

ENERGIOMSÆTNING	4
Energibalance.....	4
Steady state	4
Input	4
Output	4
Metoder til måling af energiomsætning.....	5
Direkte kalorimetri.....	5
Indirekte kalorimetri	5
Den oxymetriske metode	5
Ventileret kuppel.....	5
Respirationskammer	5
Aktivitetsfaktorer	5
Prædiktion af BMR.....	5
RQ og R	6
RQ (den respiratoriske kvotient).....	6
R (den ventilatorisk udvekslingskvotient)	6
Respiratorisk steady state.....	6
Afvigelser fra respiratorisk steady state.....	6
Energi-lagring	7
Opbygning af lagre	7
Optagelse i lagre	7
Sammenspil.....	7
Ved rigelig glucose	7
Kulhydrat stofskifte.....	8
Transportører	8
Laktat-pyruvat ratio	8
Glucose turnover.....	8
Cori-cyklus.....	8
Protein stofskifte.....	9
Essentielle aminosyrer	9
Non-essentielle aminosyrer.....	9
Nitrogen balance	9
Fedt stofskifte.....	9
Essentielle fedtsyrer	9
Receptorer.....	9
Lipoproteiner	9
Alkohol stofskifte	10
Promille.....	10
Absorption	10
Omsætning.....	10
Widmarks faktorer	10
Faste	10
Kortsigtet energi-rækkefølge	10
Langsigtet energi-rækkefølge	10
Fysisk aktivitet	10
Forbrugsrækkefølge	10
Catecholaminerne indvirkning.....	11
Muskelkontraktion	11
Rigor Mortis.....	11

Energikilder under kontraktion	11
Creatin phosphat	11
Fedtsyrer og TG	11
Kulhydrat	11
Iltgæld	11
Træthed	12
Regulation af energi-lagre.....	12
Adipocytters sekretion	12
Fedme	12
Appetit regulation	12
Leptin systemet	13
Insulins virkning	13
Hjertets iltforbrug	13
Iltforbrug	13
Cardiac efficiency	13
Substrater	14
Iskæmi	14
TCA cyklus.....	14
Specifikke reaktioner	14
Regulation	15
Transport	15
Translokaser	15
H ⁺ shuttles	15
Respirationskæden	16
Redox couples	16
Standard reduktion potentiale (E ⁰)	16
Sammenhæng mellem E ⁰ og ΔG ⁰	16
Indhold i respirationskæden	16
Stoffernes lokalisation	17
Bypassing	17
Oxidativ phosphorylering	17
P / O - ratio	17
Den chemiosmotiske hypotese	17
Glucose oxidation efficiency	18
Begrænsning	18
Iskæmi, hypoxia og anoxia	18
LHON (Leber's hereditary optic neuropathy)	18
Superoxid dannelse	18
Superoxid degradation	18
Hydrogenperoxid degradation	18
THERMOREGULATION.....	19
Legemstemperaturer	19
Kernetemperaturen	19
Skallen	19
Målesteder	19
Hudens temperatur	19
Middeltemperatur	19
Varmedeponering	19
Homoiotherme dyr	19
Poikilotherme (vekselvarme) dyr	19
Variationer	20
Varmebalance	20
Termisk steady state	20

Varmedannelsen	20
Thermoregulatorisk muskelaktivitet	20
Non-shivering thermogenese	20
Varmeafgivelse vha. stråling.....	21
Emissivitet (ϵ)	21
Absolut sort-legeme	21
Stefan-Boltzmann's lov	21
Netto-varme transport mellem hud og væg.....	21
Varmeafgivelse vha. konduktion og konvektion	22
Konduktion	22
Konvektion.....	22
Stråling og konvektion samlet.....	22
Varmeafgivelse vha. fordampning	22
Cutan perspiratio insensibilis	22
Fordampning fra luftvejene.....	22
Perspiration	22
Intern varmetransport	23
Konduktans	23
Isolationsværdi.....	23
Clo.....	23
Varmetransport fra muskel til hud	23
Varmepåvirkning	23
Kuldepåvirkning	23
Modstrømsudveksling.....	23
Kemisk og fysisk temperaturregulation.....	24
Kemisk temperaturregulation.....	24
Fysisk temperaturregulation.....	24
Grænseværdier	24
Temperaturzoner	24
Regulatoriske adfærdsændringer.....	24
Feber	24
Symptomer	24
Virkningsmåde.....	24
Akklimation.....	25
Til varme.....	25
Til kulde.....	25
Specielle reaktioner på varmeeksposition	25
Varmesyndrom	25
Varmeudmattelse	25
Varmekramper (Stoker's disease).....	25
Hedeslag	25
Hyperthermi.....	25
Dyb kernetemperatur.....	25
Hypothermisk kirurgi	25
Thermoreceptorer.....	26
Placering	26
Responderende neuroner.....	26
Termo-effektorer.....	26
Set point	26
Virkningsmekanisme	26
Adaptation.....	26
Sensorisk kodning.....	27

Energiomsætning

Energibalance

Steady state

Når *energi input* = *energi output*

Input

Kulhydrat ($4,2 \text{ kcal} \cdot \text{g}^{-1}$), protein ($4,3 \text{ kcal} \cdot \text{g}^{-1}$) og fedt ($9,2 \text{ kcal} \cdot \text{g}^{-1}$)

Output

1. BMR/RMR (60-70 %)

- Den minimale energiomsætning, "tomgangsforbrænding", forbrænding i hvile
- Størrelse er proportional med FFM (fedtfri masse) og legemsoverflade
- Udgør normalt $20-25 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1}$ (hjerne 20 %, muskler 20 % og lever 20 %)
- Udspecificering
 - a) Kemiske reaktioner (syntese og nedbrydning)
 - b) Gradienter på tværs af organel- og cellemembraner
 - c) Dannelse og overførsel af signaler (nervesystemet)
 - d) Mekanisk arbejde i forbindelse med respiration og blodcirkulation
 - e) Varmetab
- Stimuli der øger BMR:
 - Temperatursvingninger, rygning, koffein, β -agonister, capsacain (chilli), thyroideahormoner, hyperfagi, feber, kulhydratindtag, angst og stress
- Stimuli der sænker BMR:
 - Søvn, alderdom, køn (kvinde) og faste

2. Føde induceret termogenese (5-10 %)

Obligatorisk del

Fordøjelse, absorption, omdannelse og deponering af føden

- Kan måles i % af fødens energiindhold (prot. 30 %, kul. 5 %, fedt 1 %)

Fakultativ del

Sympatikus fremkaldt termogenese

3. Fysisk aktivitet (>20%)

Non-shivering termogenese

Spontan rysten, trippen eller røkken

- Fysisk aktivitet kan tilføje et forbrug på 4000 kcal (10 x BMR)

Metoder til måling af energiomsætning

Direkte kalorimetri

Måling af en persons varmeafgivelse (kræver avanceret udstyr)

Indirekte kalorimetri

1. Værdier bestemmes

V_{O_2} = Kroppens iltoptagelse

V_{CO_2} = Kroppens CO_2 udskillelse

n = Nitrogen udskillelse via urinen

2. Udregning af P

$P = n \cdot 6,25$ (N_2 udgør 1/6,25 af protein)

3. Udregning af C og F

Korrektion for proteins bidrag til V_{O_2} og V_{CO_2}

$$V_{O_2}(\text{protein}) = n \cdot 6,25 (\text{g}) \cdot 0,97 (\text{L} \cdot \text{g}^{-1})$$

$$V_{CO_2}(\text{protein}) = n \cdot 6,25 (\text{g}) \cdot 0,77 (\text{L} \cdot \text{g}^{-1})$$

$$V_{O_2}(\text{non-protein}) = V_{O_2} - V_{O_2}(\text{protein})$$

$$V_{CO_2}(\text{non-protein}) = V_{CO_2} - V_{CO_2}(\text{protein})$$

Endelige udregning af C og F

$$V_{O_2}(\text{non-protein}) = C \cdot 0,828 (\text{L} \cdot \text{g}^{-1}) + F \cdot 2,03 (\text{L} \cdot \text{g}^{-1})$$

$$V_{CO_2}(\text{non-protein}) = C \cdot 0,828 (\text{L} \cdot \text{g}^{-1}) + F \cdot 1,43 (\text{L} \cdot \text{g}^{-1})$$

• to ligninger med to ubekendte

4. Indsættelse i formlen (P, C og F)

$$\text{Energiomsætning (EO)} = P \cdot 17 (\text{kJ} \cdot \text{g}^{-1}) + C \cdot 17,5 (\text{kJ} \cdot \text{g}^{-1}) + F \cdot 38,9 (\text{kJ} \cdot \text{g}^{-1})$$

Den oxymetriske metode

Kaloriske ækvivalenter

Protein 17,8 ($\text{kJ} \cdot \text{L}^{-1}$)

Kulhydrat 21 ($\text{kJ} \cdot \text{L}^{-1}$)

Fedt 19 ($\text{kJ} \cdot \text{L}^{-1}$)

$$EO = V_{O_2} \cdot 20 (\text{kJ} \cdot \text{L}^{-1}) \text{ (gennemsnit af de kaloriske ækvivalenter)}$$

Ventileret kuppel

EO målinger (minutter til time)

Respirationskammer

24-timers EO målinger

Aktivitetsfaktorer

BMR · aktivitetsfaktor (fx gange 4 for badminton)

Prædiktion af BMR

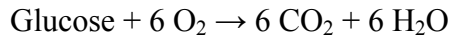
$$\text{BMR} = 2 \cdot \text{vægt (kg)} + 145, \text{ eller}$$

$$\text{BMR} = 0,09 \cdot \text{FFM (kg)} + 1,55, \text{ eller}$$

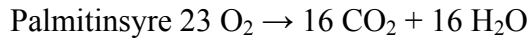
$$\text{BMR} = 0,058 \cdot \text{FFM} + 0,026 \cdot \text{FM} - 0,018 \cdot \text{alder} + 0,615 \cdot \text{køn (mand 1, kvinde 0)}$$

RQ og R**RQ (den respiratoriske kvotient)**

$$= \frac{V_{\text{CO}_2}}{V_{\text{O}_2}} = 0,83 \text{ (blandet kost)}$$

Kulhydrat

$$\text{RQ} = 6 / 6 = \underline{1,0}$$

Fedt

$$\text{RQ} = 16 / 23 = \underline{0,7}$$

Protein

$$\text{Gennemsnit af de forskellige aminosyrer} = \underline{0,8}$$

Hvor stor en andel af input udgør henholdsvis kulhydrat og fedt?

$$0,83 = C \cdot 1 + F \cdot 0,7$$

$$0,83 = C \cdot 1 + (1 - C) \cdot 0,7$$

$$C = 0,43, F = 0,57 \text{ (43 og 57 \%)}$$

- C kan isoleres vha. $F = 1 - C$

Hvor mange g kulhydrat/fedt forbrændes hvert minut?

Kulhydrat

$$\frac{0,43 \cdot 1,05 \text{ (kcal} \cdot \text{min}^{-1})}{4,2 \text{ (kcal} \cdot \text{g}^{-1})} = \underline{0,1 \text{ (g} \cdot \text{min}^{-1})}$$

Fedt

$$\frac{0,57 \cdot 1,05 \text{ (kcal} \cdot \text{min}^{-1})}{9,2 \text{ (kcal} \cdot \text{g}^{-1})} = \underline{0,06 \text{ (g} \cdot \text{min}^{-1})}$$

R (den ventilatorisk udvekslingskvotient)

$$= \frac{\text{CO}_2 \text{ afgivelse}}{\text{O}_2 \text{ optagelse}}$$

Respiratorisk steady state

Tilstand hvor CO_2 dannelsen = CO_2 afgivelsen, og O_2 forbruget = O_2 optagelsen ($R = RQ$)

Afvigelser fra respiratorisk steady state

$$R < RQ$$

Ved overgangen til hypoventilation under metabolisk alkalose

$$R > RQ$$

Ved overgange til hyperventilation under metabolisk acidose (fx laktat ophobning)

Energi-lagring

Opbygning af lagre

Vægt

Vand (65 %)
 Fedt (20 %)
 Protein (14 %)
 Kulhydrat (0,6 %)

Kalorier

Fedt (76 %)
 Protein (23 %)
 Kulhydrat (1 %)

Optagelse i lagre

- Frie fedtsyrer i fedtvæv (1-2 % energitab)
- Glucose i glykogen (7 % energitab)
- Kulhydrats omdannelse til fedt (23 % energitab)

Sammenspil

Høj β -oxidation / lav fedtsyresyntese = lav glykolyse

- Acetyl-CoA hæmmer de 3 irreversible enzymer i glykolysen

Høj glykolyse = Lav β -oxidation / høj fedtsyresyntese

- Citrat aktiverer første trin i fedtsyre syntesen
 → malonyl-CoA dannes (hæmmer carnithin palmitoyl transferase)
 → β -oxidation hæmmes

Ved rigelig glucose

$4\frac{1}{2}$ glucose + 4 O₂ → Palmitinsyre + 11 CO₂ (kulhydrat → fedt)

$$RQ = \frac{11}{4} = 2,75 \text{ (ved } RQ > 1 = \text{ fedtsyre syntese)}$$

Kulhydrat stofskifte

Transportører

Glut-1	Findes i alle celler. Antal stiger under faste, falder under rigelig glucose
Glu-2	Findes i lever-, renale tubulære-, tarm og β -celler. Fører glucose ud af cellen
Glut-3	Findes i neuroner og placenta. Høj-affinitets transport protein
Glut-4	Findes i hjerte- og skeletmuskulatur og fedtvæv. Insulinstimuleret

Laktat-pyruvat ratio

10:1, under aerobe tilstande øges laktatkoncentrationen og acidose kan opstå

Glucose turnover

Dannelse

- Gluconeogense (25 %)
 - Glycerol (10 %)
 - Aminosyrer (25 %)
 - Laktat (60 %)
 - Pyruvat (5 %)
- Glykogenolyse (75 %)
 - Glucoseindtag
 - Deponering i glykogen (70 %)
 - Oxidation (30 %)

Omsætning

- Oxidation i muskler (10 %)
- Oxidation i hjerne (45 %)
- Glykolyse i blodceller og muskler (20 %)
- Reuptake i lever og tarm (25 %)

Cori-cyklus

Laktats omdannelse til glucose i leveren

Protein stofskifte

Essentielle aminosyrer

Dannelse

Protein-nedbrydning (fra føden) (100 %)

Omsætning

Proteinsyntese (80 %)

Oxidation efter udskillelse af nitrogen (20 %)

Non-essentielle aminosyrer

Dannelse

Protein nedbrydning (fra føden) (30 %)

De novo syntese vha. pyruvat og NH_3 (70 %)

Omsætning

Protein syntese (30 %)

Oxidation (40 %)

Gluconeogenese (30 %)

- Alanin benyttes til at transportere pyruvat fra muskel → lever

Nitrogen balance

Endogen + exogen nitrogen frigivelse = urea + nitrogen i urin

Negativ balance

Sygdomstilstande samt vævs traumer

Positiv balance

Børn i vækst, bodybuildere, gravide og tidligere underernærede personer

Fedt stofskifte

Essentielle fedtsyrer

Precursore til membranlipider, prostaglandiner og glycolipid substanser

Receptorer

PPAR α

- Receptor der findes i brunt fedtvæv, skelet- og hjertemuskulatur
- Optager, binder og oxiderer fedtsyrer

PPAR γ

- Receptor der findes i fedtvæv generelt
- Hjælper syntese, binding, transport og lagring af fedtsyrer

Lipoproteiner

Apoproteiner

- Faciliterer transport
- Aktiverer enzymer
- Hæfter lipoproteiner til membraner
- Kan udveksles mellem forskellige lipoproteiner

Densitet

Jo højere densitet i lipoproteinet, desto

Lavere mængde TG

Større mængde protein og phospholipid

Alkohol stofskifte

Promille

g alkohol pr. kg blod

Absorption

Foregår hurtigt i tyndtarm, langsomt i ventriklen

- CO₂ forøger absorptionen
- Fedt mindsker absorptionen

Omsætning

Ethanol $\xrightarrow{\text{alkohol dehydrogenase}}$ acetaldehyd (foregår i leverens cytosol)

Acetaldehyd $\xrightarrow{\text{aldehyd dehydrogenase}}$ acetat (foregår i leverens mitochondrier)

Acetat \rightarrow acetyl-CoA (foregår i mitochondrierne)

- Alkohol dehydrogenase mættes allerede ved en promille på 0,1
- Forbrændingshastigheden er derfor konstant ved promille > 0,1

Widmarks faktorer

β = Forbrænding på 0,15 promille pr. time

r = Den del af legemsvægten, hvori alkohol fordeler sig som i blodet (0,55 = kvinder, 0,68 = mænd)

Faste

Kortsigtet energi-rækkefølge

1. *Glykogenolyse* fra lever og muskler
2. *Gluconeogenese* vha aminosyrer og glycerol fra fedtsyre frigivelsen
3. *Ketonstoffer* dannes i leveren, og transporteres bla. til muskler som erstatning for glucose

Langsigtet energi-rækkefølge

4. BMR falder 10-20 %
5. CNS omlægger sit brændstof til 2/3 ketonstoffer

Fysisk aktivitet

Forbrugsrækkefølge

1. *ATP + creatin phosphat*
 - Ca. 1 min, 50 kcal · min⁻¹
2. *Anaerob glykolyse* af glucose fra muskel glycogen
 - Ca. + 2 min, 30 kcal · min⁻¹
 - Hæmmes af laktat ophobning, IKKE af glykogen mangel
3. *Aerob oxidation* af kulhydrat
 - Øget glykogenolyse i lever
 - Aktivering af AMPK (AMP stimuleret transport protein der øger glucose optagelse)
4. *Gluconeogenese* (specielt fra aminosyrer)
5. *Aerob oxidation* af fedt
 - AMPK aktivation
 - phosphorylation og dermed reduktion af acetyl-CoA carboxylase
 - malonyl-CoA koncentrationen falder
 - aktiviteten af carnithin palmitoyl transferase stiger
 - β -oxidationen af fedtsyrer stiger

Catecholaminerne indvirkning

Fysisk aktivitet igangsættes

- noradrenalin + adrenalin frigives fra adrenal medulla
- stimulerer β -receptorer (via cAMP)
- øget glykolyse, glykogenolyse og triacylglycerol forbrug
- Er antagonist til insulins virkning

Muskelkontraktion

Depolarisation af T-tubuli

- Ca^{2+} frigivelse fra SR
- 4 Ca^{2+} molekyler bindes til troponin C
- konformational change gør at myosin kan bindes til actin

Hvile

ADP + P_i er bundet til myosin, myosin er ikke bundet til actin

Kontraktion

- Ca^{2+} bindes til troponin, hvorved "det myosin bindende sted" blottes
- myosin bindes automatisk til dette sted
- frigivelse af ADP og P_i danner "myosin stroket"

Hvile

ATP bindes og hydroliseres til ADP og P_i , hvormed cyklus starter forfra

Rigor Mortis

Dødsstivhed pga. Ca^{2+} frigivelse og ATP mangel postmortalt

Energikilder under kontraktion

Creatin fosfat

ADP + creatin fosfat $\xrightarrow{\text{creatin phosphokinase}}$ ATP + creatin

- Creatin fosfat poolen er 5 gange større end ATP poolen

Fedtsyrer og TG

Fedtsyrer fra muskel og plasma

- Carnithin transport til mitochondrierne
- β -oxidation
- oxidation af acetyl-CoA = ATP

Kulhydrat

Aerob

Muskelglykogen → glucose 1-P → oxidation = 37 ATP

Plasma → glucose → oxidation = 36 ATP

Anaerob

Muskelglykogen → glucose 1-P → glykolyse = 3 ATP + 2 laktat

plasma → glucose → glykolyse → 2 ATP + 2 laktat

Iltgæld

- Iltdeficit opstår under arbejde når musklers energiforbrug overstiger energidannelsen fra oxidation
- Efter endt fysisk aktivitet, ses forøget respiration
 - Derved gendannes energilagre, og laktat omdannes
- "Renterne" er hjertets og lungernes energiforbrug under restitutionen
- Iltgæld = Iltdeficit + renter (dvs. den ialt kompenserede iltoptagelse efter arbejde)

Træthed*Laktatophopning*

pH falder (6,2)

→ hæmning af actin-myosin interaktion (Ca^{2+} binding til troponin-C)*Uorganisk phosphat ophobning*

Reducerer muskelspænding ved at

- Hæmme Ca^{2+} frigivelse fra SR
- Ændre myosin-actin binding
- Ændre Ca^{2+} sensitivitet under kontraktion

Regulation af energi-lagre**Adipocytters sekretion***Tumor necrosis faktor α*

Reducerer insulins respons

Adiponectin

Hæmmer transkription af PEP carboxykinase og glucose 6 phosphatase

Plasminogen activator inhibitor-1

Regulerer adipocyt antal, insulin respons og fedtstofskifte

Leptin

Appetithæmmende stof

Fedme*Definition*

Tilstand hvor kroppens fedtdepoter er øget i en grad der udgør en risiko for somatiske komplikationer

BMI

$$= \frac{\text{Vægt}}{\text{højde}^2} \quad (20 < \text{normalvægtig} < 25 < \text{overvægtig} < 30 < \text{fedme})$$

Årsager til fedme

- Hos majoriteten en genetisk disposition for en utilstrækkeligt fungerende appetitregulation
 - Fremprovokeres af fedtrig kost, og minimal fysisk aktivitet
- Lavt BMR er ikke en årsag til fedme. Fedme opstår ved hyperfagi og inaktivitet
- Grunde til at fedme er genetisk betinget
 - Adopterede børn ligner deres biologiske forældre mest
 - Der er fundet gener som i sjældne familier forårsager fedme
 - Enæggede tvillinger ligner hinanden mere end tveæggede, og har ensartet vægtforøgning under hyperfagi

Appetit regulation*Sultfaktorer*

Føden (lugt, udseende, smag)

Metabolisk tilstand

Størrelsen på energi-lagrene

Mekaniske ændringer (distension af ventrikel, duodenum og jejunum)

- Afferente impulser til hypothalamus
- Frigivelse af CCK og GIP

Hormoner (insulin, CCK og GIP)

Metaboliske substrater (glucose, aminosyrer, FFA og glycerol)

Den glukostatistiske mekanisme

1. Stigning i plasma glucose
→ påvirker glucosefølsomme neuroner i hypothalamus
2. Stigning i leverens glykogenindhold
→ "rapportering" til hypothalamus
3. Stigning i portal glucosekoncentration
→ afferente vagustråde stimulerer hypothalamus

Leptin systemet

1. Fedtvævs massen stiger (antal adipocytter og TG indholdet pr. celle)
2. Leptin sekretion "rapporterer" størrelsen af fedtmassen til hypothalamus
 - Lateral hypothalamus = sultcenter
 - Ventromedial hypothalamus = mæthedcenter
3. Leptin krydser blod-hjerne barrieren vha. transportprotein (alternative spliced leptin receptor)
4. Leptin... Hæmmer NP-Y / AgRP neuroner
→ NP-Y / AgRP (MC4R-antagonist) koncentration falder
→ negativ feedback loop = føde indtag mindskes

Stimulerer POMC (α -MSH) / CART neuron
→ α -MSH (MC4R-agonist) / CART koncentration stiger
→ negative feedback loop = føde indtag mindskes
5. Leptin forøger sympatikus aktivitet
 - BMR, kropstemperatur og aktivitetsniveau stiger

Insulins virkning

- Forstærker leptins virkning
- Inducerer mæthedsfølelse
- Forøger sympatikus respons

Hjertets iltforbrug

Iltforbrug

- 8-10 ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$)
- Øget forbrug imødekommes ved øget coronar-flow

Stroke work

- Pressure work (modarbejdning af mean aortic pressure)
 - Iltforbruget er størst under pressure work
- Volume work (cardiac output)

Cardiac efficiency

$$\frac{\text{Hjertets arbejde (cal)}}{\text{Hjertets forbrug (cal)}} \cdot 100 = 18 \%$$

- Efficiency stiger under fysisk aktivitet

- Tabt energi omdannes til varme

Substrater

Glucose (40 %)

- Threshold på 4 mM (insulin reducerer dette threshold)
- Glucoseforbrug stiger under hypoxiske tilstande

Laktat

- Hæmmer glucoseforbrug
- Dannes under hypoxiske tilstande, og er derfor ubrugelig i den situation

Fedtsyrer (60 %)

- β -oxidation, danner også ketonstoffer

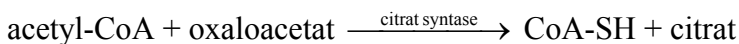
Iskæmi

- Laktat ophobes
- pH falder
- glykolyse og β -oxidation hæmmes
- nekrose og celle ødelæggelse

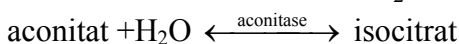
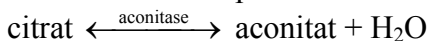
TCA cyklus

- TCA enzymer er aktive i alle celler med mitochondrier
- Alle TCA intermediates er anaplerotiske (dvs. at modreaktioner genopfylder poolen)

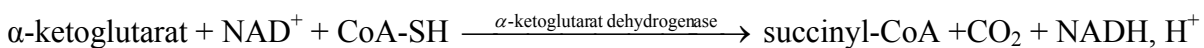
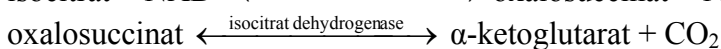
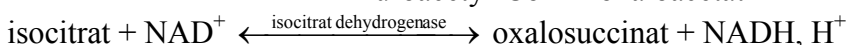
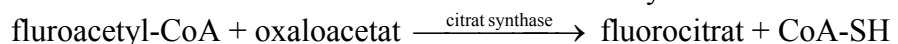
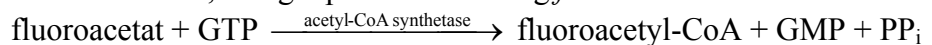
Specifikke reaktioner



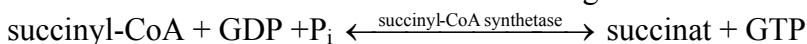
- Oxaloacetat bruges i gluconeogense
- Aspartat omdannes til oxaloacetat



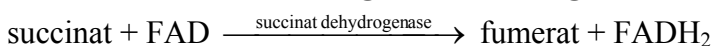
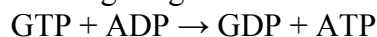
- Ved ligevægt findes der 90 % citrat, 30 % aconitat og 7 % isocitrat
- Hæmmes reaktionen forlader citrat cyklus
- Reguleres af $[\text{NADH}] / [\text{NAD}^+]$ ratio
- Aconitase hæmmes af ATP, mangel på oxaloacetat og *fluorocitrat*



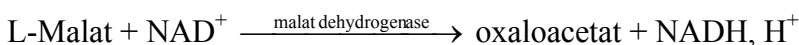
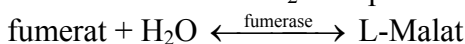
- Hæmmes via produkt inhibition
- Glutamat omdannes til α -ketoglutarat



- Succinyl-CoA bruges i heme syntese
- GTP og ATP er i ligevægt



- FADH_2 transporterer sine H'er til ubiquinon



Regulation

TCA cyklus stimulanter

ADP, AMP og NAD^+

TCA cyklus hæmmere

ATP og NADH

- Reguleres indirekte via pyruvat dehydrogenase

Stimulanter

NAD^+ , AMP + CoA

Hæmmere

acetyl-CoA, NADH og phosphorylering

Transport

Ydre mitochondrie membran

Transport via poriner

Indre mitochondrie membran

- Upasserbar for hydrophile stoffer
- Bruger translokaser (carrier proteiner)

Translokaser

Pyruvat \Leftrightarrow OH^-

Phosphat \Leftrightarrow OH^- el. malat og succinat

Malat \Leftrightarrow citrat, isocitrat og PEP el. α -ketoglutarat

Glutamat \Leftrightarrow aspartat

ADP \Leftrightarrow ATP

- Bruger ikke ATP
- Transporterer ens ladninger modsatte veje (antiporter)
- Kan dog nedsætte gradienten (fx ATP-ADP transport)

H^+ shuttles

Glycerol phosphat shuttle

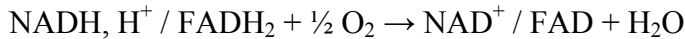
glucose + NAD^+ + dihydroxy acetone phosphat \rightarrow
pyruvat + NADH, H^+ + glycerol phosphat

Malat-aspartat shuttle

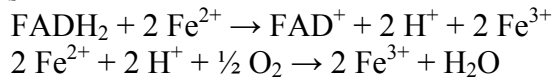
glucose + NAD^+ + oxaloacetat \rightarrow
pyruvat + NADH, H^+ + malat

- Malat transporteres antiport med α -ketoglutarat

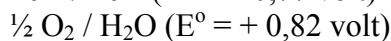
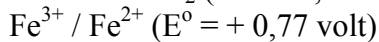
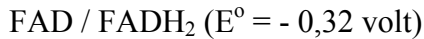
Respirationskæden



- Respirationskæden deles op i mindre reaktioner for at kunne afgive energien til oxidativ phosphorylering
- Eksempelvis

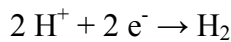


Redox couples



Standard reduktion potentiale (E°)

Reference system



$$E^{\circ} < 1$$

Redox couple har størst tendens til at donere elektroner

$$E^{\circ} > 1$$

Redox couple har størst tendens til at acceptere elektroner

Standard reduktion potential under biologiske forhold (E°)

$$\Delta E^{\circ} = E^{\circ}_{\text{ox}} - E^{\circ}_{\text{red}} \quad (\text{driving force for reaktionen})$$

- I redoxreaktioner transporteres elektroner fra redox couples med lav E° til høj E°

Sammenhæng mellem E° og ΔG°

$$\Delta G^{\circ} = -n \cdot F \cdot E^{\circ}$$

n = antal elektroner overført

F = Faraday konstanten

- Negativ ΔG° svare til positiv E°

Indhold i respirationskæden

FAD(H₂)

Hydrogen carrier, integreret membran protein

Non-heme jern proteiner ($\text{Fe}^{3+/2+}$)

Elektron carrier, integreret membran protein

Cytochromer ($\text{Fe}^{3+/2+}$)

- Elektron carrier, integreret membran protein
- Indeholder heme-jern der ikke binder O₂ eller CO₂,

Ubiquinon (CoA-Q)

- Hydrogen carrier
- Hydrophobisk pga. kulbrinte hale

Kobber (Cu^{+2+})

- Elektron carrier
- Deltager i den sidste reaktion med elektronoverførsel til O₂

Stoffernes lokalisation

Frit diffussable

NADH, ubiquinon, cytochrom c, og O₂

- Resten af stofferne er lokaliseret til 3 komplekser

1. *NADH dehydrogenase* (NADH-Q reduktase kompleks)

- Overfører elektroner fra NADH til Q
- (NADH → FMN → jern-svovl centre → Q)

2. *Cytochrom reduktase* (QH-cytochrome c reduktase kompleks)

- Indeholder cytochrom b/c og jern-svovl proteiner

3. *Cytochrom oxidase kompleks*

- Indeholder
 - 13 forskellige polypeptider
 - 2 heme a grupper (a-a₃)
 - 2 kobber ioner
- Reducerer O₂ til H₂O

Bypassing

FAD / succinat dehydrogenase / glycerol phosphat dehydrogenase bypasser NADH-Q komplekset og går direkte til Q

Oxidativ phosphorylering

Energidannende reaktioner i respirationskæden kobles til den energikrævende syntese af ATP fra ADP og P_i

P / O - ratio

NADH = 3, FADH₂ = 2

Den chemiosmotiske hypotese

Step 1 (proton pumpning)

- Vha. redox reaktionerne i respirationskæden translokteres H⁺ fra mitochondrie matrix til det intermembranøse rum
- Skaber protongradient
 - 1 pH enhed (alkalisk indenfor)
 - 100-200 mV (negativ indenfor)

Step 2

- H⁺ bevæger sig tilbage til mitochondrie matrix gennem et integreret membran protein (F_o)
- F_o indeholder
 - Proton kanal
 - F₁ (mitochondrial ATPase)
- Der skal 2 protoner til at danne et molekyle ATP

Glucose oxidation efficiency

$$37 \cdot 7,3 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1} = 270,1 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$$

$$\frac{270,1}{686 \text{ (varme)}} \cdot 100 = \underline{\underline{39,6 \%}}$$

Begrænsning

- Nedsat elektron flow → nedsat ATP syntese
- Nedsat ATP syntese (fx mangel på ADP) → nedsat elektron flow
- Oxidativ phosphorylering er afhængig af
 - NADH, O₂, ADP, fosfat og V_{max}
- ADP er ofte den begrænsende faktor, dog kan V_{max} og O₂ være det under fx muskelarbejde

Iskæmi, hypoxia og anoxia

Energi-afhængige processer umuliggøres (fx membrantransport)

→ unormale ion-gradienter

→ cellulære ødemer

→ pasteur effekt

- glykolyse igangsættes

→ laktat ophobes

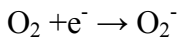
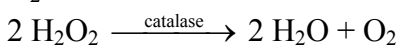
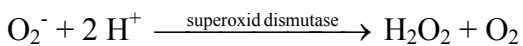
→ pH falder

→ celler og organeller ødelægges

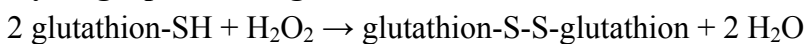
→ pH falder og enzymer kan påvises i blodet

LHON (Leber's hereditary optic neuropathy)

Pludselig blindhed hos voksne grundet synsnervens høje energi-behov

Superoxid dannelse**Superoxid degradation**

- Nødvendig for opretholdelse af aerobt liv
- Vitamin E eliminerer frie radikaler

Hydrogenperoxid degradation

Thermoregulation

Legemstemperaturer

Kernetemperaturen

Dyb legemstemperatur i truncus, hals, hovede og proximale ekstremiteter

Skallen

Huden på hele kroppen + distale ekstremiteter

Målesteder

Rectum

Måles mindst 5 cm inden for anus

Aorta

Den mest præcise, men mindst tilgængelige

Oesophagus

Måles i højde med hjertet

Axilen

Upålidelig målemetode

Sublingualt

Kræver stor omhu

Øregangen

Måles dybt og aflukket udadtil

Hudens temperatur

- 3-4 °C lavere end kernetemperaturen
- Højere ved skallen end ved kernen

Middeltemperatur = $0,7 \cdot \text{Kernetemperatur} + 0,3 \cdot \text{middelhudtemperatur}$

Varmedeponering

$$H_s = (T_{b2} - T_{b1}) \cdot 0,83 \cdot \text{legemsvægt (kg)}$$

$(T_{b2} - T_{b1}) = \text{Ændring i middeltemperaturen}$
 $0,83 = \text{Legemets varmekapacitet}$

Homoiotherme dyr

- Mennesker, fugle og andre pattedyr
- Kernetemperaturen reguleres inden for snævre grænser
- Mindre påvirkelig for ydre omgivelseres temperaturer

Poikilotherme (vekselvarme) dyr

Q_{10} -effekt

$$\frac{EOH(T_2)}{EOH(T_1)} = e^k \cdot (T_2 - T_1)$$

EOH(T) = Energiomsætningshastigheden til en given temperatur
 e^k = Fraktionel eksponentiel forøgelse i EOH pr. °C

$$(T_2 - T_1) = \text{Ændring i omgivelsernes temperatur}$$

Variationer

Døgn-minimum

De sene nattetimer

Døgn-maksimum

Om eftermiddagen

Døgnmiddeltemperatur

36,6 – 37 °C

Periodicitet som menstruationscyklus

- Falder 1 – 2 dage inden menstruation
- Stiger 0,2 – 0,6 °C efter ovulation

Varmebalance

$$H_s = H_m - (H_r + H_c + H_e)$$

H_m = Varmedannelsen

H_r = Varme afgivelse ved stråling (radiation)

H_c = Varmeafgivelsen ved konduktion og konvektion

H_e = Varmeafgivelsen ved fordampning (evaporation)

- Er $H_s = 0$, siges organismen at have været i varmebalance i tidsrummet

Termisk steady state

Tilstand hvor varmeafgivelse og varmeproduktion foregår med konstante og identiske hastigheder, og hvor temperaturen samtidig er uændret

Varmedannelsen

65 % foregår i abdominale viscera, hjertet og CNS

Thermoregulatorisk muskelaktivitet

Kulderystelser

- Cyklisk aktivering af muskel antagonister med en frekvens på 10 s^{-1}
- Forudgås af en stigning i muskeltonus

Non-shivering thermogenese

- Stigning i varmedannelsen forårsaget af kulde
- Igangsættes vha. noradrenalin
- Virker hovedsageligt på brunt fedtvæv

Varmeafgivelse vha. stråling

- 60 % af netto-varme-afgivelsen
- Strålingsmængden fra huden kan ændres vha.
 - a) Hudens temperatur
 - b) Hudens areal

Emissivitet (ϵ)

Udstrålingen fra en flade (pr. areal), i forhold til udstrålingen fra fladen på et absolut sort-legeme

Absolut sort-legeme

- Hullet i en indvendigt sortmalet kasse
- Har absorption = 1 og reflektivitet (R) = 0
- $R = 1 - \epsilon$
- Har maksimal emission af strålingsenergi ved enhver temperatur

Stefan-Boltzmann's lov

For absolut sort-legeme

$$Q = K_r \cdot T^4 \cdot A$$

Q = Emission af strålings energi pr. tidsenhed

K_r = Strålingskoefficient

T^4 = Legemets absolutte temperatur

A = Legemets areal

For andre flader

$$Q = \epsilon \cdot K_r \cdot T^4 \cdot A$$

Netto-varme transport mellem hud og væg

$$H_R = [K_R \cdot \epsilon_h \cdot \epsilon_w \cdot A \cdot F] \cdot (T_h^4 - T_w^4)$$

K_R = Strålingskoefficient

ϵ_h / ϵ_w = Emissivitet for hud (h) og væg (w)

A = Areal

F = Faktor der repræsenterer den den af huden der er udadvendt

$(T_h^4 - T_w^4)$ = Temperaturforskelle mellem hud (h) og væg (w)

- Værdierne i [] er for en siddende nøgen og voksen mand konstante og ca. 0,13

Varmeafgivelse vha. konduktion og konvektion

Konduktion

Finder sted når huden er i kontakt med et medium hvori der IKKE foregår bevægelse, og som afviger fra hudens temperatur (ca. 10 % af netto-varme-afgivelsen)

Konvektion

Finder sted når huden er i kontakt med et medium hvori der foregår bevægelse, og som afviger fra hudens temperatur (ca. 10 % af netto-varme-afgivelsen)

$$H_c = [K_c \cdot \sqrt{v}] \cdot (T_h - T_a)$$

K_c = Konvektionskoefficient

\sqrt{v} = Vindhastighed

$(T_h - T_a)$ = Temperaturforskellen mellem hud (h) og luft (a)

• Værdierne i [] er for en siddende nøgen og voksen mand konstante og ca. 0,12

- Konvektionen kan ændres vha.
 - a) Hudens temperatur
 - b) Legemsstilling
 - c) Bevægelse af legemet

Stråling og konvektion samlet

$$H_R + H_C = 0,25 \cdot (T_h - T_o)$$

$$T_o = T_a = T_w$$

0,25 = 0,12 + 0,13 (konstante værdier fra henh. stråling og konvektion)

$(T_h - T_o)$ = Temperaturforkel mellem hud (h) og omgivelser (o)

Varmeafgivelse vha. fordampning

- Fordampningen kan ændres vha.
 - a) Svedsekretionshastigheden
 - b) Hudens temperatur
 - c) Legemsstilling (herunder bevægelse af legemet)

Cutan perspiratio insensibilis

Ureguleret diffusion af vand gennem epitelet til hudoverfladen (ca. 10 % af netto-varme-afgivelsen)

Fordampning fra luftvejene

- Ses når luftfugtigheden i udåndingsluften er større end i indåndingsluften
- Fordampningen fra luftvejene kan ændres vha. ventilationens størrelse

Perspiration

- 1 L væske fordampet fra legemets overflade koster $580 \text{ kcal} \cdot \text{time}^{-1}$
- Mennesket kan svede op til 4 L i timen (udgør et stort varmetabs potentiale)
- Faktorer der bestemmer omfanget af svedproduktionen
 - a) Hudens temperatur

- b) Vanddampstensionen
- c) Udskiftning af luften

Intern varmetransport

I termisk steady state skal den varme der produceres i kernen og i musklerne transporteres til legemsoverfladen. Dette sker ved konduktion og konvektion

$$\text{Konduktans} = \frac{H/A}{(T_k - T_h)}$$

H = Varmeafgivelse fra huden pr. tidsenhed

A = Areal

$(T_k - T_h)$ = Temperaturforskel mellem kernen (k) og huden (h)

- Der indsættes metriske enheder (kcal, time m^2 og $^{\circ}C$)

$$\text{Isolationsværdi} = \frac{(T_k - T_h)}{H/A}$$

H = Varmeafgivelse fra huden pr. tidsenhed

A = Areal

$(T_k - T_h)$ = Temperaturforskel mellem kernen (k) og huden (h)

- Der indsættes metriske enheder (kcal, time m^2 og $^{\circ}C$)

Clo

Standard isolationsværdi på 0,18 metriske enheder (polar-jakke = 5-6 clo)

Varmetransport fra muskel til hud

- *Konduktion* direkte til huden
- *Konvektion* via blodet til huden
- *Konvektion* via dybe vener til enten kernen eller huden

Varmepåvirkning

Fingrenes AV anastomoser åbnes

→ vaskulær modstand mindskes

→ blodflow til overfladiske vener stiger

→ de overfladiske vener afkøles

Kuldepåvirkning

1. Vasokonstriktion i specielt hænder og fødder

→ modstrømsudveksling

→ koldt blod returneres

→ kuldepåvirkning af hypothalamus

→ cutan vasokonstriktion

2. Sekundær vasodilation (cold vasodilation)

3. Skiftende vasokonstriktion og dilation

Modstrømsudveksling

Under kuldepåvirkning varmer arterierne venerne op, hvorved varmen returneres til kernen

→ større perfusion uden et større varmetab tillades

Kemisk og fysisk temperaturregulation

Kemisk temperaturregulation

- Organismens evne til at regulere produktionen af varme
- Eksempelvis
 - De ydre betingelser for varmeafgivelse stiger (kulde)
 - organismen varmeproduktion stiger

Fysisk temperaturregulation

Organismens evne til at regulere betingelserne for varmeafgivelse / optagelse

- Eksempelvis
 - De ydre betingelser for varmeafgivelse stiger (kulde)
 - organismen varmeafgivelse forringes (fx vasokonstriktion)

Grænseværdier

Den kritiske temperatur

- Nedre grænse for den fysiske temperaturregulations funktionsbredde
- De fysiske metoder til forringelse af varmeafgivelsen er maksimalt mobiliseret

Øvre grænse for den fysiske temperatur regulation

Zone hvor Q_{10} -effekten gør sig gældende

Temperaturzoner

Den neutrale (indifferent) temperaturzone

Zone med konstant og minimal EOH

Den kemiske temperatur regulations funktionsbredde

Intervaller mellem ydertemperaturen der ophører den kemiske temperaturregulation og den kritiske temperatur

Den vasomotoriske regulationszone (den komfortable zone)

Zone mellem 21 og 25 °C hvor varmebalancen reguleres alene af cutan perfussion

Den sudomotoriske regulationszone

De ydertemperaturer hvor sekretionen og fordampning indgår i regulationen

Regulatoriske adfærdsændringer

- Muskelaktivitet (inkl. bevægelse til varmere eller koldere omgivelser)
- Ændring af legemsstilling
- Påklædning

Feber

Symptomer

Pyrexia (forhøjet kernetemperatur) og alment ildebefindende

Virkningsmåde

- Leukocytter stimuleres af bakterier, toxiner, vira, antigener og specielt endotoxiner
- endogene pyrogenes (små proteinstoffer) frigøres
- pyrogenes forhøjer set point ved at fremme syntesen af prostaglandiner
- prostaglandiner krydser blod-hjerne-barrieren og stimulerer hypothalamus

Akklimatisering

Gradvis tilstandsændring ved udsættelse for uvante omgivelser, der gør organismen bedre til at klare disse

Til varme

Større svedproduktion og mindre latenstid for sved-udbrudet

Til kulde

- Større varmeproduktion (kemisk termogenese)
 - Øget sekretion af thyroidea hormon og aktivering af sympatikus
- forøger det brune fedts vægt og aktivitet

Specielle reaktioner på varmeeksposition

Varmesynkopen

Kredsløbsinsufficiens pga. cutan vasodilation, dehydrering og tab af plasma

Varmeudmattelse

Nedsat svedproduktion pga. tab af vand og salt
→ temperaturstigning i kernen

Varmekramper (Stoker's disease)

Opstår når NaCl- og vandmangel kun erstattes af vand

Hedeslag

Totalt ophør af svedproduktion (anhidrose)
→ hyperpyrexia
→ alt fra let confusion til dyb coma til død

Hyperthermi

Dyb kernetemperatur...

32 °C

Personen kan tale og tænke, men der er retrograd amnesi

30 °C

Bevidsthedstab

25 - 30 °C

- Kulderystelse og andre termoregulerende funktioner ophører
- Ophør af spontan respiration
- Tendens til ventrikelflimmer

Hypothermisk kirurgi

Benyttes specielt under hjerte og hjerne operationer

Thermoreceptorer

Placering

Overfladiske exteroceptere

- Huden

Dybe og viscerale interoceptere

- Medulla spinalis, mesencephalon, cortex cerebri, bughulen og specielt *hypothalamus*

Responderende neuroner

Kulde-følsomme

Reagerer på temperaturfald inden for et vist interval (A δ fibre)

Varme-følsomme

- Reagerer på temperaturstigninger inden for et vist interval (C fibre)
- Kan ikke signalere varme-smerte (fyrrer ikke over 45 °C)

- Fyrer begge spontant under normale omstændigheder
- Er begge langsomt adapterende

Termo-effektorer

- Karmuskulatur, svedkirtler, skeletmuskulatur, brune fedtceller og spytkirtler
- Styres af CNS

Set point

Lokal temperatur, hvor termoregulatoriske reaktioner ikke er igang

Virkningsmekanisme

Sensorisk transduktion

Stimuli udløser receptor - / generator potentiale

→ terminal axon depolariseres over threshold

→ firing af aktionspotentialer

Komparation

Teori der bygger på at termoeffektornes aktivitet afhænger af forskellen mellem set point neuroners aktivitet og de temperatur-følsomme neuroner

Afvejning

Teori der bygger på at termoeffektornes aktivitet bestemmes ved at afveje fremmende og hæmmende input

Adaptation

Cellerne har forskellige adaptationsrater, hvormed der gives et mere nuanceret billede af bla. temperaturændringer

Langsomt adapterende

Registrerer konstant under længerevarende stimuli

Hurtigt adapterende

Registrerer primært start og slut på et længerevarende stimuli

Sensorisk kodning

Information om ydre stimuli til CNS, indeholdende stimuliets:

Sanseart

- Kodes vha. labeled-line sensoriske kanaler
- En gruppe af neuroner er dedikeret til at reagere på et slags stimuli og kun det

Fysiske placering

- Kodes vha. receptive felter
- Transmitteres fx i somatotopic maps

Størrelse

- Threshold afgør om et stimulus er stort nok til at skulle registreres
- Neuroner kan stimuleres både ved spatial og temporal summation

Intensitet

- Kodes som fyringsfrekvens for et neuron, eller antal aktive neuroner

Frekvens

- Kodes som intervallet mellem fyringer

Varighed

- Kodes af langsomt og hurtigt adapterende celler