolysen, med afsluttende dannelse af laktat
 - Laktat indgår i Cori cyklus og transporteres tilbage til leveren
 - I leveren omdannes laktat til glukose ved glukoneogenese
 - Erythrocytter danner stoffet 2,3-biphosphoglycerat som et produkt af glukolysen
 - Dette bruges på to måder:
 - Til at aktivere enzymet phosphoglycerat mutase (alle celler)
 - Virke som negativ allosterisk effektor på hæmoglobins binding af ilt.
 - I erythrocytter sker denne reaktion ved 15-25 % af den glukose der omdannes til laktat i erythrocytter.
$$1,3\text{-biphosphoglycerat} \xrightarrow{2,3\text{-BPG mutase}} 2,3\text{-biphosphoglycerat}$$
 - Erythrocytter benytter pentose phosphat pathwayen til at generere ribose-5-phosphat og herunder reduceringen af NADPH + H⁺.
 - NADPH bruges i erythrocytterne til at reducere glutathion-disulfid til glutathion.
 - > Glutathion bruges til at omdanne de giftige peroxider og hydrogenperoxid (H₂O₂) til ufarligt vand.
- Se evt. fig. 14.5 i Devlin side 602

9.3.1.2 Redegøre for betydningen af plasmaproteinerne albumin, α -antitrypsin, antithrombin III, haptoglobin, transferrin og γ -globulin.

Albumin

Medvirker til at:

- opretholder det osmotiske tryk (mest forekommende plasmaprotein)
- Transporterer:
 - Fedtsyrer
 - binder til et antal af bindingssites på albumin
 - > nogle med høj affinitet andre med lav
 - > Saturationen af albumin er langt fra maksimal
 - Bilirubin
 - Transporteres til leveren
 - Lipofile molekyler
 - Herunder steroidhormoner
 - Ca²⁺ og andre mineraler

α -Antitrypsin

Lille peptid i pancreas saften der neutraliserer trypsin dannet i de pancreatiske celler eller de pancreatiske udførselsge.

Antithrombin III

Se blodkoagulationen (9.3.3.2)

Haptoglobin

- Binder frit hæmoglobin
 - > dannelsen af et kompleks der er for stort til at kunne filtreres over glomerulusmembranen.
- Målingen af haptoglobin er en klinisk parameter ved hæmolytiske tilstande (intravaskulært)

Transferrin

- Har to noncooperative jern bindingssites.
 - Mange metaller binder til transferrin (højest affinitet for Fe^{3+})
 - Bindingen af Fe^{3+} er afhængig af koordineret binding af anion (fysiologiske tilstande er det carbonat (CO_3^-))
 - Assocationskonstanten for binding af frit Fe^{3+} er mellem 10^{19} og 10^{31} M^{-1}
 - Dvs. ved overskud af transferrin finde der intet frit Fe^{3+}

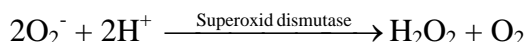
γ -globulin

- Dette er antistoffer der cirkulerer i blodet og er en del af immunsystemet
 - IgA, IgM, IgG, IgD og IgE

9.3.1.3 Angive årsagen til oxygens toxicitet samt beskrive de antioxyderende reaktioner, der katalyseres af superoxiddismutase, glutathionperoxidase og katalase.

Alle celler danner små mængder af frie radikaler (-OH), Superoxid (O_2^-) og hydrogenperoxid (H_2O_2)

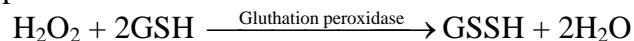
- Disse stoffer har følgende skadelige virkninger
 - Oxiderer funktionelt vigtige -SH grupper i proteiner
 - Superoxid (O_2^-) kan fremprovokere en kaskade af auto-oxidation i umættede fedt-acyl-grupper.
 - > auto-oxidation af lipider i nervecellernes membraner medfører kramper efter et stykke tid.
 - Superoxid omdannes til hydrogenperoxid katalyseret af enzymet superoxid dismutase.



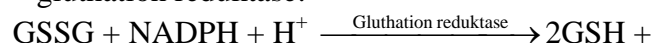
- Første skridt i de antioxyderende reaktioner.

-> Hydrogenperoxid kan omdannes på to måder, katalyseret af to forskellige enzymer.

- Gluthation peroxidase

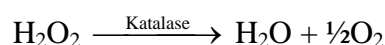


- Gluthation gendannes i reaktionen katalyseret af glutathion reductase:



NADP⁺

- Katalase



9.3.2. Hæm metabolisme

9.3.2.1. Genkende strukturen af hæm.

Se fig. 24.6 i Devlin side 1063

9.3.2.2. Angive udgangsstoffer for og regulation af hæmsyntese.

Udgangsstoffer:

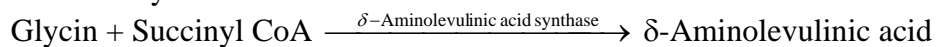
- Glycin
- Succinyl CoA

Regulation

- Enzymet der katalyserer det hastighedsbegrænsende trin er:

δ -Aminolevulinic acid (ALA) synthase

Dette katalyserer reaktionen:



- Inhiberes på to planer af Hæm (også hæmatin)
 - Syntesen af ALA synthase nedsættes
 - Aktiviteten af ALA synthase nedsættes
- Inhiberes af glukose (eller anden proksimal metabolit)
- Aktiveres af en bred vifte af forskellige stoffer
 - næsten 100 forskellige stoffer og metabolitter medfører aktivering af ALA synthase
 - Nogle steroidhormoner kan inducere forhøjet syntese af ALA.

9.3.2.3. Beskrive de vigtigste reaktioner i nedbrydningen af hæm til bilirubin samt genkende strukturen af bilirubin.

Strukturen af bilirubin

Se fig. 24.12 i Devlin side 1072

Nedbrydningen af Hæm

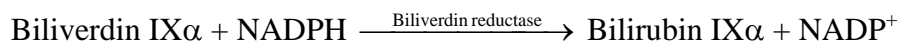
Se fig. 24.12 i Devlin side 1072

1. porphyrinringen i hæm åbnes og jernatomet fraspaltes



- Enzym: **Hæm oxygenase**

2. Biliverdin IX α reduceres til bilirubin IX α



- Enzym: **Biliverdin reductase**

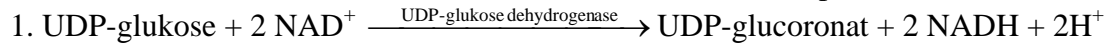
Farver:

Hæm:	Rødt
Biliverdin:	Grønt
Bilirubin:	Orange

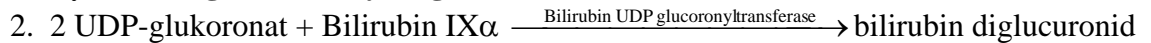
9.3.2.4. Redegøre for udskillelsen af bilirubin.

- Bilirubin er svagt opløseligt i vandige opløsninger
 - Binde til serum albumin under transporten i plasma (associationskonstant på $> 10^6 \text{ M}^{-1}$)
 - To bindingssites for bilirubin (et høj affinitets og et lav affinitets)
- > I leveren cleares blodet for bilirubin
 - Når bilirubin er inde i hepatocytterne sker følgende:
 - Propionyl sidekæden af bilirubin conjugeres til at danne bilirubin diglucuronid

Reaktionerne der bevirker dette er opstillet herunder:



-Enzym: **UDP-glukose dehydrogenase**



- Enzym: **Bilirubin UDP glucuronyltransferase**

Dette er den primære udskillelsesform af bilirubin i galde

- Dette er langsomt optageligt i tarmepithelet

-> glucuronid enhederne frigives i den terminale ileum og intestinum crassum

- bilirubinen reduceres til den farveløse urobilinogen

-> denne oxideres til det farvede produkt urobilin der udskilles i fæces.

Urobilinogen kan reabsorberes i den terminale ileum (lille fraktion)

- Denne optages normalt i leveren og udskilles igen.

(enterohepatisk kredsløb)

- Hvis urobilinogen optages i store mængder (bestemte sygdomsstadier)

-> her fungerer nyrerne som primært udskillelsessted

- Forstyrrelser i hæms nedbrydning kan resultere i gulsot

Eks.

- obstruktion af galdekanaler

- Hæmolyse i spædbørn

9.3.3 hæmoglobin

9.3.3.1 Funktion

9.3.3.1.1 Beskrive opbygningen af den prostetiske gruppe i hæmoglobin og bindingen af oxygen.

Den prostetiske gruppe:

Dette er hæg-gruppen (Fe-Protoporphyrin IX)

- Se fig. 9.31 i Devlin side 395

- Består af fire pyrrol ringe (grupperne der indeholder nitrogen)

- de fire nitrogen binder en $\text{Fe}^{2+/3+}$ alt efter om den er hhv. aktiveret eller inaktiveret.

- I den aktive form (Fe^{2+}) har jern 6 ligand bindinger

- De 4 er til nitrogenatomerne. (alle pyrrolgrupperne ligger i samme plan, derfor vil jernatomet have en tendens til at ligge i samme plan)

- Så danner den 1 binding til en proksimal histidin enhed.

Se fig. 9.32 i Devlin side 395

- Så har den 1 uoptaget binding der benyttes til ilt.

-> de sidste 2 bindinger ligger på en akse der står perpendikulært på planet pyrrolgrupperne danner.

9.3.3.1.2 Beskrive den principielle opbygning af hæmoglobin og sammenligne den med myoglobin.

Hæmoglobin

- Det er en tetramer

- består af to forskellige subunits (bidrager hver med 2 enheder)

- I den normale form i voksne mennesker (HbA_1) ses:

2 α -kæder

2 β -kæder

- Andre former dominerer i fostre

- Hver subunit i hæmoglobin indeholder en prostetisk gruppe (se 9.3.2.1.1)

-> kan samlet binde 4 oxygen atomer

Myoglobin

- Det er en monomer

- Består af et enkelt polypeptid (tertiære struktur minder om den man finder i de enkelte subunits af hæmoglobin)

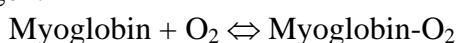
- Indeholder en enkelt hæg gruppe

-> kan kun binde 1 oxygen atom

9.3.3.1.3 Tegne oxygenbindingskurven for myoglobin og hæmoglobin.

Se fig. 9.35 i Devlin side 399

Myoglobins oxygenbindingskurve er en hyperpel på baggrund af den mætningskinetik der findes i bindingen.



Hæmoglobins oxygenbindingskurve er en sigmoid kurve på baggrund af den kooperativitet der ligger i hæmoglobin.

- Når først man får bundet 1 oxygen øges affiniteten for de næste 3

9.3.3.1.4 Beskrive den molekylære mekanisme bag oxygenbindingscooperativitet hos hæmoglobin.

- I deoxyhæmoglobin ses at jerndelen af hæmgruppen ligger en smule udenfor planet porphyrinringen danner.
 - 2 årsager:
 - Den elektroniske konfiguration af jernatomet (5 bindinger) har en lidt større radius end der er afstand fra centrum af porphyrinringen til hver af de pyrrole nitrogen atomer.
 - Den vigtigste årsag er:
 - Hvis jernatomet sidder i porphyringens plan
 - > proksimale histidin interagerer ufavorabelt med atomerne i porphyrin.
 - > derfor mere energisk favorabel konfiguration
- I oxyhæmoglobin vil bindingen af O₂ til jernatomet medføre en favorabel fri energi (i forbindelse med bindingen)
 - Denne overvinder de frastødende interaktioner mellem den proksimale histidin og porphyrinringen.
 - > Jernatomet flyttes ind i porphyrinringens plan og medfører derved en flytning af den proksimale histidin enhed.
 - > Konformationsændring i hele subunitet der igen medfører konformationsændringer i de andre 3 subunits.
 - > Højere affinitet for oxygen (ca. 150-300 gange større)
- Pga. ændringen i konformationen snakker man om to konformationelle stadier:
 - T konformationel stadie (T=tense)
 - pga. interaktionen mellem histidin og porphyrin (afstøder hinanden)
 - Dette er deoxyhæmoglobin
 - R konformationel stadie (R=relaxed)
 - pga. at den ufavorable interaktionen mellem histidin og porphyrin nu overvindes af bindingen ved ilt.
 - Dette er oxyhæmoglobin

9.3.3.1.5 Redegøre for Bohr effekten, herunder den molekylære baggrund.

Frigivelsen af protoner når T-konformationen skifter til R-konformationen kaldes for Bohr effekten.

- metaboliserende celler frigiver CO₂
- > dannelse af HCO₃⁻ og H⁺
 - Dette vil medføre en sænkning af pH i blodet
 - > Den høje H⁺ konc. i blodet vil medføre et skift fra oxy-Hb til deoxy-Hb
 - > medfører øget frigivelse af O₂ fra oxyhæmoglobin.
- I lungerne vil den høje pO₂ medføre en dissociation af H⁺ som følge af konformationsændringen fra T til R.

- > Protonerne dissocierer fordi sure sidegrupper i hæmoglobinet er mere sure i R end T konformationen.
- En af de vigtigste enheder ved protodissociation er His 146 imidazolium
 - > Denne er bundet til en carboxylat gruppe på Asp 94 (i T konformationen)
 - dette ionpar har en pKa på 7,7 (lidt højere end normalt for imidazolium gruppen)
 - Ved skiftet til R konformationen
 - Ionparret brydes
 - His 146 imidazolium får en mere normal pKa (7,3)
 - > dissociation af protoner ved blodets pH (7,4)
 - Denne mekanisme udgør ca. 50% af den dissocierede H⁺ i Bohr effekten
 - > De resterende 50% udgøres af lignende mekanismer.

9.3.3.1.6 Beskrive betydningen af 2,3-bisphosphoglycerat for oxygenbindingen.

Se fysiologi (293)

Se evt. 3.1.2 i dette kompendie

9.3.3.1.7 Angive betydning og funktion af forskellige hæmoglobiner.

Se fysiologi (294)

9.3.3.1.8 Redegøre for transporten af kuldioxid i blod, herunder betydning af kulsyreanhydrase, dannelse af karbaminoforbindelser og CO₂ transport.

Se fysiologi (299)

9.3.3.1.9 Beskrive methæmoglobinemia og redegøre for gendannelse af hæmoglobin ud fra methæmoglobin.

Methæmoglobinemia

- Dette er mangel på almindelig hæmoglobin
- Pga. omdannelsen af hæmoglobin til methæmoglobin
 - Methæmoglobin er hæmoglobin hvor Fe²⁺ er oxideret til Fe³⁺.
- > Methæmoglobin kan ikke binde O₂

Gendannelse af hæmoglobin fra methæmoglobin

- Dette sker ved en reduktionsreaktion
- Katalyseres af **Methæmoglobin reductase**
 - Sker under udnyttelse af NADH eller NADPH (**SLÅ OP**)

9.3.4. Koagulation

9.3.4.1. Redegøre for de principielt vigtigste trin i blodkoagulationen, herunder omdannelse af fibrinogen til fibrin, omdannelse af prothrombin til thrombin, extrinsic og intrinsic pathways samt betydning af vitamin K og blodplader

Hæmostase

Prokoagulation <-i balance->
(dannelse af koagel)

antikoagulation & fibrinolyse
(stop af koagel-dannelse) (opløsning af koagel)

SE FIG. 23.37 S. 1033 DEVLIN

Extrinsic pathway; initiering af koagulation

TF (=Tissue Factor; FIII = Faktor III)

Membran receptor (263 AA) (findes uden for karsystem)

Initierer prokoagulationsfasen

Aminosyre 1-219 (extracellulærsiden)

-> blottes efter skade på kar

Danner receptor for FVII

FVII binder kun ved tilstedeværelse af Ca^{2+}

-> indeholder(γ -carboxyglutamyl (Gla))

FVII aktiveres af thrombin (senere)

ved proteolytisk kløvning

-> FVIIa

lang $T_{1/2}$ i blod

ikke kat. aktiv alene

Resulterende (FVII- Ca^{2+} -TF)-kompleks (enten FVII eller FVIIa)

Første kompleks i extrinsic pathway

-> initierer koagel-dannelse

Ved initielt at aktivere FX (-> FXa)

Thrombin dannelse

FXa & FV -> kompleks (= prothrombinase)

-> katalyserer reaktionen: Prothrombin -> Thrombin

via proteolytisk kløvning

Kun en lille mængde thrombin dannes i initieringsfasen

Prothrombin indeholder 10 Gla-enheder (til Ca^{2+} binding)

Øger binding til membran + FXa-FV-kompleks

Thrombin katalyserer aktivering af

-> FV (-> FVa)

-> FVII (-> FVIIa)

-> FVIII (-> FVIIIa)

-> FXIII (-> FXIIIa)

-> fibrin (dannes fra fibrinogen)

Reaktioner indtil nu

Initierer koagulationen

-> Danner fibrin for langsomt til at danne effektivt koagel

Intrinsic pathway

Skade på endothel -> blotlægger også anioniske membranoverflader

FXII (proteinase zymogen)

-> binder direkte til nogle af disse anioniske overflader

- Katalytisk aktivitet øges 10^4 - 10^5 (via konf. ændring)
- Prekallikrein og FXI (zymogener)
Cirkulerer hver for sig i blod bundet til HMWK (non-kovalent)
(HMWK = High Molecular Weight Kininogen)
som hhv. Prekallikrein-HMWK & FXI-HMWK
-> bindes til anioniske overflader via HMWK
-> dermed tæt på FXII
- FXII ("aktiveret" form)
Aktiverer prekallikrein -> kallikrein (trin 1)
- Kallikrein
Aktiverer FXII -> FXIIa (trin 1)
- FXIIa
Aktiverer FXI -> FXIa (trin 2)
- FXIa
Aktiverer FIX (Xmas factor) -> FIXa (trin 3)
- FIXa
Aktiverer FX -> FXa – HVIS **FVIIIa** er tilstede (via kompleks)(trin 4)
-> herfra det samme som extrinsic

Amplifikation

- Hvert ovenstående trin i intrinsic pathway (4)
-> amplificerer signalet 100 (enzym -> aktiverer 100 enzymer)
-> amplifikationsfaktor på 10^6

- Flere feedback loops accelerer dannelsen af blødt fibrin-koagel
Fibrin danner spontant blødt clot

Dannelsen af hårdt koagel

- FXIIIa (aktiveret af thrombin)
Transglutaminase
-> danner hårdt koagel
Katalyserer dannelsen af tværbroer mellem fibrin monomerer

Betydningen af Gla i forskellige faktorer

- Dannes ved posttranslational modifikation af mange proteiner involveret i koagulation
Gla (γ -carboxyglutamyl) = glimrende chelatorer for Ca^{2+} -ioner
 Ca^{2+} i koagulation
Binder til Gla -> konformationelle ændringer
-> faciliterer interaktion med membran-rec.
Øger katalytisk aktivitet (via andre bindingsites end Gla)

Betydningen af vitamin K

- Modifikation af prothrombin, protein C, protein S, protein Z, FVII, FIX, FX
-> for at danne Gla-enheder
Dannes under syntesen af protein
Af Carboxylase
Luminale side af rER
Vitamin K = essentiel cofaktor

Vitamin K

- $K(H_2)$ -> oxideres til $K(O)$ i løbet af \uparrow reaktion

K(H₂) = reduceret form (dihydroquinon form)
K(O) = epoxid form
-> konverteres tilbage til reduceret form

Blodplader

Klumpes sammen ved skade-stedet
Via thrombin-receptor (på endothel celler)
Blotlægges ved skader
-> aktiveres af α -thrombin (aktive thrombin)
Sammenklumpning af blodplader -> fysisk prop
Frigivelse af kemikalier (efter morfologisk ændring)
ADP (og thromboxan A₂)
Autokatalytisk virkning på blodplade-aggregation
Serotonin
Vasokonstriktion (mindsker blood-flow til område)
Nogle typer phospholipider,
Proteiner (hjælper i koagulation og vævs-reparation)
Von Willebrand's faktor (vWF)
Frigives, koncentrerer i skadet område
-> danner link mellem receptor og blodplader
(og carrier for FVIII i blod)
Blodplade FIV (heparin-bindende protein)
Forhindrer tidlig dannelse af
heparin-antithrombinIII komplekser
Tiltrækker neutrofile granulocytter & monocytter
Anti-inflammatorisk
FV & FXIII
Intakt epithel
Initierer ikke normalt blodplade-samling
Ingen blotlagt receptor / faktorer
Secernerer Prostacyclin (PGI₂)
Inhibitor af blodplade-samling

9.3.4.2. Redegøre for hæmning af blodkoagulationen

Antikoagulations fasen generelt

Inhibition af proteinaser begynder næsten samme tid som koagulation
Initielt er dannelsen af inhibitoriske komplekser langsom
Pga enzym-konc = lav
Som aktivering af enzymer \uparrow
-> øget / mere fremtrædende inhibition
-> inden de endeligt stopper koagulation

Proteinase-inhibitor komplekser
Dissocierer ikke let
Fjernes intakte fra blodet (via leveren)

Inhibition af extrinsic pathway

Tissue factor pathway inhibitor (TFPI; lipoprotein-associated coagulation inhibitor)

Indeholder 3 tandem-domæner

Hvert domæne = funktionel homolog protease inhibitor

Inhiberer extrinsic pathway via interaktion m. TF-FVIIa-Ca²⁺-FXa-kompleks

Domæne 1

Binder til FXa

Domæne 2

Binder til FVIIa

KUN hvis FXa er tilstede

Virkningsmåde

Inhiberer proteinkompleks (og aktivitet heraf)

TFPI-Xa-kompleks medierer internalisering af FVIIa

Via endocytose (afhængig af Domæne 3)

-> nedbrydes / -> overflade igen

Andre proteinase inhibitorer i blodet

Fleste = medlemmer af serin proteinase inhibitor-familien af proteiner

(= serpin)

Interagerer også med koagulation

Antithrombin III (del af serpin-familien) (=AT3)

Inhiberer adskillige serin proteinaser (fra koagulationssystemet)

Mest specifikt thrombin og FXa

Forskellige mekanismer, dog heparin involveret

Kan inhibere uden heparin

Heparin

Strækt sulfateret oligosaccharid (GAG)

Blanding af oligosaccharider af forskellige størrelser

Øger faktoren af inhibition af

Thrombin - ca. 9000 gange

FXa - ca. 17.000 gange

Inhibition af thrombin

Via kompleks af AT3, heparin, thrombin

Heparin interaktion = størrelsesafhængig

Skal være min. 18 saccharid

Inhibition af FXa

AT3 danner kompleks med spec. 5-saccharid form af heparin

Dette kan inhibere FXa (via kompleks-dannelse)

Protein Z

Glykoprotein i blod

Indeholder Gla-enheder

-> kan interagere med membran (ved tilstedeværelse af Ca²⁺)

-> danner kompleks med andet plasma protein

= protein Z-dependent protease inhibitor

--> inhiberer sammen FXa (via kompleks...)

Inaktivtion af FVa & FVIIIa

Protein C

Indeholder Gla-enheder

Aktiveres i membran-bundet kompleks af thrombin+Ca²⁺= thrombomodulin

Sammen med protein S (indeholder også Gla)

- > inaktiverer FVa og FVIIIa
 - (-> inhiberer koagulation)
 - via kløvning af peptid-bindinger (ved Arg)
 - > FV_{inh} & FVIII_{inh}

Protein C Inhibitor

- Findes i plasma, blodplader og megakaryocytter
- Frigives ved stimulation med ADP, adrenalin, thrombin etc
- Inhibition via overflade-binding

Thrombin

Prokoagulation

- Som beskrevet ↑

Antikoagulation

- Bundet i thrombin-thrombomodulin-Ca²⁺-kompleks
- > Mindsket specificitet for fibrinogen
- > Øget specificitet for protein C

9.3.4.3. Redegøre for mekanismen for lyse af blodkoagulat

Fibrinolyse-fasen

Plasminogen

- Høj affinitet for fibrin-koagler
- > danner komplekser med fibrin på mange forskellige steder

Tissue plasminogen activator (TPA)

- Adskillige funktionelle domæner
- Serin protease aktivitet

- Spalter plasminogen -> plasmin
- > lyse af blodkoagulat

Aktivitet reguleres af protein inhibitors

- Plasminogen activator-inhibitor type 1 & type 2
- 2 vigtigste (4 kendes)
- frigøres fra endothel (v. tilstedeværelse af fibrin)

10. Fordøjelse og absorption

10.1. Beskrive de forskellige fordøjelsesorganer og deres relative betydning

Del	Enzym / syntese	Betydning
Mund (Spytkirtler)	α -amylase	Endoglykosidase. Kløver stivelse. Begrænset betydning.
	Syre-stabil lipase	Triacylglycerol-lipase. Begrænset betydning.
Ventrikel	Pepsiner	Endopepsidaser.
	Intrinsic factor	Beskytter B ₁₂ mod destruktion.
Duodenum/pancreas	Trypsin, chymotrypsin, elastase	Endopepsidaser.
	Carboxypepsidaser	Exopepsidaser til mindre peptider.
	α -amylase	Endoglykosidase. Kløver stivelse og glykogen.
	Lipase (med co-lipase), fosfolipase A ₂ , kolesterol esterase	Kløver triacylglyceroler og kolesterol.
	RNase, DNase	Nukleinsyrer.
Hepar	Dannelse af galdesyrrer	Micel-dannelse
Galdeblæren	Opbevarelse og konc. af galdesyrrer	
Tyndtarmen	Pepsidaser	Mindre peptider.
	Oligo- og mono-saccharid glucosidaser	Mindre saccharid-enheder.
	Basisk fosfatase	Fosfat-syre estre.
	Fosfolipaser	Fosfolipider.
	Polynukleotidaser, nukleosidaser Samlet funktion:::	Poly-nukleotider, nukleosider. Endelig fordøjelse af mad Absorption af næringsstoffer Absorption af elektrolytter
Tyktarmen	Samlet funktion	Absorption af elektrolytter (vand)

Fordøjelse af mad

Spytkirtler & ventrikel

Non-essentiell

Kan kompenseres af pancreas & tyndtarm

Vigtig som reservoir; opblanding

Fordøjelse af protein & lipid

-> stimulation af pancreas & galdeblære output

Pancreas & tyndtarm

Essentielle for fordøjelse og absorption af alle basale næringsstoffer

Stort overskud af virkning (virker Ok ved 1/10)

Galdeblære

Vigtig for effektiv lipid-absorption

10.2. Redegøre for fordøjelsen af proteiner, herunder deltagende enzymer og disses aktivering, principielle specificitet, dannelsessted samt funktionel lokalisering

SE FYSIOLOGI NR. 456,457,458 (gamle nr.)

Peptidaser

Endopeptidaser

Angriber indre peptid-bindinger

-> frigiver store peptid-fragmenter

Exopeptidaser

Kløver 1 aminosyre af gange

C-terminal del (= Carboxypeptidaser)

N-terminal del (= Aminopeptidaser)

Dipeptidaser

10.3. Redegøre for absorption af proteinernes fordøjelsesprodukter, herunder antallet af transportsystemer og disses specificitet

SE 10.2.

10.4. Redegøre for fordøjelsen af stivelse, laktose, sukrose og cellulose, herunder deltagende enzymer og disses egenskaber, dannelsessted samt funktionel lokalisation

SE FYSIOLOGI NR. 452,453,454 (gamle nr.)

10.5. Redegøre for absorptionen af monosaccharider i tarmen

SE 10.4.

10.6. Beskrive hovedtrækkene i fordøjelse og absorption af lipider, herunder betydningen af fedtsyrenes kædelængde og dannelse af chylomikroner

SE FYSIOLOGI NR. 460, 461, 462 (gamle nr.)

10.7. Redegøre for forekomst og betydning af forskellige lipaser i den intestinale fordøjelse

SE 10.6.

10.8. Beskrive hovedtrækkene i omsætningen af galde, herunder konjugering til glycin og taurin samt enterohepatisk kredsløb

SE FYSIOLOGI NR. 440, 441 (gamle nr.)

SE 4.7.5.

11. Ernæring

11.1 Energi

11.1.1 Definere basalstofskifte.

Se fysiologi (381)

11.1.2 Angive omtrentligt energibehov for voksne mænd og kvinder.

Dagligt energibehov for mænd (75 kg): 12600 kJoule (3000 kcal)

Dagligt energibehov for kvinder (55 kg): 9200 kJoule (2200 kcal)

Faktorer der spiller ind på energibehovet:

- Folk med hårdt fysisk arbejde
- Graviditet/amning for kvinder
- Børn i voksenalderen (puberteten)

11.1.3 Angive energiindholdet i kulhydrater, protein og fedt.

Kulhydrater: 17 kJ (ca. 4 kcal)

Protein: 17 kJ (ca. 4 kcal)

Fedt: 38 kJ (ca. 9 kcal)

Alkohol (ethanol): 30 kJ (ca. 7 kcal)

11.1.4 Angive betydningen af aminosyrer i kosten.

Har betydning for:

- Overskud bruges som energi i metabolismen
 - Glukogene omdannes til glukose
 - Ketogene omdannes til fedtsyrer og keton stoffer
 - > Begge omdannes i sidste ende til triacylglycerol i fedtvævet
 - Hvis fedt og kulhydrat niveauet er adækvat

- Protein byggesten
- Forsyningskilde af Nitrogen generelt

Essentielle aminosyrer

- hvis bare en af disse mangler vil man se en obstruktion af protein syntesen.
 - Kroppen kan ikke selv syntetisere de essentielle aminosyrer

11.1.5 Definere nitrogenbalance samt redegøre for nitrogenbalancen ved forskellige fysiologiske tilstande.

Nitrogen balancen er forholdet mellem optagelsen af nitrogen og afgivelsen af nitrogen.

- En normal voksen vil have en nitrogen balance i ligevægt

Se fig. 26.1 i Devlin side 1120

Positiv nitrogenbalance

- Her vil man se en opbygning af kroppens protein lagre
 - F.eks.
 - Vækst hos børn
 - Graviditet
 - Laktation (amning)
 - Restitution efter sygdom

Se fig. 26.1 i Devlin side 1120a

Negativ nitrogenbalance

- Her vil man se en nedbrydning af kroppens protein lagre
- F.eks.
 - Metabolisk stress (skader på kroppen etc.)
 - Inadækvat indtagelse af protein gennem kosten.
 - Mangel på essentiel aminosyre

Se fig. 26.1 i Devlin side 1120 (b,c,d)

11.1.6 Definere biologisk værdi samt redegøre for de faktorer der påvirker denne.

Biologisk værdi er den retinerede værdi af nitrogen divideret med den absorberede mængde af nitrogen.

$$BV = \frac{\text{Den retinerede mængde af N}}{\text{Absorberet N}}$$

SLÅ OP

11.1.7 Redegøre for aminosyrekomplementering af kosten.

- I de fleste animalske proteiner findes alle essentielle aminosyrer
 - Derfor vil man ikke behøve komplementering ved indtagelse af disse
 - Plante proteiner mangler derimod ofte en eller flere essentielle aminosyrer
 - I nogle tilfælde er de samtidig sværere at fordøje
 - For at løse dette problem hos vegetarianer kan planering af deres diæt løse problemet.
 - Man komplementerer to plante proteiner med hinanden så man får alle de essentielle aminosyrer.
- F.eks.
- Majs mangler lysin
 - Bælgfrugter mangler methionin, men er rige på lysin.
 - > Hvis de indtages sammen vil man få en komplementeret kost, indeholdende alle de essentielle aminosyrer.

11.1.8 Beskrive protein-energi underernæring.

Protein-energi underernæring

inddeles som regel i to grupper (selvom symptomerne som regel varierer)

- Marasmus
 - Defineres som mangelfuld optag af både protein og energi
 - > Her vil man se en generel obstruktion af protein syntesen.
 - som regel tynde individer med løsthængende hud.
 - Hos børn vil man se ved forlænget underernæring at de er sat tilbage både fysisk og mentalt.
 - Har svært ved at bekæmpe infektioner

(mangel på T-lymfocytter)

- Kwashiorkor
 - Defineres som mangelfuldt optag af protein, men adækvat optag af energi.
 - > Obstruktion af protein syntesen
 - Herunder syntesen af serum albumin
 - > ødem pga. den manglende faktor i osmolaliteten i blodet. (væske træder ud i interstitset.)
 - Andre symptomer er f.eks.
 - Diarré
 - Dermatitis
 - Nedsat vækst

11.1.9 Angive betydningen af kulhydrat i kosten.

Har betydning for:

- Primært energiproduktionen
- Oplagring af energi
 - Ved overskud af kulhydrater omdannes de til glykogen og triacylglycerol.

11.1.10 Angive forskellige eksempler på kulhydrat intolerancer.

Diabetes mellitus

- Unormal lav produktion af insulin
- Eller mangel på insulin receptorer i cellerne
- > intolerance for glukose og kulhydrater der omdannes til glukose

Se fysiologi 455 gamle numre

11.1.11 Angive betydningen af lipider i kosten.

Har betydning for:

- Mange væv udnytter direkte lipider som energikilde
- Oplagring af energi
 - Overskud oplagres som triacylglycerol

11.1.12 Angive den essentielle fedtsyre og dens betydning.

Der findes to essentielle fedtsyrer som kroppen ikke selv kan syntetisere

- Linol –og linolensyre
 - Disse er nødvendige for opretholdelsen af membranernes integritet og dannelsen af prostaglandiner
 - Dannelse af prostaglandiner sker ved en indledende dannelse af arachidonsyre.

Jvf. evt. 4.1.7

11.1.13 Angive den fysiologiske betydning af fibre i kosten.

Dette er de fødestoffer der ikke kan nedbrydes af menneskelige fordøjelses enzymer

- Nogle fibre bliver dog nedbrudt af intestinale bakterier
- Der findes mange forskellige typer af fibre
- De har hver deres kemiske og fysiske egenskaber

- De har forskellige effekter på den menneskelige metabolisme
Primært fungerer de som osmotisk aktive stoffer der dermed trækker vand ud i tarmen.

-> binder vand i tarmen

-> Mere lind afføring.

For en mere dybdegående forklaring af betydningen af de enkelte fibre se evt. tabel 26.1 i Devlin side 1127.

11.1.14 Redegøre for principperne for sammensætning af en fuldgyldig kost.

De ideale mål for sammensætningen af kosten er en god blanding af fedt, protein og kulhydrat.

- Selvfølgelig skal fibre også indgå

Se fig. 26.2 i Devlin side 1131

- Fedt: 30%

Herunder:

- 10% mættede

- 10% monumættede

- 10% polyumættede

- Protein 12 %

- Kulhydrater 58 %

Herunder:

- 48% komplekse kulhydrater og naturligt forekommende
sukre.

- 10% raffinerede og processerede sukre

- Fibre

Her er det vigtigt at få en bred vifte af fibre på baggrund af deres forskellige egenskaber.

Jvf. evt. 11.1.13

- Gerne op mod 25-30g om dagen

11.2. Vitaminer

11.2.1. Generelt

11.2.1.1. Definere vitaminer

Definition

Organiske, relativt lavmolekylære forbindelser, der er essentielle for bevaring af biologiske funktioner (omend i forsvindende små mængder)

Indgår typisk i coenzym / virker som signalstoffer

11.2.1.2. Klassificere vitaminer

Klassifikation

Fedtopløselige vitaminer

A-D-E-K

Deponeres i kroppen; lang halveringstider

Vandopløselige vitaminer

Findes også store lagre for flere af dem

Vitamin	Kilder	Biokemi	Klinik
A (retinol)	Præ-formeret: Lever, æggeblomme, mælkeprodukter Carotenoider: Mørkegrønne- og gule grøntsager	β -caroten (antioxidant) ↓ <i>aktive vitamin A'er</i> : retinol (coenzym v. sukkertransp.) → retinyl (glycoprotein syntese) ↓ retinal (synspigment) ↓ retinoat (anabolsk steroidhormon)	Ved mangel: Natteblindhed, 'stiv' hud (hyperkeratose), for- styrrelser i jern-metabolisme = anæmi, keratinisering af cornea (xerophthalmia) -> infektion -> blødning -> blindhed Toxicitet (fx. efter indtagelse af isbjørne-lever): Knoglesmerter, forstørret milt og lever, kvalme, diarré.
D (chole- calci- ferol)	Saltvandsfisk, lever, æggeblomme,	D ₃ ↓ lever 25-OH-D nyre → 24,25-(OH) ₂ -D (inaktivt) (lavt PTH) ↓ (højt PTH) 1,25-(OH)₂-D	Ved mangel (fx fedtmalabsorption): Rakitis, knogleblødhed Toxicitet: Hypercalcæmi, hypercalciuri -> evt nyresten
E (toco- pherol)	Hvede, gryn, æg	α -tocopherol = mest potent form Antioxidant, særligt betydnings- fuld i membraner grundet fedt- opløseligheden. Reagerer med O ₂ + frie radikaler Forhindrer oxidation af LDL (dermed atherosclerose) Indirekte effekter: Stabiliserer coenzym-Q. Øger hæm-syntese.	

K	Grønne grøntsager (K ₁) Syntese af int. Bakt. (K ₂)	Kræves til koagulationfaktorer Til prothrombin (SE 9.3.3.1) Vigtig for osteocalcin (knogle dannelse)	Ved mangel: hurtigt blå mærker, øget koagulationstid, evt faktor i osteoporose
---	--	--	---

Vitamin	Kilder	Biokemi	Klinik
B ₁ (thiamin)	Gær-produkter, svinekød, korn	Thiamin difosfat (TPP) er coenzym i reaktioner, hvor hydroxyalkylenheder (-CHOH-CH ₃) overføres. Vigtig i enzym-komplekserne pyruvat dehydrogenase og α-ketoglutarat dehydrogenase; også vigtig for pentose-P-pathway's transketolase. SE FIG 27.8. s. 1149 DEVLIN	Tidligere symptomer: Apetittab, forstoppelse, kvalme, depression, perifer neuropati, irritabilitet, træthed Ved moderat alvorlig mangel: Wernicke-Korsakoff's syndrom (neurologisk: forvirring, ataxi, ophthalmoplegi*, ses i DK mest hos alkoholikere). Alvorlig mangel: <i>beriberi</i> (neurologisk; muskelsvaghed/atrofi, inkl. myocardiet)
B ₂ (riboflavin)	Mælk, æg, kød, morgenmadsprod.	Indbygges i FMN og FAD, som er prostetiske grupper i redox-enzymmer (flavoproteiner)	
Niacin **	Findes som <i>nicotinat</i> eller <i>nicotinamid</i> i kød, bælgfrugter (Kan i begrænset omfang syntetiseres fra tryptofan)	Bruges ved syntese af coenzym NAD(P) ⁺ , som bruges i redox-reaktioner	Ved udtalt mangel (fx ældre, alkoholikere): Pellegra (d ermatitis, d iarré, d emens), depression
B ₆ (pyridoxin)	Kød, grøntsager og korn-produkter, æggeblommer	Pyridoxinerne konverteres til pyridoxal fosfat (se 5.1.2), som er coenzym ved aminotransferase-reaktioner; nødvendig for syntese og katabolisme af AA	
Pantothensyre **	Findes vidt omkring i naturlige prod.	Funktionel gruppe i CoA og del af acyl-carrier protein- (ACP-) delen af fedtsyre syntase. -> nødvendig for metabolisme af fedt, protein og kulhydrat via TCA-cyklus. Syntese af fedtsyre & kolesterol	
Biotin (H)	Chokolade, nødder, æg. syntese af tarmbakterier	Prostetisk gruppe i enzymer involverede i ATP-afhængige carboxylerings-reaktioner (fx. pyruvat-, acetyl-CoA- og	

		propionyl-CoA-carboxylase)	
Folsyre **	Friske grønne grøntsager, lever	Reduceres til H ₄ folat. Findes primært som polyglutamat-derivater i cellen (opbevares i leveren) Bruges i syntese af cholin, serin, glycin, puriner og dTMP Med B12 og pyridoxal phosphat: Nødvendige for omdannelse af homocystein -> methionin	Mangel: (fx forb. Med P-pille indtag, fx øget forbrug ved graviditet -> evt neuralrørsdefekter) Største effekt via inhibition af DNA syntese (nedsat purin & dTMP) I middel-svære tilfælde ses megaloblastisk anæmi som følge af forstyrrelser i erythropoesen. Sulfonamid-antibiotika hæmmer bakteriers folat-syntese; medicinen påvirker ikke human metabolisme
B ₁₂ (cobalamin)	Kød, lever, mælk, æg, mange animalske prod. NB: Ikke i vegetariske produkter	Aktivt B ₁₂ er 5-deoxyadenosylcobalamin, der er en kompliceret tetrapyrrol-ringstruktur hvori cobalt er koordineret.	Ved mangel: Perciniøs anæmi og neurologisk henfald. Ses sjældent, da der i leveren er et lager tilstrækkeligt til flere år.
C (α-ketogulonolactone, L-ascorbinsyre)	Frugter, grøntsager	Ascorbat medvirker som reaktiv faktor i hydroxyleringsreaktioner, herunder hydroxyleringer i procollagen (prolin, lysin). Faciliterer jern-absorption (Fe ³⁺ ->Fe ²⁺). Antioxidant. Beskytter vit.A,E, nogle B fra oxidering.	Ved mangel : Skørbug: osteoporose (pga manglende kollagen-dannelse), dårligere sårheling, blødninger, forstyrrelser i immunsystemet. Bivirkninger ved overdosering : evt Udfældning af dets nedbrydningsprodukt – oxalat – som nyresten.

*) ophthalmoplegi = mangel på øjenkoordination

***) Henregnes i nogle optegnelser til B₂-familien

11.2.2. Vitamin A

11.2.2.1. Angive kilder til vitamin A i kosten

Se skema

11.2.2.2. Redegøre for omdannelsen af β-caroten til vitamin A

SE FIG 27.1 & 27.2. S. 1140 DEVLIN

β-caroten

langstrakt carotenoid

Kløves på midten

-> 2 retinol

reaktion involverer β-caroten dioxygenase og retinal reduktase

Retinol

-> kan herefter omdannes til andre former af vitamin A

fx -> retinal (oxidering)

Vitamin A

6-leddet ring
relativt lang isopren-kæde

11.2.2.3. Beskrive betydningen af vitamin A, rhodopsin og transducin i synsprocessen
SE FYSIOLOGI NR. 33

11.2.2.4. Beskrive symptomerne ved mangel på vitamin A
Se skema

11.2.2.5. Angive at vitamin A er toksisk ved overdosering
Se skema

11.2.3. Vitamin D

11.2.3.1. Beskrive dannelsen af cholecalciferol i huden
Cholecalciferol (D₃)

Dannes i hud ved UV-bestråling ud fra 7-dehydrocholesterol

11.2.3.2. Angive kilder til vitamin D i kosten
Se skema

11.2.3.3. Redegøre for vitamin D's rolle i calciumhomeostasen
SE FYSIOLOGI NR. 576 (evt 580, 581) (gamle nr.)

11.2.3.4. Beskrive symptomerne ved mangel på vitamin D
Se skema

11.2.3.5. Beskrive symptomerne ved overdosering af vitamin D
Se skema

11.2.4. Vitamin E

11.2.4.1. Angive kilder til vitamin E i kosten
Se skema

11.2.4.2. Angive den biokemiske virkning af vitamin E
Se skema

11.2.5. Vitamin K

11.2.5.1. Angive kilder til vitamin K i kosten
Se skema

11.2.5.2. Angive den biokemiske virkning af vitamin K
Se skema

11.2.5.3. Beskrive symptomerne ved mangel på vitamin K

Se skema

11.2.6. Thiamin (vitamin B₁)

11.2.6.1. Angive kilder til thiamin i kosten

Se skema

11.2.6.2. Angive den biokemiske virkning af thiamin

Se skema

11.2.6.3. Beskrive symptomerne ved mangel på thiamin

Se skema

11.2.7. Riboflavin (vitamin B₂)

11.2.7.1. Angive kilder til riboflavin i kosten

Se skema

11.2.7.2. Angive den biokemiske virkning af riboflavin

Se skema

11.2.8. Niacin

11.2.8.1. Angive kilder til niacin i kosten

Se skema

11.2.8.2. Angive udgangsstoffet for syntese af niacin i organismen

Se skema

11.2.8.3. Angive den biokemiske virkning af niacin

Se skema

11.2.8.4. Beskrive symptomerne ved mangel på niacin

Se skema

11.2.9. Pyridoxin (vitamin B₆)

11.2.9.1. Angive kilder til vitamin B₆ i kosten

Se skema

11.2.9.2. Angive den biokemiske virkning af pyridoxin

Se skema

11.2.10. Pantothenesyre

11.2.10.1. Angive kilder til pantothenesyre i kosten

Se skema

11.2.10.2. Angive den biokemiske virkning af pantothersyre

Se skema

11.2.11. Biotin

11.2.11.1. Angive kilder til biotin i kosten

Se skema

11.2.11.2. Angive den biokemiske virkning af biotin

Se skema

11.2.12. Folsyre

11.2.12.1. Angive kilder til folsyre i kosten

Se skema

11.2.12.2. Angive den biokemiske virkning af folsyre

Se skema

11.2.12.3. Beskrive symptomerne ved mangel på folsyre

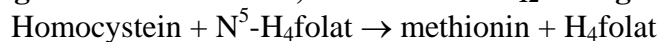
Se skema

11.2.13. Vitamin B₁₂

11.2.13.1. Angive kilder til vitamin B₁₂ i kosten

Se skema

11.2.13.2. Angive de to reaktioner, hvor vitamin B₁₂ deltager som coenzym

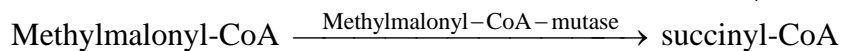


eneste vej for N⁵-H₄folat -> H₄folat

Bruges til purin, dTMP biosyntese

Ophobning af N⁵-methyl-H₄folat

-> celle kan ikke konvertere H₄folat -> polyglutamineret form



Nøgle-reaktion i katabolisme af nogle forgrenede AA's

11.2.13.3. Redegøre for optagelsen af vitamin B₁₂ fra tarmen

SE FYSIOLOGI NR. 470 (gamle nr.)

11.2.13.4. Beskrive symptomerne ved mangel på vitamin B₁₂

Se skema

11.2.13.5. Redegøre for den biokemiske forklaring på pernicios anæmi

Pernicios anæmi (megaloblastisk anæmi)

SE REAKTION 1 ↑

Evt Autoimmun sygdom: dannes antistoffer mod intrinsic factor

-> forhindrer B₁₂-optagelsen

Neurologiske udfald

Methylmalonyl CoA

Kompetitiv inhibitor af malonyl CoA i fedtsyre syntese

-> degeneration af myelinskede pga ophobning af ↑

Kan erstatte malonyl CoA i fedtsyre syntese

-> forgrene AA's

-> kan ødelægge membran-struktur

11.2.14. Vitamin C (Ascorbinsyre)

11.2.14.1. Angive kilder til vitamin C i kosten

Se skema

11.2.14.2. Angive den biokemiske virkning af vitamin C

Se skema

11.2.14.3. Beskrive symptomerne ved mangel på vitamin C

Se skema

11.2.14.4. Beskrive symptomerne ved overdosering af vitamin C

Se skema

11.3 Uorganiske bestanddele

11.3.1 Generelt

11.3.1.1 Angive kostens essentielle uorganiske bestanddele.

Organismen skal tilføres en række uorganiske substanser, den ikke kan syntetisere. Disse er:

- Jern
- Zink
- Kobber
- Mangan
- Selen
- Chrom
- Iod
- Kobolt
- Molybdæn
- Tin
- Vanadium
- Fluor

11.3.1.2 Angive forekomst og betydning af natrium, kalium og chlorid i organismen.

Natrium, kalium og chlorid forekommer både intra –og ekstracellulært i alle celler i kroppen.

Har betydning for:

- Opretholdelse af membranpotentialer
 - I excitatoriske celler (muskler, nerver etc.)
 - Danner aktionspotentialer. (primært natrium og kalium)
- Se evt. fysiologi 477 gamle numre

Mi- ne- ral	Kilder	Forekomst og betydning	Klinik
Ca ²⁺	Mælke- produkter	Kroppens mest udbredte mineral (> 1 kg). 99% befinder sig i knoglerne. Plasma-konc. (2,3 mM) styres af PTH og D-vitamin - Konc. påvirker dannelsen af D ₃ vitamin -> lav konc. stimulerer dannelsen Er nødvendig for mange enzymers virkning Nødvendig for muskelkontraktion og neuromukulær irritabilitet	Mangel på Ca ²⁺ har symptomer næsten magen dem man ser ved D ₃ vitamin mangel (jvf. denne) Ved høje koncentrationer kan der optræde muskelkramper Inadækvat optagelse af Ca ²⁺ kan medføre forhøjet blodtryk (dette er en hypotese ikke definitivt afgjort)
P	Kød, mælk, grønt-sager	Forekommer i utallige stoffer i cellerne; stort lager i knogler. Betydning i knogle-formation, energi-metabolisme, nukleinsyremetabolisme, m.m. Allosterisk regulerende (fosforyleringer)	
S	Methio- nin, cys-	Samlet mængde 200g. Vigtig i redox-proteiner. Funktionel i lipid- og kulhydrat	

	tein	metabolisme	
Mg ²⁺	Grønne grønt- sager	60% findes i knoglerne (samlet forekomst: 20 g). Resten findes i celler, og har betydning for stort set alle enzymer katalyserende reaktioner, hvori der indgår P-estre. En vigtig er dannelsen af ATP-Mg ²⁺ komplekset Mg skal 'sætte sig' på substratet før reaktionen kan forløbe. Har betydning for knogledannelse	Mangel ses ved alkoholisme, brug af bestemte diuretika og ved metabolisk acidose Symptomer: - Svaghed - Tremor - Cardiale arytmier.
Fe ^{2+/3+}		Se 11.3.6	
I ₂	Saltvands fisk Bordsalt	Opbevares i glandula thyroidea Oplagres og bruges i syntesen af thyroidea hormonerne. T ₃ og T ₄	Mangel-sygdom: - Cretinisme (dværgvækst) - Struma
Zn ²⁺		Cofaktorer i metalloenzymer. Vigtige eksempler: Carbonanhydrase, superoxid dismutase, carboxypepsidase. Vigtig strukturel rolle i DNA-bindende proteiner Vigtig i både RNA og DNA polymeraser Smagsløg: tilstede i et polypeptid (gustin) der er vigtig i udviklingen af smagsløg. Nødvendig i produktionen af cytokiner i monocytter og T-lymphocytter	Mangel-symptomer - Dårlig sårheling - Nedsat vækst og forsinket kønsmæssig udvikling - Nedsat immunfunktion - Dermatitis
Cu ²⁺		Vigtig cofactor i: - Monooxidaser - Cytochrom oxidaser - Dopamin β-hydroxylase - Superoxid dismutase - C ₁₈ Δ ⁹ -desaturase - Mange andre	Mangel-symptom: - Hypercholesterolemia - Demineralisering af knogler - Anæmier - Demyelinering af nervevæv - Fragilitet af store kar
Se		Forekommer i selenoproteiner: - Gluthation peroxidase Jvf. 9.3.1.3 - Thioredoxin reductase Katalyserer deioderingen af T ₄ til T ₃ -> aktivering	

11.3.2 Calcium

11.3.2.1 Angiv kilder til calcium i kosten.

Se skema

11.3.2.2 Angiv behovet for calcium.

Det daglige behov er ca. 1000-1300 mg day⁻¹

11.3.2.3 Angive forekomst og betydning af calcium i organismen.

Se skema

11.3.2.4 Beskrive symptomerne ved mangel på calcium.

Se skema

11.3.3 Phosphor

11.3.3.1 Angive kilder til phosphor i kosten.

Se skema

11.3.3.2 Angive forekomst og betydning af phosphor i organismen.

Se skema

11.3.4 Svovl

11.3.4.1 Angive kilder til svovl i kosten.

Se skema

11.3.4.2 Angive forekomst og betydning af svovl i organismen.

Se skema

11.3.5 Magnesium

11.3.5.1 Angive kilder til magnesium i kosten.

Se skema

11.3.5.2 Angive forekomst og betydning af magnesium i organismen

Se skema

11.3.5.3 Beskrive symptomerne ved mangel på magnesium

Se skema

11.3.6. Jern

11.3.6.1. Angive kilder til jern i kosten

Findes i mange næringsstoffer; især

Kød, tørrede frugter, berigede morgenmadsprodukter

IKKE spinat (meget jern; men kan ikke optages)

11.3.6.2. Redegøre for betydningen af jern i organismen

Kraftigt involveret i O_2 's metabolisme

Jern-holdige proteiner

Via porphyrin IX ring (hæm)

Interaktion mellem Fe^{2+}/Fe^{3+} & porphyrin IX = hæm

Hæmoglobin (transport af O_2)

Myoglobin (lagring af O_2)

Enzymer med hæm som prostetisk gruppe

Katalase

Peroxidaser
Tryptofan pyrrolase
Prostaglandin synthase
Guanylat cyclase
NO synthase
Mitochondrielle/microsomale cytochromer

Via non-hæm proteiner

Jern-bindende proteiner
SE 11.3.6.4.

Redox-enzymmer
Med jern på aktive site

Jern-svovl proteiner

--> Meget vigtig betydning.....

11.3.6.3. Redegøre for absorption og omsætning af jern

Tab af jern

Tabes ikke via normale ekskretoriske rute (pga stærk binding til makromolekyler)

Tabes ved afstødning af væv, der ikke genbruges

Fx epidermis, gastrointestinale mucosa-celler

Menses

Større tab af jern (via blod)

Blødning

Kan give alvorlige tab af jern

--> øget behov for jern

Absorption af jern

Tilberedelse af mad (koge, stege, blanchere, friture-stegning, grillning, jævne?SLÅ OP!!!)

-> nedbryder ligander forbundet til jern

-> øger tilbud af jern i tarmsystemet

Lav pH i gaster

-> tillader reduktion af Fe^{3+} -> Fe^{2+}

-> fasciliterer dissociation fra ligander

Ikke alle makromolekyler/ligander kan nedbrydes

-> evt til at jern fra visse fødeemner ikke kan absorberes (fx spinat)

Forskellige molekyler

Kan hindre jern-absorptionen

Fx oxalat, fosfat etc

Kan fremme jern-absorption (holder den på Fe^{2+} -form)

Fx antioxidanter vitamin C & E

Lokalisation af selve jern-absorptionen

Især tyndtarmen

Mest i duodenum

-> falder herfra gennem resten af tyndtarm

Mekanisme

Fe -> går ind i mucosacelle som fri ion / hæm

-> evt hæm nedbrydes i cytoplasma -> ion frigives

Meget jern -> ind i cellen

Regulation sker mellem mucosa-celle og kapillærer
Videre overførsel afhængig af jern-tilstand (evt mangel/overskud)
Bl.a. vha. Transferrin syntese
Meget transferrin -> meget bindes
-> kun lidt overføres til blod

Regulationens mekanisme
Via Iron Regulatory Proteins (IRPs)
-> binder til bestemte mRNA molekyler
-> via Iron responsive elements (IREs)
loops på mRNA
ved lav [Fe]
-> syntese af div. proteiner
transferrin receptor ↑
Apoferitin ↓
-> mere jern til blod

Mængde, der absorberes
Normalt ca. 10% fra kosten
-> kan øges til 30% ved jern-mangel

Omsætning af jern

Absorberet jern -> især til rød knoglemarv (-> hæmoglobin)
Mobilisering af jern
-> involverer reduktion & reoxidation fra Fe^{3+} <-> Fe^{2+}
Udføres af ferroxidaser
Serum enzymer
Ferroxidase I (ceruloplasmin) / ferroxidase II

11.3.6.4. Redegøre for egenskaber hos organismens jern-bindende proteiner

Transferrin (78kDa)

Transporterer jern i serum
Enkelt polypeptid
2 non-kooperative jern-bindings-sites
Flere forskellige metaller bindes til transferrin
Størst affinitet for Fe^{3+}
Binding afhængig af binding af anion (CO_3^- i fysiologiske tilstande)
 $K_a = 10^{19}-10^{31}$
-> ingen frie Fe^{3+}

Fe^{2+} bindes ikke

Mætning

1/9	begge sites fyldte
4/9	et site fyldt
4/9	ingen fyldte sites

beskytter mod infektioner

Transferrin receptor

Transmembrant protein; 2 subunits; bundet sammen ved S-S
Transferrin bindes hertil -> internaliseres
Afhængig af Ca^{2+} ; protein kinase C

- > frigivelse af jern i lysosomer (surt pH)
- > transferrin + receptor -> overflade; genbruges

Laktoferrin

Glykoprotein

Nært homologt med transferrin

Indeholder alt (stort set) jern i mælk

Aldrig mættet med jern

-> antimikrobiel virkning (beskytter nyfødt mod infektion)

Ferritin

Hoved-protein involveret i lagring af jern

Apoprotein består af 24 subunits

(L (lever, milt) & H (heart, granulocytter))

Ydre polypeptid skal

Central Fe^{3+} -hydroxid-phosphat kerne

Kapacitet

4500 Fe-atomer

indeholder dog oftest mindre end 3000 atomer

Kanaler fra overfladen

Tillader akkumulation & frigivelse af Fe

Overskud af jern (-> overskyder kapacitet af ferritin)

-> jernaflejringer tæt ved ferritin-kuglerne

= hæmosiderin

11.3.6.5. Beskrive symptomerne ved mangel på jern

Symptomer

Anæmi (mikrocytisk, hypochrom)

Små (mikrocytisk); underpigmenterede (hypochrom) erythrocytter

Lav/ingen [Fe] i knoglemarv/serum ferritin

Øget [serum transferritin]

Relativt hyppig (hyppigste ernæringsmæssige tilstand)

Hos børn, gravide kvinder, menstruerende kvinder, blødning

11.3.6.6. Redegøre for patologisk oplagring af jern

Jern-indhold

Normalt ca. 4 g

-> kan blive op mod 100g (nogle patienter)

af forskellige grunde (fx arvelige)

-> mætning af serum transferrin

Symptomer (idiopatisk hæmochromatose)

Akkumulation af jern i lever, pancreas, hjerte

-> cirrhose & lever tumorer

-> diabetes mellitus

-> Hjerte insufficiens (cardiac failure)
-> pigmentation af hud
(hæmochromatose ses evt ved hæmolytiske anæmier & leversygdomme)

11.3.7 Iod

11.3.7.1 Angive kilder til jod i kosten.

Se skema

11.3.7.2 Angive forekomst og betydning af jod i organismen.

Se skema

11.3.7.3 Beskrive symptomerne ved mangel på jod.

Se skema

11.3.8 Zink

11.3.8.1 Angive betydningen af zink i organismen.

Se skema

11.3.8.2 Beskrive symptomerne ved mangel på zink.

Se skema

11.3.9 Kobber

11.3.9.1 Angive betydningen af kobber i organismen.

Se skema

11.3.9.2 Beskrive symptomerne ved mangel på kobber.

Se skema

11.3.9.3 Beskrive en tilstand med patologisk kobberomsætning.

Wilson's sygdom

- autosomal recessiv sygdom
- Associeret med unormal akkumulering af kobber i forskelligt væv

-> ødelæggelse af lever og hjerne

Normal indtagelse af kobber: 4 mg

Normal absorption af kobber: 2 mg

Normal udskillelse af kobber: 2 mg

Ved Wilsons sygdom udskilles kun en begrænset mængde af den absorberede kobber. (0,3 mg)

-> ophobningen.

- Symptomer

- Leversvigt og hæmolyse

- Neuropsykiatriske symptomer

- Nedsat finmotorik

- Styringsbesvær

- Dyskinesi, Tremor, dyskoordination og taleforstyrrelser

- Hos 50 % ses personlighedsændringer

11.3.10 Selen

11.3.10.1 Angive betydningen af selen i organismen.

Se skema

12. metoder

1. Demonstrere kendskab til anvendelse af isotopmetoder til studier af det intermediære stofskifte.

Jvf. 12.10

Et eksempel på isotopmetode er fra 6. Semesterøvelsen:

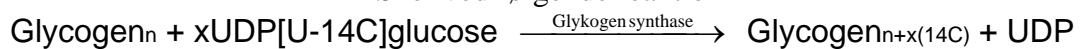
Her ser man på enzymet Glykogen synthase

- Her vil man måle aktiviteten ved at se på hvor meget glykogen der dannes.

-> Dette gøres ved at følge indbygningen af en radioaktiv isotop i glykogen over tid.

- Principielt ved indbygningen af radioaktivt UDP glukose

- Sker ved følgende reaktion



- Til slut stoppes reaktionen ved en stopbuffer (i denne EDTA buffer, der fraspalter den bundne Mg^{2+} der er essentiel for virkningen af glykogen synthase)

-> Herefter vaskes den overskydende radioaktive isotop væk (eks. med 66% iskold ethanol)

-> Til allersidst bestemmes den indbyggede isotop ved væskescintillationstælling.

2. Demonstrere kendskab til princippet ved homogenisering.

Her benyttes væv og for at få en homogen blanding benyttes en homogeniseringsbuffer i kendt mængde.

-> Dette medfører at man får en opløsning med en kendt fortynding

Metoden:

- man benytter et glas hvori man klipper sin vævsprøve i småstykker.

- Herefter hældes den kendte mængde homogeniseringsbuffer ned i glasset.

- Herefter homogeniseres vævet ved at bruge en "blander/omrører" så man får en ensartet væske uden klumper.

- Herefter kan homogenatet benyttes til forsøg.

3. Demonstrere kendskab til princippet ved differentialcentrifugering.

Her vil man gerne have en adskillelse af stoffer på baggrund af deres massefylde.

Man laver en kolbe med sin prøve i bunden

- En type buffer herpå

- En anden type buffer herpå

- Etc. kommende an på hvor mange dele det skal ende op med

-> herefter centrifugerer man og man vil se en opdeling af sin prøve fordelt efter massefylde i de enkelte afsnit.

4. Demonstrere kendskab til princippet ved gelfiltreringskromatografi.

Her benytter man en gel som kolonnemateriale der tillader de forskellige stoffer at vandre efter størrelse.

- Jo større molekylerne er desto kortere vil de vandre
- > man kan adskille en række stoffer og ud fra nogle markører (der angiver størrelsen) kan man bestemme hvilke stoffer der ligger hvor på gelen. (svare lidt til elektroforese)

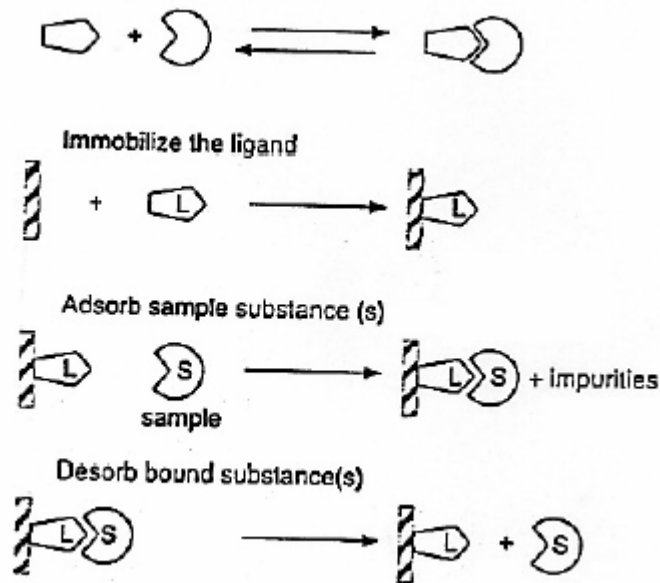
5. Demonstrere kendskab til princippet ved ionbytningskromatografi.

Her lader man sin prøve løbe gennem en kolonne der består af:

Ionbyttermateriale der er opbygget af:

- Uopløselig matrix
- Stof koblet kovalent til matrixen. (dette stof har enten positive eller negative ladninger)
- Dette benyttes bl.a. ved adskillelsen af proteiner
- > Baggrunden for metoden er at stofferne adskilles på baggrund af deres ladning.
- > Benyttes som kolonne i simpel kolonnechromatografi

6. Demonstrere kendskab til princippet ved affinitetskromatografi.



Figuren belyser affinitetschromatografi, forklaring herunder.

1. Man immobiliserer liganden (L) ved kovalent binding til den uopløselige matrix.
2. man tilsætter sin prøve og substansen (S) binder til L alle andre stoffer passerer gennem kolonnen da de ikke tilbageholdes på nogen måde.
3. Man dissocierer S fra L ved forskellige metoder alt afhængig af hvad man har med at gøre.

12.7. Demonstrere kendskab til princippet ved elektroforese

SE CELLEBIOLOGI

Elektroforese (kan bruges til ladede molekyler, herunder proteiner)

- Proteiner opløst i en buffer-opløsning ved bestemt pH
 - > sættes i elektrisk felt
- Der bruges en gel som støtte (for at sinke migrationen)
 - Fx polymer gel (fx polyacrylamid), stivelse, papir
 - Mættet med buffer-opløsning
- > Elektrisk felt påføres
 - > migration af proteiner
 - > i modsat retning af deres egen ladning

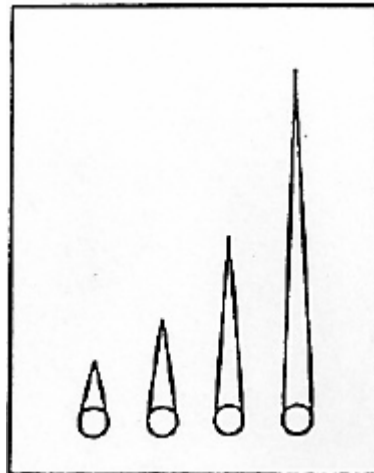
12.8. Demonstrere kendskab til princippet ved immunoelektroforese

Princip

- Antigen -> bringes til at vandre ind i antistof-holdig gel (pga potentialforskel)
 - > dannelse af immunopræcipitat
- I start af elektroforese
 - Antistof danner opløselige komplekser med antigen
 - > forsætter migration med nedsat hastighed
 - Antistof-holdig gel -> binder flere og flere antigen
 - > præcipitat-dannelse
- 2 varianter fra "Oprensning af plasmaproteiner"

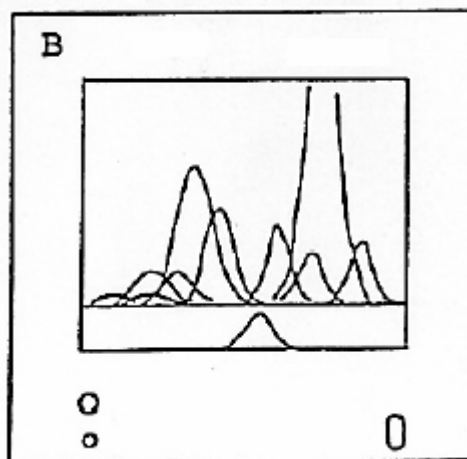
Raketimmunoelktroforese

- Kan bruges til at bestemme koncentrationen af antigen i prøve
- Areal under & dermed højden af immunopræcipitaterne
 - = proportional med koncentrationen
- Man bruger en fortyndingsrække af proteinet med kendt koncentration som standard
- Herudfra bestemmes stofkoncentration i ukendte prøve



Krydset immunoelektroforese med "mellemgel"

- Proteiner (som skal studeres) separeres i agarose-gel (indeholder ikke antistoffer)
 - > Agarosepladen vendes dernæst 90°
 - > separerede proteiner vandrer over antistofholdig gel (når der sættes spænding på igen...eller BZZZZZ)
- Ved brug af mellemgel med specifikt antistof
 - > kan analysere indhold af komponenter i komplekse blandinger



12.9. Demonstrate kendskab til princippet ved og anvendelsen af spektrofotometri (absorptionsspektrofotometri)

Gå hjem og vug Lambert-Beer....

12.10. Demonstrate kendskab til anvendelse af væskescintillationstælling

Radioaktivt henfald

Antal disintegrationer/s er proportionalt med antal af radioaktive kerner

λ = henfaldskonstant = proportionalitetsfaktoren

$$N = N_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

, hvor N_0 = antal kerner til tiden 0

$T_{1/2} = \ln 2 / \lambda$ (tid for halvering af antal kerner)

Væskescintillationstælling

Teknik til måling af radioaktive henfald ved måling af lysintensiteter

Vha væskescintillationstæller/ spektrofotometer

Især velegnet til måling af stråling med kort rækkevidde;

fx β -stråling fra ^3H , ^{14}C , ^{32}P

Princip for metoden

Radioaktivt materiale blandes med scintillationsvæske

Indeholder forbindelser, der exciteres af udsendt stråling

= absorbere, scintillatore

-> afgiver synligt/UV-lys i kort lysglimt

Lys måles som lysglimt/min = cpm (counts per minute)

Vha fotomultiplikator rør

Disintegrationer/min er ikke = cpm

Idet tælleeffektivitet ikke er 100% (angives i %)

Er > 95% for ^{14}C & ^{32}P (moderne app.)

Ca 65% for ^3H

12.11. Demonstrate kendskab til princippet ved enzyme-linked immunosorption assay (ELISA)

SE EVT CELLEBIOLOGI (evt mitochondrie-øvelsen)

Princip

Antistof, der er specifikt for et protein antigen

-> kobles til indikator enzym (fx peberrods peroxidase)

-> meget specifikt og sensitivt assay

Peroxidase bruges til at danne farvet produkt, hvis koncentration kan måles

(fx ved spektrofotometri)

-> kan amplificere signalet

Koncentration = relateret til mængde af antigen i prøven

Eksempel fra øvelse

Mikrotiterplade af polystyren (ofte 96 brønde)-> bestråles med γ -stråling

-> proteinbindende

2 muligheder

-> Prøve (med antigen) appliceres i brønde

-> Brønde coats med antigen-specifikt-antistof (= capture ELISA)

Specifik mængde

fx når prøve indeholder blanding af proteiner

(fx analyse af prot's konc i plasma)

-> herefter blokering af ledige pladser på mikrotiterplade

fx vha albumin, detergens

(må ikke reagere med antistof)

-> herefter intensive vaskninger

-> herefter applicering af antigen-specifikt-antistof

, hvortil peroxidase er kovalent koblet

(kat. peroxidation af orthophenylendiamin)

-> gul farve

-> koncentration af dannede stof bestemmes spektrofotomet.

I de enkelte brønde

Reaktion kan forstærkes ved anvendelse af både primært og sekundært antistof

ANTIBODY CAPTURE ASSAYS

