

Poul og Troels'

Kompendium i biokemi

Indhold

1. ENZYMER.....	2
1.1. MEKANISME.....	2
1.2. KINETIK.....	3
1.3. COENZYMER.....	5
1.4. HÆMMERE.....	6
1.5. KONTROL AF ENZYMAKTIVITET.....	7
1.6. KLINISKE APPLIKATIONER.....	8
2. CITRONSYRECYKLUS.....	10
2.1. ANGIVE SUBCELLULÆR LOKALISATION, REAKTIONSLIGEVEGT OG COENZYMER FOR REAKTIONEN HVORVED PYRUVAT OMDANNES TIL ACETYL-CoA.....	10
2.2. REDEGØRE FOR REGULATIONEN AF PYRUVATDEHYDROGENASEKOMPLEKSET.....	10
2.3. ANGIVE SUBCELLULÆR LOKALISATION, DANNEELSE AF NUKLEOTIDTRIFOSFAT OG REDUKTIONSÆKVIVALENTER FOR ENKELTREAKTIONERNE I CITRONSYRECYKLUS.....	10
2.4. NEDSKRIVE DEN STØKIOMETRISKE NETTOLIGNING FOR OMSÆTNING AF 1 MOL ACETYL-CoA TIL CO ₂ OG H ₂ O VIA CITRONSYRECYKLUS.....	11
2.5. ANGIVE EKSEMPEL PÅ FOSFORYLERING PÅ SUBSTRAT-NIVEAU ("SUBSTRATE-LEVEL PHOSPHORYLATION") I CITRONSYRECYKLUS.....	11
2.6. DEFINERE ANAPLEROSE.....	11
2.7. REDEGØRE FOR LIGEVEGTEN I DEN TOTALE CYKLUS I RELATION TIL LIGEVEGTENE I DE INDGÅENDE REAKTIONER.....	11
2.8. REDEGØRE FOR REGULATIONEN AF CITRONSYRECYKLUS.....	12
2.9. ANGIVE PRINCIPPET I TRANSPORT AF METABOLITTER OVER MITOCHONDRIEMEMBRANEN.....	12
2.10. REDEGØRE FOR TRANSPORT AF REDUKTIONSÆKVIVALENTER ("REDOX SHUTTLES") OVER MITOCHONDRIEMEMBRANEN.....	12
3. KULHYDRATMETABOLISME.....	14
3.1. GLYKOLYSE.....	14
3.2. GLUKONEOGENESE.....	16
3.3. GLYKOGENSTOFSKIFTET.....	19
3.4. PENTOSEFOSFAT PATHWAY.....	20
3.5. KULHYDRATOMDANNELSER.....	20
4. LIPIDMETABOLISME.....	24
4.1. FEDTSYRESYNTese.....	24
4.2. TRIACYLGLYCEROL (TRIGLYCERID).....	25
4.3. LIPIDTRANSPORT.....	26
4.4. FEDTSYREOXIDATION.....	28
4.5. KETONSTOFMETABOLISME.....	29
4.6. FOSFOLIPIDER.....	29
4.7. CHOLESTEROLMETABOLISME.....	30
4.8. PROSTAGLANDINER, THROMBOXANER OG LEUKOTRIENER.....	31
5. AMINOSYREMETABOLISME.....	33
5.1. GENRELLE REAKTIONER.....	33
5.2. URINSTOF CYKLUS.....	34
5.3. SPECIFIKKE REAKTIONER.....	35
5.4. C1-METABOLISME.....	36
5.5. AMINOSYRE-DERIVATER.....	37
6. NUKLEOTIDMETABOLISME.....	39
7. INTEGRATION AF METABOLISMEN.....	42
7.1. REDEGØRE FOR DET METABOLISKE SAMSPIL MELLE M ORGANER VED FORSKELLIGE ERNÆRINGSTILSTANDE.....	42
7.2. REDEGØRE FOR GLUKOSE HOMEOSTASEN UNDER SULT.....	43
7.3. BESKRIVE LEVERENS METABOLISKE REGULATIONSMEKANISMER VED OVERGANG FRA NORMAL ERNÆRINGSTILSTAND TIL SULT.....	43
7.4. REDEGØRE FOR DET METABOLISKE SAMSPIL MELLE M ORGANERNE VED ARBEJDE, INSULIN-AFHÆNGIG DIABETES MELLITUS OG NONINSULIN-AFHÆNGIG DIABETES MELLITUS.....	43
8. HORMONER.....	45
8.1. STEROIDHORMONER.....	45
8.2. AMINOSYREDERIVEREDE HORMONER.....	47
8.3. PEPTIDHORMONER.....	48
9. VÆVENES SPECIELLE BIOKEMI.....	52
9.1. LEVER.....	52
9.2. MUSKLER.....	52
9.3. BLOD.....	53
10. FORDØJELSE OG ABSORPTION.....	58
10.1. BESKRIVE DE FORSKELLIGE FORDØJELSESENZYMER OG DERES RELATIVE BETYDNING.....	58
10.2. REDEGØRE FOR FORDØJELSEN AF PROTEINER, HERUNDER DELTAGENDE ENZYMER OG DISSES AKTIVERING, PRINCIPIELLE SPECIFICITET, DANNELSSESSTED SAMT FUNKTIONEL LOKALISATION.....	58
10.3. REDEGØRE FOR ABSORPTIONEN AF PROTEINERNES FORDØJELSESPRODUKTER, HERUNDER ANTALLET AF TRANSPORTSYSTEMER OG DISSES SPECIFICITET.....	58
10.4. REDEGØRE FOR FORDØJELSEN AF STIVELSE, LAKTOSE, SUKROSE OG CELLULOSE, HERUNDER DELTAGENDE ENZYMER OG DISSES EGENSKABER, DANNELSSESSTED SAMT FUNKTIONEL LOKALISATION.....	59
10.5. REDEGØRE FOR ABSORPTIONEN AF MONOSACCHARIDER I TARMEN.....	59
10.6. BESKRIVE HOVEDTRÆKKENE I FORDØJELSE OG ABSORPTION AF LIPIDER, HERUNDER BETYDNINGEN AF FEDTSYRERNES KÆDELÆNGDE OG DANNEELSE AF CHYLOMIKRONER.....	59
10.7. REDEGØRE FOR FOREKOMST OG BETYDNING AF FORSKELLIGE LIPASER I DEN INTESTINALE FORDØJELSE.....	60
10.8. BESKRIVE HOVEDTRÆKKENE I OMSÆTNINGEN AF GALDE, HERUNDER KONJUGERING TIL GLYCIN OG TAURIN SAMT ENTEROHEPATISK KREDSLØB.....	60
11. ERNÆRING.....	61
11.1. ENERGI.....	61
11.2. VITAMINER.....	63
11.3. UORGANISKE BESTANDDELE.....	69

1. Enzymer

1.1. Mekanisme

1.1.1. Angive hvordan enzymer klassificeres.

Enzymer klassificeres efter følgende egenskaber:

1. oxidoreduktaser (dehydrogenaser, peroxidaser)
2. transfereaser (aminotransferaser, glykosyltransferaser)
3. hydrolaser (peptidaser, esteraser)
4. lyaser = syntaser (citrat syntase, decarboxylaser)
5. isomeraser (epimeraser, glukose-6-P-isomerase)
6. ligaser = syntetaser (pyruvat carboxylase, carbamoyl-fosfat-syntetase)

De i parentes angivne enzymer/enzymgrupper er udelukkende eksempler.

De respektive grupper under-inddeles i grupper/undergrupper – dette system kaldes *enzyme catalogue system*.

1.1.2. Definere katalyse.

En øgning af reaktionshastigheden, ved at sænke aktiverings-energien. K_{eq} ændres ikke.

1.1.3. Redegøre for et enzyms aktive sæde.

Et enzym er som regel et stort, komplekst og typisk globulært protein, som oftest større end substratet. Ikke hele molekylet er aktivt ved katalyse – det aktive sæde er det sted, hvor reaktionen foregår. Dette kan foregå på forskellige faconer:

- approximation og orientering af substratet
- eksklusion af vand
- stabilisering af overgangstilstand
- gruppe overførsel

1.1.4. Definere enzym-substrat-kompleks.

Enzym-substrat-komplekset er den tilstand, hvor substratet er bundet til enzymet eller forstået som første fase i en enzymatisk proces.

For at enzym og substrat skal kunne indgå i et sådant kompleks, skal de passe sammen som pik i kusse.

1.1.5. Beskrive enzyms indvirkning på aktiveringsenergien

Enzymer sænker reaktioners aktiveringsenergi vha. ovennævnte fire metoder.

1.1.6. Redegøre for, hvordan pH og temperatur påvirker hastigheden af en enzymatisk reaktion og hvordan et enzym kan aktiveres af metal-ioner og ved proteolyse af sit zymogen

For at enzym skal kunne udføre sin funktion, kræves det, at det har en specifik tredimensionel konformation/ionisation. Flere faktorer kan påvirke proteiners konformation og ionisation.

pH kan påvirke aminogruppernes protoniseringsgrad. Dette har især betydning i fx. muskel-celler, som kan gennemgå relativt store ændringer i pH som følge af mælkesyre-ophobning.

Generelt foregår reaktioner hurtigere ved høj temperatur. Imidlertid kan en for høj temperatur denaturere enzymet.

Mange enzymer er afhængige af tilstedeværelsen af specifikke metal-ioner. Metal-ionerne kan medvirke til en gavnlig elektron-fordeling i et enzym. Desuden kan der være tilfælde, hvor et enzym kun virker, hvis substratet har dannet kompleks med en metal-ion. Dermed kan metal-ioner være prostetiske grupper eller coenzymer på samme vis som fx. FAD.

Et zymogen er et inaktivt forstadium til et enzym. Ved en ændring af zymogenet (fx. ved begrænset proteolyse) fås den aktive form, enzymet. Et eksempel er fordøjelsesenzymernes inaktive forstadier, fx. proelastase (\rightarrow elastase) og trypsinogen (\rightarrow trypsin).

1.2. Kinetik

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

Aktivitet: Forskellen i turnover number mellem den ikke-katalyserede og katalyserede reaktion.

Aktiviteten angives i forskellige enheder:

standard unit: den mængde enzymaktivitet, der omsætter 1 μmol substrat pr. min

katal (kat): den mængde enzymaktivitet, der omsætter 1 mol substrat pr. sekund

specifik aktivitet: Aktivitet per milligram enzym: Fx. 1 μmol substrat pr. minut per mg enzym.

Hvis katal anvendes som enhed for aktivitet, bliver den specifikke aktivitet nu til mol per sekund per mg protein.

Katalytisk hastighedskonstant (**turnover number**):

Det antal substrat-molekyler, som ét enzym-molekyle kan omdanne per sekund. "Turnover number" kan forkortes til kcat.

Michaelis-konstant (K_m):

Udtrykker enzymets affinitet for sit substrat; høj K_m svarer til lav affinitet.

K_m udtrykker den substrat-koncentration, hvor reaktionens hastighed er halvdelen af den maksimale hastighed.

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

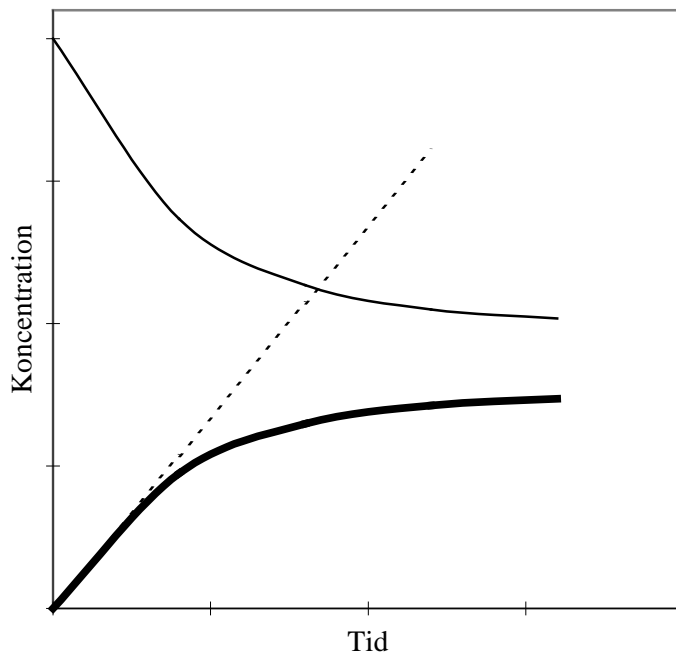
V_0 er den hastighed hvormed reaktionen forløber i starten (t_0) af et enkeltstående assey. I praksis bestemmes V_0 fx. ved at indtegne tangenten til en progress-kurve tæt ved Y-aksen.

V_{max} er den maksimalt opnåelige omsætnings-hastighed ved en given enzym-mængde. Normalt svarende til initial-hastigheden ved substrat-mætning.

1.2.3. Skitsere en progresskurve og redegøre for dennes forløb

En progress-kurve udtrykker produkt-koncentrationen ved en given tid.

Progress-kurven har hyperbel-form – hældningen er størst initialt, formen næsten linært i starten; til slut vil kurven næsten forløbe vandret:



Til tiden 0 er produkt-hæmningen minimal og substrat-tilbudet maksimalt. Derfor er det her, at omsætningshastigheden er størst. Med tiden stiger produkt-hæmningen og substratet bliver forbrugt. Til slut vil der indstille sig en ligevægt mellem substrat og produkt, som er bestemt af reaktionens K_{eq} .

En lav K_m vil give en høj initial-hastighed (stejl kurve) og ligevægt vil indstilles hurtigt.

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

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

Betingelser:

- Reaktionen skal være i steady state. Det vil sige, at koncentrationerne af substrat og produkt holdes konstante (tilførsel af forbrugt substrat, fjernelse af produceret produkt).
- Når der er tale om substrat-mætning vil alle enzym-molekyler være i enzym-substrat-kompleks.
- Når alle enzym-molekylerne er aktive (dvs. i substrat-enzym-kompleks) forløber reaktionen med størst hastighed.

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

Jo højere substrat-koncentration, desto højere initialhastighed.

(Og når substrat-koncentrationen går mod ∞ , vil v_0 gå mod V_{max} .)

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

Når man eksperimentelt vil bestemme de to parametre, udfører man et antal forsøg, hvor den initiale substrat-koncentration afviger mellem hvert forsøg.

For hvert forsøg tegnes progress-kurver og v_0 bestemmes.

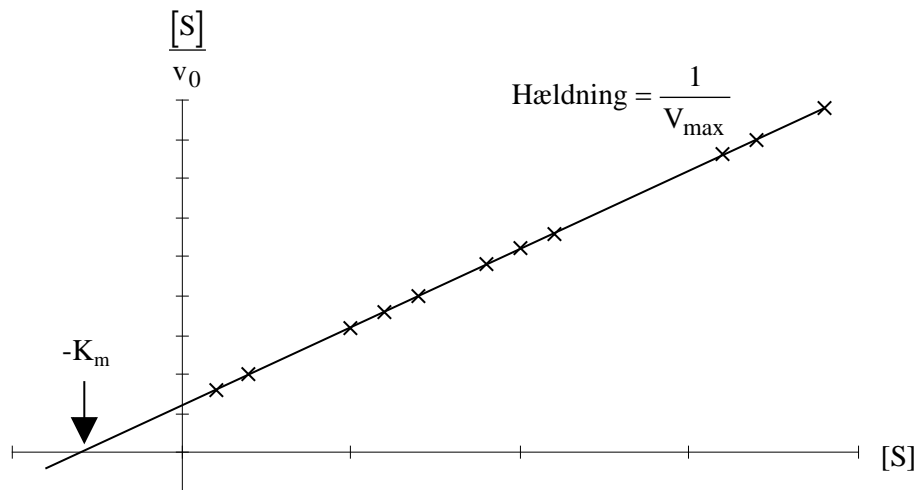
De forskellige værdier for v_0 indtegnes sammen med substrat-koncentrationen i (fx.) et Hanes-plot, hvor

- X-aksen er den initiale substrat-koncentration
- Y-aksen er $[S]/v_0$

Hældningen af dette plot er den reciprokke V_{\max} . Skæringspunktet med X-aksen er $-K_m$. Skæringen ved Y-aksen er komplet meningstom.

1.2.7. Skitsere en lineær transformeret Michaelis-Menten kurve f.eks. Lineweaver-Burk plot eller Hanes plot

Hanes-plot:



1.3. Coenzymmer

1.3.1. Definere coenzym og prostetisk gruppe og angive typiske coenzymmer

Cofaktorer er nødvendige for et enzyms funktion. De er ikke-peptider. Forskellen mellem coenzym og prostetisk gruppe:

Coenzym:	Selvstændigt stof, der medvirker ved reaktionen.
Prostetisk gruppe:	Tæt associeret til enzymet, evt. kovalent bundet hertil.
Apoenzym	Betegner 'moder-enzymet', dvs. enzym uden cofaktorer.
Typiske coenzymmer:	NAD(P), tetrahydrofolat, ascorbinsyre
Prostetiske grupper:	FAD, FMN, biotin, hæg

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

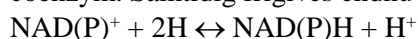
NAD (nikotinamid-adenin-dinukleotid): To nukleotider forbundet med en pyrofosfatgruppe.

NADP: Som NAD, men med en P-gruppe på adenin's ribose-gruppe.

Det indgående vitamin er niacin (B3).

1.3.3. Redegøre for mekanismen for oxidation med NAD^+

Ved reduktion af NAD(P) bliver H-grupperne bundet til nikotinamid-gruppen. Ved NAD(P)'s reduktion bliver substratet samtidig oxideret. Dehydrogenaser overfører to elektroner og én proton fra substrat til coenzym. Samtidig frigives endnu en proton fra substratet, så balancen bliver



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

FAD (flavin adenin dinukleotid): Riboflavin er via en pyrofosfat-bro koblet til adenin-nukleosidet

FMN (flavin mono nukleotid): Riboflavin esterificeret med en fosfat-gruppe

Riboflavin-vitaminet kaldet også B₂.

1.3.5. Redegøre for mekanismen for oxidation med FAD og FMN

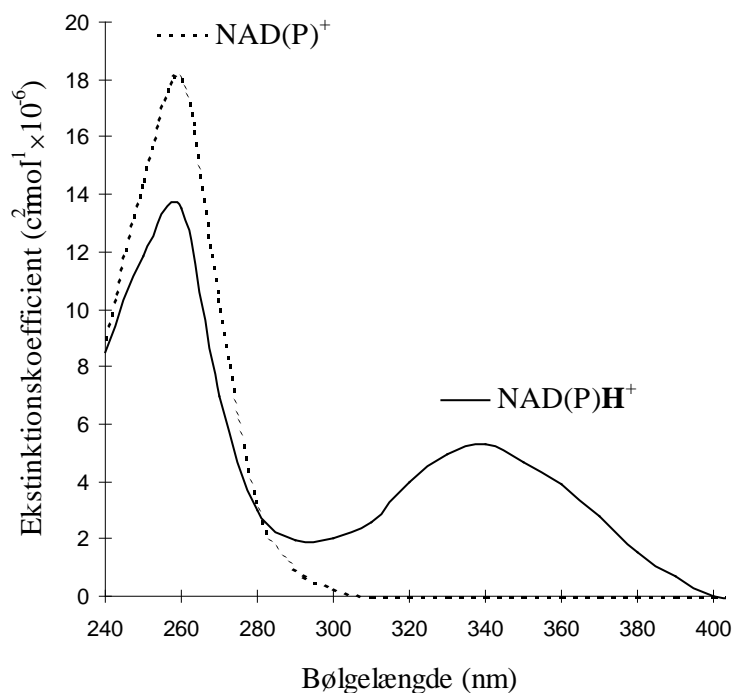
Når FAD eller FMN reduceres (under samtidig oxidation af substratet), bliver to elektroner og to protoner overført til to forskellige N-grupper i flavin.

1.3.6. Angive metallers betydning for oxidation med FAD og FMN

Zn, Fe, Mn og Cu fungerer som co-faktorer til FAD eller FMN. Disse metaller har en evne til at virke som 'elektron-buffere': De kan befinde sig i flere forskellige oxidationstrin og dermed midlertidigt opbevare elektroner.

1.3.7. Skitsere absorptionsspektret for NAD og NADH

På absorptionskurverne for NADs og NADHs molære ekstinktionskoefficient, findes en markant forskel ved 340 nm, hvor NADH absorberer, mens NAD ikke gør:



1.4. Hæmmere

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

Irreversibel/reversibel hæmning: Ved irreversibel hæmning bindes hæmmeren kovalent til enzymet uden at hæmmeren kan fjernes igen, mens det ved reversibel hæmning associeres mindre fast.

En **kompetitiv** hæmmer ligner substratet og konkurrerer derfor med substratet om plads på enzymets aktive site. En kompetitiv hæmmer forøger K_m , men har ingen effekt på V_{max} .

De ikke-kompetitive hæmmere deles i to grupper:

Un-kompetitive: Binder sig til enzym-substrat-komplekset. Forekommer ofte i multisubstrat-reaktioner. Sænker både K_m og V_{max} .

Non-kompetitive: Binder sig til enzymet på et andet sted end substrat-bindingsstedet, og kan derfor bindes til både enzym og enzym-substrat kompleks. Binding bevirker typisk en inaktiverende konformationsændring af enzymet. Effekten svarer til at fjerne enzym fra opløsningen, og V_{max} falder derfor, mens K_m er den samme. Forekommer ofte i forbindelse med multisubstrat-enzymet.

1.4.2. Angive effekten af K_m og V_{max} ved de forskellige former for enzymhæmning

Se ovenfor.

1.4.3. Beskrive anvendelsen af specifikke enzymhæmmere som lægemidler

Eksempler:

Acetylsalicylsyre: Hæmmer prostaglandinsyntases cyklooxygenase-funktion, således at arachidonsyre ikke omsættes til (bl.a.) prostaglandiner.

Metotrexat: Hæmmer tetrahydrofolat-reduktase, således at pyrimidin-syntesen stopper og celledeling ditto.

1.5. Kontrol af enzymaktivitet

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

Kooperativitet opstår ved enzymer, der har flere katalytiske subunits. Binding af substrat ændrer enzymets affinitet for 'efterfølgende' substrater i enten positiv eller negativ retning.

Ved positiv kooperativitet ses et fænomen, hvor initialhastigheden for reaktionen ændres voldsomt ved små ændringer i substrat-koncentrationen. Et michaelis-plot (v_0 på y-akse, substrat-konc. på x-akse) bliver S-formet (ligesom oxyhæmoglobin-kurven).

Ved negativ kooperativitet ses ingen S-formet michaelis-kurve, men en udfladet hyperbel (mindre V_{max}).

Allosteri:

Binding af en ligand ændrer enzymet konformation under samtidig ændring af dets aktivitet.

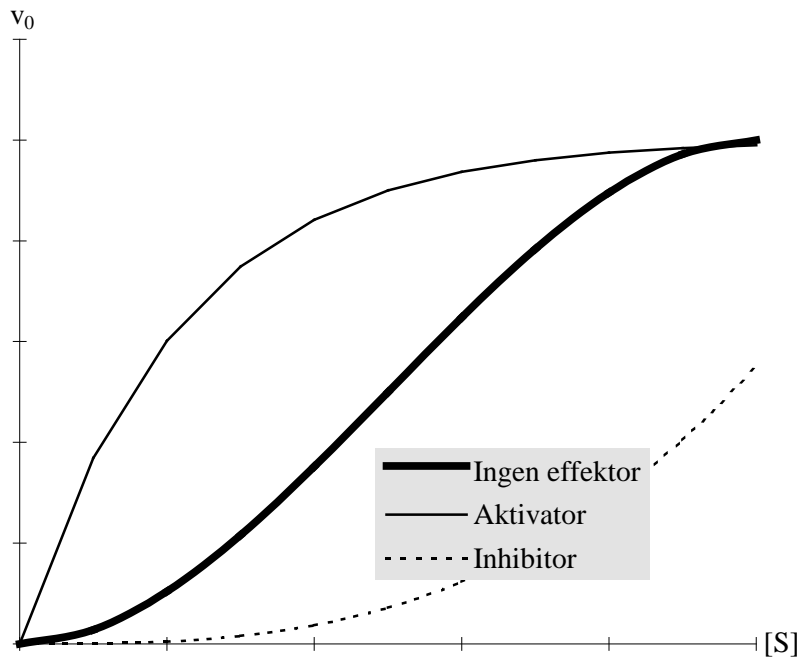
Allosterisk regulerede enzymer er altid oligomere: Har flere katalytiske subunits (hver subunit kaldes en protomer).

Som nævnt ovenfor giver allosteri sig udslag i en S-formet substrat-mætningskurve. Ved binding af en aktivator skifter S-kurven mod venstre: S-formen 'tydeliggøres' (Hill-konstanten øges til over 1) og K_m falder. Omvendt for inhibitorer.

En **ligand** er et stof, der bindes til enzymet. Der kan både være tale om substrat og regulator (effektor).

En **effektor** er en strengt regulatorisk ligand (undergruppe af ligand-begrebet). Indgår i reaktionen uden af blive forbrugt eller ændret.

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



1.5.2. Beskriv allosteriske enzymeres kvaternære struktur i relation til regulatorisk og katalytisk funktion

Allosteriske enzymer er som nævnt oligomere: Har flere (typisk identiske) subunits (protomere) med katalytisk aktivitet. Når en effektor bindes til en protomer, bliver denne mere aktiv på grund af en konformationsændring i molekylet. Denne konformationsændring vil i sig selv aktivere yderligere protomere, idet nabo-protomerene 'vrides', så de typisk 'åbner sig', så substrat lettere kan bindes. Den aktive konformation er mere stabil end den inaktive. Jo mere substrat der bindes, desto mere 'åbent' bliver enzymet: En kaskade-reaktion.

Omvendt ved enzymer, der udviser negativ kooperativitet: Binding af substrat til én subunit vrider enzymet over i en inaktiv konformation. Her er den inaktive konformation stabiliseret.

Allosteriske enzymer kan dermed befinde sig i mindst to aktivitetstilstande.

1.5.3. Angive et eksempel på kontrol af enzymaktivitet med kovalent modifikation

Fosforylering af et enzym, så dette bliver mere eller mindre aktivt.

Eksempel på deaktivering ved fosforylering: Glukagons inaktivering af glukogen-syntesen: Glukogen bindes til en receptor i cellemembranen. Receptorens intracellulære G-protein-del dissocierer og bindes til adenylat-cyklase. Adenylat-cyklasen producerer cAMP. cAMP aktiverer protein-kinase A (cAMP-afhængig protein kinase). Protein-kinase A fosforylerer glykogen syntase, som herefter er mindre aktiv.

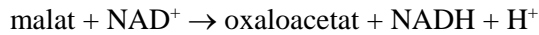
1.6. Kliniske applikationer

1.6.1. Redegør for princippet i en spektrofotometrisk kvantificering af enzymaktivitet

Ved en reaktion, hvor coenzymet NAD^+ reduceres til NADH og H^+ , kan man udnytte, at NADH absorberer lys ved 340 nm, mens NAD^+ ikke gør.

Hvis det støkiometriske forhold mellem produktdannelse og NADH -dannelse er 1:1, vil NADH -koncentrationen dermed svare til produkt-koncentrationen.

Eksempel: Bestemmelse af malat dehydrogenases aktivitet:



Andre markører end NAD (fx. radioaktive markører) kan bruges; betingelsen er blot, at reaktionen er koblet, således at syntese af produktet altid resulterer i en samtidig markør-syntese i et kendt støkiometrisk forhold.

1.6.2. Redegør for isoenzymer med laktat dehydrogenase som eksempel

Isoenzymer er forskellige proteiner med samme katalytiske funktion. Imidlertid er K_m og V_{max} ikke (nødvendigvis) den samme.

Eksempel: Laktat dehydrogenase er en tetramer, bestående af to slags subunits, H og M. Der eksisterer fem forskellige isoenzymer:

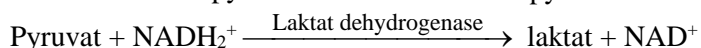
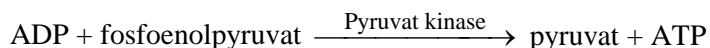
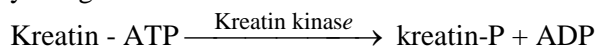
- H_4 - LD1 (myocardium og erythrocytter)
- H_3M - LD2 (myocardium og især erythrocytter)
- H_2M_2 - LD3 (hjerne og nyre)
- HM_3 - LD4
- M_4 - LD5 (lever- og skeletmuskel)

De forskellige isoenzymer har divergerende kinetiske egenskaber. Fx. har LD1 en meget lav K_m for pyruvat og inhiberes af meget høje pyruvat-koncentrationer (mindre tendens til laktat-ophobning). Modsat har LD5 en højere K_m for pyruvat, den substrat-inhiberes ikke.

1.6.3. Angiv et eksempel på klinisk betydning af enzymaktivitetsmåling i serum

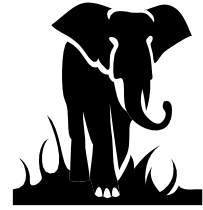
Ved celledød i muskler vil kreatin kinase frigives til blodet.

Den praktiske bestemmelse af kreatin kinases aktivitet kræver kobling af enzymets reaktion til to yderligere reaktioner:



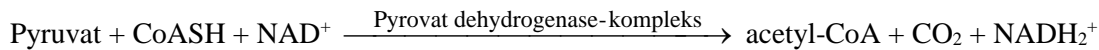
Adderes de sidste to enzymer i rigelige mængder (så de ikke udgør hastighedsbegrænsende trin), vil en måling af NAD^+ -koncentrationen være direkte relateret til kreatin kinases aktivitet.

2. Citronsyrecyklus



2.1. Angive subcellær lokalisation, reaktionslignevægt og coenzymer for reaktionen hvorved pyruvat omdannes til acetyl-CoA

Hele TCA-cyklus foregår i mitochondriet.



Reaktionen har ved fysiologiske forhold en stor negativ ΔG° .

Pyruvat dehydrogenase (PDH) udfører tre funktioner:

Pyruvat decarboxylase	Thiaminpyrofosfat er prostetisk gruppe i en reaktion, hvor CO_2 fraspaltes
Lipoamid transacetylase	Lipoamid er prostetisk gruppe i en reaktion, hvor acetyl-gruppen oxideres; samtidig overføres acetyl til CoA
Dihydroliipoamid dehydrogenase	FAD er prostetisk gruppe i en reaktion, hvor reduktionsækvivalenter overføres til NAD

2.2. Redegøre for regulationen af pyruvatdehydrogenasekomplekset

Når PDH er fosforyleret, er det inaktivt. Fosforyleringen (som udføres af en kinase) sker, når der er stor produkt/substrat ratio. En fosforylase sørger for de-fosforylering, når den modsatte situation er til stede.

Følgende stoffer er **aktivatorer** for PDH:

Pyruvat, ADP, NAD^+ , CoA, Ca^{2+} , catecholaminer og insulin

Inhibitorer:

ATP, NADH og acetyl-CoA

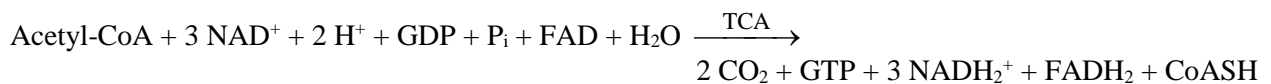
2.3. Angive subcellulær lokalisation, dannelse af nukleotidtrifosfat og reduktionsækvivalenter for enkeltreaktionerne i citronsyrecyklus

Som nævnt foregår hele TCA-cyklus i mitochondriet.

1. $\text{Acetyl-CoA} + \text{oxaloacetat} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Citrat-synthase}} \text{citrat} + \text{H}^+ + \text{CoASH}$. Stærkt exergon (= i praksis irreversibel)
2. $\text{Citrat} \xrightleftharpoons{\text{Aconitase}} \text{isocitrat}$. Reaktionen favoriserer citrat-dannelse, hvorfor forholdet mellem citrat og isocitrat skal være 20:1 for, at der er ligevægt
3. $\text{Isocitrat} + \text{NAD}^+ + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{Isocitrat dehydrogenase}} \alpha\text{-ketoglutarat} + \text{CO}_2 + \text{NADH}_2^+$. Denne oxidative decarboxylering er irreversibel/stærkt exergon.
4. $\alpha\text{-ketoglutarat} + \text{CoASH} + \text{NAD}^+ + \text{H}^+ \xrightarrow{\alpha\text{-ketoglutarat dehydrogenase}} \text{succinyl-CoA} + \text{NADH}_2^+ + \text{CO}_2$. Reaktionen er stærkt exergon; α -ketoglutarat er et multienzym-kompleks, der minder meget om PDH, fx. mht. prostetiske grupper.
5. $\text{Succinyl-CoA} + \text{GDP} + \text{P}_i \xleftarrow{\text{Succinat thiokinase}} \text{succinat} + \text{GTP} + \text{CoASH}$. Reaktionen er reversibel og uden den store ændring i ΔG° . Reaktionen er et eksempel på fosforylering på substrat-niveau.

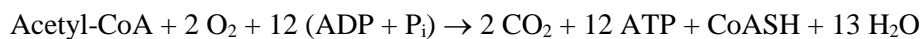
6. Succinat + FAD $\xleftarrow{\text{Succinat dehydrogenase}}$ fumerat + FADH₂. Enzymet er membranprotein i indre mitochondriemembran og indgår i den oxidative fosforylering, idet FADH₂ overfører sine reduktionsækvivalenter til ubiqlinon/coenzym-Q. FAD/FADH₂ er ikke frit diffusibelt, men indgår som prostetisk gruppe i enzymet. Reaktionen er frit reversibel.
7. Fumerat + H₂O $\xleftarrow{\text{Fumerat hydratase}}$ malat.
8. Malat + NAD⁺ $\xleftarrow{\text{Malat dehydrogenase}}$ oxaloacetat + NADH₂⁺. Reaktionen er stærkt endergon, men drives under fysiologiske forhold alligevel mod oxaloacetat, idet oxaloacetat's videre omsætning er så effektiv.

2.4. Nedskrive den støkiometriske nettoligning for omsætning af 1 mol acetyl-CoA til CO₂ og H₂O via citronsyreacyklus

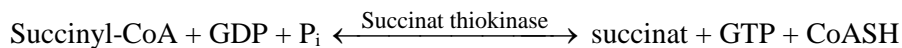


(Acetyl-CoA = CH₃CO-CoA)

Når reduktionsækvivalenterne efterfølgende oxideres i respirationskæden, bliver nettoligningen fra acetyl-CoA:



2.5. Angive eksemplet på fosforylering på substrat-niveau ("substrate-level phosphorylation") i citronsyreacyklus



2.6. Definere anaplerose

Anaplerose betegner opfyldning af intermediater i TCA-cyklus. Anaplerose er nødvendig, da flere af TCA-intermediaterne kontinuerligt 'fjernes' til brug for andre af metabolismens reaktioner.

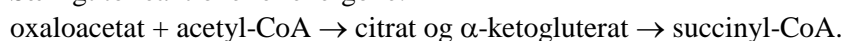
Anaplerose kan fx. ske med nedbrydningsprodukter fra glukogene aminosyrer.

Når acetyl-CoA tilsættes TCA er der ikke tale om anaplerose: De to acetylgruppens to C-enheder fjernes fuldstændig i TCA-cyklus; derfor kan man ikke syntetisere glukose ud fra fedt (bortset fra glycerol-metabolisme).

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

Samlet set er TCA er stærkt exergon proces, ΔG° ligger på -60 kJ. Der er to reaktioner (citrat \rightarrow isocitrat og især malat \rightarrow oxaloacetat), der er engergikrævende; for disse reaktioner gælder det imidlertid, at de efterfølgende reaktioner er så favorable (forløber så hurtigt), at flowet holdes i gang.

Særligt to reaktioner er exergone:



2.8. Redegøre for regulationen af citronsyrecyklus

Det er især i første halvdel af TCA at cyklusen reguleres allosterisk:

<u>Reaktion</u>	<u>Aktivatører</u>	<u>Inhibitorer</u>
1 (citrat synthase)		Citrat, ATP, succinyl-CoA.
3 (isocitrat DH)	ADP	NADH, ATP
4 (α -ketoglutarat DH)	Ca ²⁺	Succinyl-CoA, NADH, GTP

Den allosteriske kontrol af TCA er dog af dubiøs betydning.

I og med at TCA er en cyklus, får substrat-tilgængelighed og produkt-inhibition stor betydning (støkiometrisk kontrol).

Tilgængeligheden af oxiderede reduktionsækvivalenter (NAD⁺) er også altafgørende for flowet i cyklusen. Dermed er der en tæt kobling mellem TCA-cyklus og respirationskæden (*respiratorisk kontrol*).

Endelig er ADPs flow ind i mitochondriet en begrænsende/stimulerende faktor.

2.9. Angive princippet i transport af metabolitter over mitochondriemembranen

Der er forskellige kategorier af transportformer over en biologisk membran:

- Uden shuttle, ved fri diffusion
- Ved hjælp af et transport-enzym i membranen (shuttle) = faciliteret diffusion
- Ved aktiv transport vha. et transport-enzym, der får energien leveret ved fx. ATP-spaltning

Transport-enzymmer kan være af tre typer:

- Uniport
- Symport
- Antiport

Visse stoffer kan overhovedet ikke passere membranen (typisk indre membran, som er den 'tætteste'). Her må stoffet først 'midlertidigt' omdannes til et passabelt intermedat, hvorefter det originale stof gendannes, når intermediatet er nået ind i mitochondriet.

Eksempel: Acetyl-CoA kan ikke passere mitochondriemembranen. I stedet transporteres citrat ud (i antiport med malat). Acetyl-CoA og oxaloacetat gendannes herefter i cytosolen (ved ATP-forbrug).

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

NAD/NADH kan ikke passere mitochondriemembranen. I stedet tages malat-aspartat-shuttle systemet i anvendelse. Eksempel – man vil overføre to reduktionsækvivalenter fra mitosol til cytosol:

Oxaloacetat reduceres med NADH₂⁺ til malat. Malat passerer ud i cytosol via dicarboxylat permease i antiport med α -ketoglutarat. I cytosol re-oxideres malat til oxaloacetat under NADH₂⁺-produktion, hvorved reduktionsækvivalenten er overført.

For ikke at miste TCA-intermediater, transamineres oxaloacetat herefter med glutamat til α -ketoglutarat og aspartat (aspartat aminotransferase). Aspartat passerer ind i mitochondriet (via aspartat \leftrightarrow glutamat

antiport). I mitochondrium transamineres med α -ketoglutarat, hvorefter oxaloacetat er gendannet (med samtidig glutamat-dannelse).

3. Kulhydratmetabolisme

3.1. Glykolyse

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

Definition: Nedbrydning af glukose-6-P til pyruvat (Embden-Meyerhof-pathway) eller laktat.

Ved anaerobt stofskifte er glykolyse til laktat den eneste måde, hvorpå cellen kan generere ATP – omend udbyttet er beskedent.

Ved aerobt stofskifte er glykolysen – foruden en energi-genererende proces i sig selv – en omdannelse af glukose til metabolitter, der indgår i TCA-cyklus.

Specielle forhold i særlige celle-typer:

- Erythrocytten har glykolysen som eneste mulighed for ATP-produktion
- Leveren er – i modsætning til fx. muskeltvæv – i stand til at oxidere laktat til pyruvat; andre væv må udskille laktaten (der så viderebearbejdes i leveren)

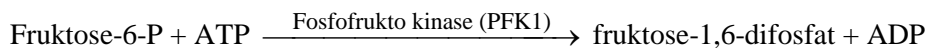
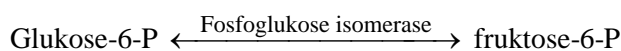
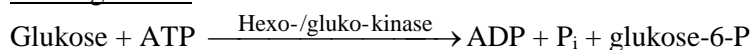
3.1.2. Angive subcellulær lokalisation for dannelse af ATP- og reduktionsækvivalenter i enkeltreaktionerne i glykolysen

Alle glykolysens reaktioner foregår i cytosol.

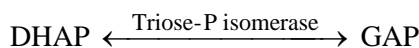
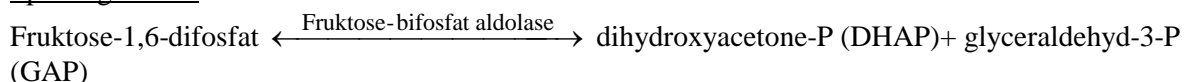
Glykolysen kan beskrives som kørende gennem tre stadier:

1. Priming
2. Splitting
3. Oxidoreduction-phosphorylation

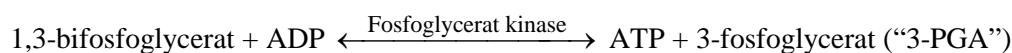
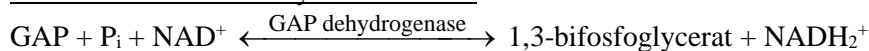
Priming-stadiet

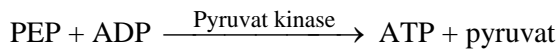
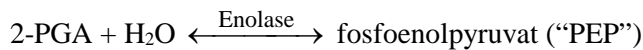
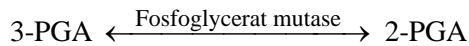


Splitting-stadiet

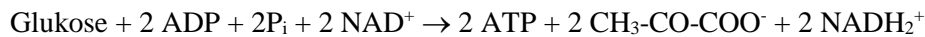


Oxido-reduktions/fosforylations-stadiet





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



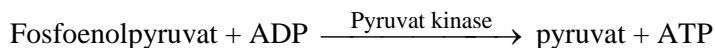
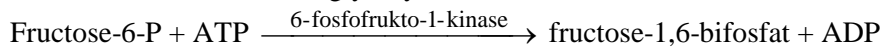
Reoxidation af NADH:

- I **levervæv** anvendes et shuttle-system (typisk malat/aspartat-shuttle) til at transportere H'erne fra NADH ind på indersiden af mitochondriemembranen. Her overføres de til mitochondrielle NAD'er. Mitochondriel NADH har en P/O-ratio på 3. Derfor vil én NADH via denne pathway blive til 3 ATP'er.
- I arbejdende **muskelvæv** er der ikke tid til at overføre NADH til mitochondrie-lumen. I stedet overføres NADH's H'er til dihydroxyacetone-P, som herved omdannes til glycerol-P; enzym: glycerolfosfat dehydrogenase. Glycerol-P oxideres på ydersiden af mitochondriemembranen af et glycerolfosfat dehydrogenasekompleks, som overfører H'erne til coQ. CoQH₂'s P/O-ratio er 2. Derfor bliver én NADH via denne pathway til 2 ATP'er.
- I celler, der arbejder under anaerobe forhold, kan NAD⁺ gendannes ved reduktion af pyruvat til laktat

P/O-ratioen betegner ATP'er, der produceres pr. H₂O dannet i den oxidative fosforylering.

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

Der er to irreversible trin i glykolysen:



Resten af reaktionerne er reversible og forløbsretningen vil afhænge af reaktanternes koncentrationer.

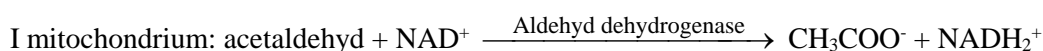
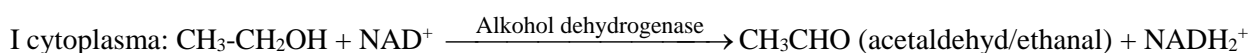
3.1.5. Beskrive betydningen af fosforylerede intermediære forbindelser i glykolysen, herunder angive to forbindelser som kan overføre fosfat til ADP (fosforylering på substrat-niveau)

De fosforylerede intermediater besidder en potentiel energi, der kan bruges ved den trinvis nedbrydning af glukose.

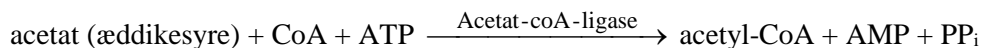
Forbindelser, der kan overføre fosfat til ADP på substratniveau:

- Glycerat-1,3-bifosfat via fosfoglyceratkinase
- PEP 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 mitochondrium:



Hastighedslimiterende faktor er mængden af cytosolær NAD^+ tilgængelig for alkohol dehydrogenasen.

Disulfiram inhiberer aldehyd dehydrogenasen, hvorved det toksiske acetaldehyd accumulerer og resulterer i en ubehagelig tilstand.

3.1.7. Redegøre for regulationen af glykolysen

Hvis hexokinase/glukokinase-reaktionen udelades, er første regulerede trin *omdannelsen af fructose-6-P til fructose-2,6-P*, katalyseret af fosfofruktokinase (PFK1).

PFK1 stimuleres af fructose-2,6-difosfat og AMP – og hæmmes af ATP og citrat. PFK1's syntese induceres af insulin.

Fructose-2,6-difosfat dannes fra fructose-6-P af PFK2. PFK2 stimuleres ved de-fosforylering; defosforyleringen udføres af en protein-fosfatase, hvis aktivitet stimuleres af insulin. Endvidere hæmmer citrat fosfofruktokinase (PFK2).

Fructose-2,6-difosfat fjernes af fructose-2,6-difosfatase (FDP). FDP er aktiv i sin fosforylerede form; fosforyleringen udføres af en cAMP-afhængig protein-kinase. cAMP-produktion stimuleres af glukagon.

Det skal bemærkes, at både protein fosfatase og protein kinase virker 'begge veje', dvs. hvor fx. protein fosfatase stimulerer fosfofruktokinase PFK2 (som danner fructose 2,6-difosfat), vil den tilsvarende inhibere fructose 2,6-difosfatase (FDP 2, som nedbryder fructose-2,6-difosfat til fructose-6-fosfat under fraspaltning af fosfat og forbrug af vand).

Det omvendte gælder for protein kinasen, der som bekendt virker antagonistisk til protein fosfatase.

Næste regulerede trin i glykolysen er *omdannelsen af PEP til pyruvat* via pyruvat kinase. Regulation:

<u>Stimulerende</u>	<u>Inhiberende</u>
fructose-1,6-bifosfat	glukagon (via cAMP)
insulin	ATP
	alanin
	acetyl-CoA

Visse af disse regulationer foregår allosterisk. Andre regulerende effekter sker via fosforylering/de-fosforylering med hhv. proteinkinase/proteinfosfatase. Dette er tilfældet for insulins og glukagons effekter (insulin har endvidere en induktiv effekt på pyruvat kinases syntese).

3.2. Glukoneogenese

3.2.1. Definere glukoneogenese

De novo syntese af glukose ud fra laktat TCA-anaplerotiske metabolitter, primært glukogene aminosyre-nedbrydningsprodukter. Glukoneogenesen kan betragtes som en 'omvendt' glykolyse, med væsentlige ændringer. Forskellene ligger i de irreversible reaktioner.

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

Den generelle betydning består i opretholdelse af et sufficent plasmaglukoseniveau. Dette er især vigtigt i CNS, perifert nervevæv, samt erythrocytter.

De vigtigste forstadier er de glukogene aminosyrer, herunder især alanin, glutamin.

Andre vigtige forstadier er: Glycerol, laktat og malat.

Langt hovedparten af glukoneogenesisen foregår i leveren: 90 %. Resten foregår i nyrenerne.

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

3.2.3.1. Cori-cyklus

Denne proces indebærer omdannelse af laktat til glukose.

Laktat produceres i celler uden mitochondrier (erythrocytter og hvide muskelceller), og i væv, hvor iltforsyningen ikke er tilstrækkelig – såsom hårdt arbejdende muskeltvæv. Med blodet transporteres laktat til leveren.

Laktat oxideres i cytosol til pyruvat, katalyseret af laktat-dehydrogenase, med NAD^+ som coenzym.

Pyruvat transporteres til mitochondriet via en pyruvat permease.

Pyruvat carboxyleres til oxaloacetat via enzymet pyruvat carboxylase – pyruvat carboxylasen har biotin (et B-vitamin) som prostetisk gruppe. Processen forbruger ATP.

Oxaloacetat transporteres til cytosol, hvor oxaloacetat decarboxyleres til PEP under forbrug af GTP.

Herved undviges glykolysens ene irreversible trin.

Dernæst forløber en revers glykolyse indtil fructose-1,6-bifosfat.

Fructose-1,6-bifosfat defosforyleres til fructose-6-fosfat. Enzymet der katalyserer denne proces er fructose-bifosfatase. P_i fraspaltes hydrolytisk.

Fructose-6-fosfat transporteres til ER, hvor det isomeriseres til glukose-6-fosfat. Dette produkt defosforyleres slutteligt af en glukose-6-fosfatase, hvorefter glukose kan udskilles til blodbanen. Denne proces er ligeledes en hydrolytisk defosforylering.

3.2.3.2. Alanin-cyklus

I lighed med Cori-cyklus, transporteres 3-carbon intermediater fra det perifere væv til lever, hvor det indgår i glukoneogenesisen. En anden lighed består i at det perifere væv udfører glykolyse af glukose, stammende fra leveren.

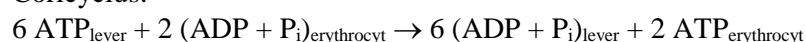
I alanin-cyklus foregår glykolysen aerobt, dvs. at glukosen nedbrydes til pyruvat, i stedet for, som i Cori-cyklus, til laktat.

Pyruvat transamineres i det pågældende væv til alanin, som derefter eksporteres til leveren. Her elimineres NH_2 -gruppen, og denne forbruges i ureasynthesen. Pyruvaten kan herefter indgå i glukoneogenesisen på samme måde som i Cori-cyklus.

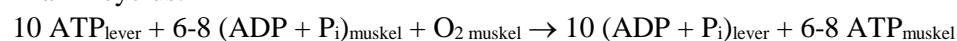
Alanincyklus er pga. ureasynthesen mere energikrævende end Cori-cyklus – til gengæld kan der på denne måde fjernes aminogruupper fra de perifere væv.

Slutteligt kan man opstille energiregnskaber for de to 'cycles':

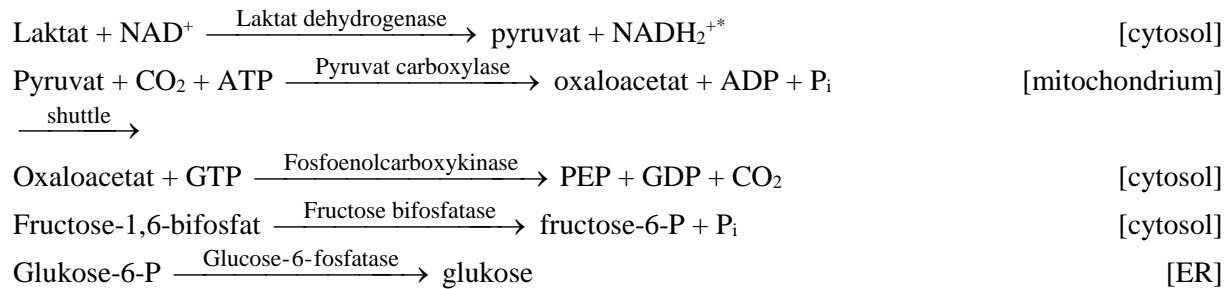
Coricyklus:



Alanin-cyklus:

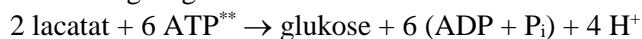


3.2.4. Beskrive de reaktioner i glukoneogenesen fra laktat, der er katalyseret af enzymer, der ikke indgår i glykolysen, herunder angive subcellulær lokalisation, samt redegøre for de energetiske forhold



*) NADH_2^+ bruges til gengæld senere i processen ($1,3\text{-bifosfoglycerat} \rightarrow \text{glyceraldehyd-3-P}$), så netto-NAD/NADH-forbrug = 0.

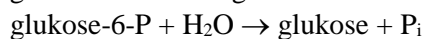
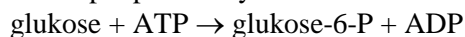
Nettoenergi-regnskab:



***) To ATP'er er ikke nævnt i ovennævnte reaktionstrin; de forbruges i én af de processer, der 'til fælles' med glykolysen: $3\text{-fosfoglycerat} + \text{ATP} \leftrightarrow 1,3\text{-bifosfoglycerat}$

3.2.5. Beskrive futile cykler

Eksempel på futile cyklus:



Glukoses omdannelse til glukose-6-P og tilbage igen foregår konstant i leveren.

Fidusen ved en sådan (energikrævende) futile cyklus er en slags buffer-virkning: hvis glukose-6-P ophobedes statisk, ville det binde en masse P'er, der så ikke kunne indgå i andre af cellens metaboliske funktioner at man ved påvirkning af et af enzymerne hurtigt kan nå en stor forskydelse af forholdet mellem de to stoffer

3.2.6. Redegøre for regulationen af glukoneogenesen

Aktiverende

I pyruvat \rightarrow oxaloacetat processen:

Cortisol og glukagon inducerer pyruvat carboxylase (omvendt med insulin)

Acetyl-CoA aktiverer samme enzym allosterisk

I fruktose-6-P/fruktose-1,6-P omsætningen:

Glukocorticoider (fx. cortisol): Inducerer syntesen af fruktose-1,6-bifosfatase.

Glukagon (vigtigst):

Anti-glykolytiske effekter: cAMP aktiverer proteinkinase, som fosforylerer fosfofruktokinase-2 (PFK2); sidstnævnte inaktiveres herved. Samtidig fosforyleres fosfofrukto-difosfatase, der herved aktiveres. Alt i alt nedsættes konc. af fruktose-2,6-difosfat, hvorved fosfofruktokinase-1 (PFK1) nedsættes og det sikres, at glukoneogenese ikke kører samtidig med glykolyse. Glukagon har også en anti-glykolytisk effekt på pyruvat-kinase, som fosforyleres = inaktiveres.

Glukoneogenetiske effekter: Inducerer syntesen af fruktose-1,6-bifosfatase.

Inhiberende

Insulin: Hæmmer syntesen af fruktose-1,6-bifosfatase

Den futille cyklus mellem glukose og glukose-6-P påvirkes i retning af glukose af følgende hormoner: Cortisol og glukagon (inducerer glukose-6-fosfatases syntese). Insulin har den modsatte effekt.

3.3. Glykogenstofskeftet

3.3.1. Redegøre for forekomst og funktion af glykogen

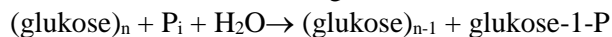
Glykogen findes i muskler og lever; omfanget af energi bundet i glykogen svarer kun til 2% af den mængde energi, der er lagret som fedt. Det fede ved glykogen er, at energien herfra lyn-hurtigt kan mobiliseres. Fordelen ved lagring som glykogen i forhold til lagring som fx. glukose er, at glykogen-molekylet har en meget lavere osmotisk aktivitet.

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

Subcellulær lokalisation: Cytosol.

Enzymet, der spalter glykogen til glukose-1-P er glykogen fosforylase. Den fosforilytiske kløvning er ikke energi-krævende.

Reaktionen forløber som følger:



Glukose-1-P omlejres herefter til glukose-6-P af fosfoglukomutase.

Omkring glykogen-molekylets forgreningspunkter kræves et særligt enzym for videre nedbrydning. I en afstand af fire glukosylgrupper fra forgreningsstedet træder forgrenings-enzymet i kraft.

Forgreningsenzymet arbejder i to trin:

1. Forgreningsenzymet flytter en gruppe på tre glukosyl-enheder fra forgreningsstedet til en terminal glukosylgruppe på en anden af glykogen-molekylets kæder
2. Tilbage sidder én glukosyl-enhed, der endelig fraspaltes som glukose (igen af forgreningsenzymet)

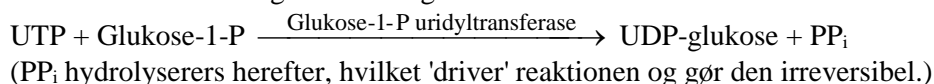
3.3.3. Angive den organmæssige lokalisation af reaktionen der fører til dannelse af glukose ud fra glukose-6-fosfat

Kun leveren har det nødvendige enzym for denne proces: Glukose-6-fosfatase (i ER).

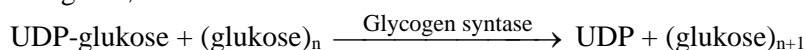
3.3.4. Beskrive de reaktioner, der fører til inkorporering af en glukoserest i glykogen herunder angive fosfats betydning for ligevægtens beliggenhed

I første omgang skal glukose-6-P omformes til glukose-1-P. Dette sker via fosfoglukomutase.

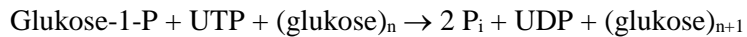
Næste trin er tilkobling af UDP til glukose-1-P:



UDP-glukose er 'aktiveret', således at den efterfølgende tilkobling på en glykogen-kæde kan ske uden energi-tilførsel:



3.3.5. *Nedskrive den støkiometriske nettoligning for glukogensyntese fra glukose-1-fosfat og UTP*



3.3.6. *Redegøre for regulationen af glykogensyntese og glykogen-nedbrydning i muskel og lever*

Glykogen-fosforylase er aktiv i sin fosforylerede form. Omvendt er glykogen-syntase aktiv i sin defosforylerede form.

Glykogensyntesen fremmes ved samtidig inaktivering af fosforylase og aktivering af glykogensyntase.

Regulationen er 'spejlvendt' når det gælder følgende regulatorer (hvor ikke andet nævnt sker regulationen allosterisk):

Glykogen-syntese-stimulation:

Insulin (både via allosterisk og induktiv øgning af enzymets aktivitet), glukose-6-P

Glykogen-syntese-inhibition:

Glukagon (i lever)
Epinephrin (i lever via Ca^{2+} , i muskel via cAMP)

Særligt gælder det for glykogen-syntesen, at glykogen hæmmer (uden en omvendt effekt på glykogen-nedbrydningen).

Særligt gælder det for glykogen-nedbrydningen, at glukose hæmmer (uden en omvendt effekt på glykogen-syntesen). Endvidere gælder det i muskelceller som noget særligt, at via neuro-stimuli (Ca^{++} som second messenger) kan aktivere.

3.4. Pentosefosfat pathway

3.4.1. *Redegøre for betydningen af pentosefosfat pathway*

For det første leverer denne pathway ribose-5-P til nukleotid-syntese.

For det andet leverer denne pathway NADPH_2^+ , som efterfølgende bruges i extra-mitochondrielle redoxprocesser.

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

For reaktionen glukose-6-P til glukunolacton-6-P er det enzymet glukose-6-P dehydrogenase, der samtidig reducerer NADP til NADPH_2^+ .

Glukunolactonase åbner herefter ringstrukturen hydrolytisk under fraspaltning af H^+ .

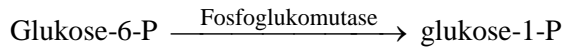
Endelig katalyserer glukonat-6-P dehydrogenase reaktionen, hvorved glukonat-6-P bliver til ribulose-5-P. Processen indebærer en oxidativ decarboxylering med NADP^+ -forbrug og med fraspaltning af CO_2 . Processen forbruger H^+ som co-substrat.

3.5. Kulhydratomdannelser

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

Før kulhydrat-grupperne kan bindes til proteinet, skal en nukleotid-gruppe påkobles. Nukleotid-gruppen fraspaltes, når kulhydrat-derivatet bindes til proteinet.

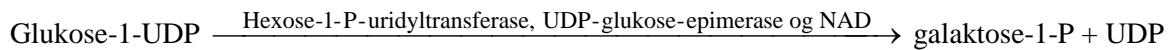
Kroppens forskellige monosaccharid-rester kan alle syntetiseres med udgangspunkt i glukose-6-P:



Monosacchariderne skal generelt have tilkoblet en nukleotid-gruppe, før videre omdannelse kan ske. Eksempel – glukose-1-P's omdannelse til galaktose:



Herefter er glukose klar til epimerisation:



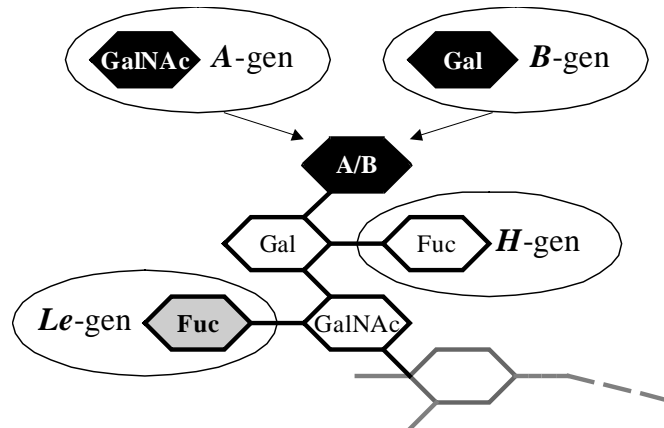
Ofte indgår modificerede saccarid-grupper i glukoprotein; det drejer sig om sukkergrupper, hvori indgår en acetyleret N-gruppe. Eksempel: N-acetyl-glukosamin.

3.5.2. Angive det molekylære grundlag for AB0 blodgruppensystemet og for Lewis systemet

På overfladen af erythrocytter findes membran-glyko-proteiner og -lipider, hvis terminale sukker-grupper er bestemmende for blodgrupper.

3.5.2.1. ABO-systemet

Alle har et såkaldt H-gen, der koder for en fukosyltransferase; transferasen kobler fukose på en galaktose i den frie ende af et protein- eller lipid-koblet oligosaccharid.



Visse personer har herudover et A-gen, som koder for N-acetylgalaktosamin transferase, der kobler N-acetylgalaktosamin til samme terminale galaktose-gruppe som nævnt ovenfor.

Andre har et B-gen, som i stedet koder for galaktose transferase.

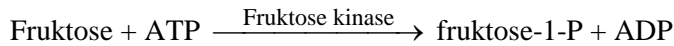
Som en tredje gruppe findes folk, hvor A/B-genet er erstattet af et inaktivt enzym, hvorfor der ikke sker yderligere tilkobling til den terminale galaktose-gruppe. Denne gruppe kaldes gruppe 0.

Endelig findes AB-gruppen, som både har A- og B-gener.

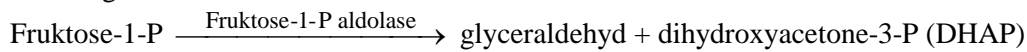
3.5.2.2. Lewis-systemet

Sukkergruppen ligefør ovennævnte galaktosegruppe er N-acetyl-glukose. Til denne gruppe kan tilkobles fukose, hvis Lewis- (Le-) genet er til stede.

3.5.3. Angive enzymnavne og coenzym for de reaktioner, der indleder nedbrydningen af fruktose



Efterfølgende:



Dihydroxyacetone-3-P's videre nedbrydning sker i glykolysen.

Glyceraldehyd kan herefter få tre skæbner:

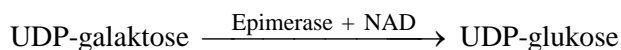
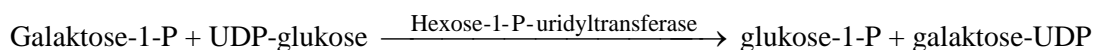
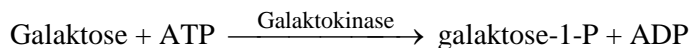
- Det kan fosforyleres til glyceraldehyd-3-P, som videre nedbrydes i glykolysen/glukoneogenesen
- Det kan oxideres til glycerat; glycerat fosforyleres herefter til 3-P-glycerat, der ligeledes indgår i glykolysen/glukoneogenesen
- Det kan reduceres med NADH_2^+ til glycerol. Glycerol kan herefter bruges i triacylglycerol-syntese. Alternativt kan glycerol fosforyleres og epimeriseres til dihydroxyacetone-3-P (DHAP), der indgår i glykolysen/glukoneogenesen. (NADH_2^+ -forbruget ved denne nedbrydning af glyceraldehyd er gunstigt for nedbrydning af alkohol.)

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

Ved arvelig fruktose intolerance mangler fruktose-1-fosfat-aldolase. Herved ophobes fruktose-1-P, hvorved inorganisk fosfat ikke kan indgå i den oxidative fosforylering.

En anden form for fruktose-intolerance er, hvor fruktokinasen er insufficient. Denne fruktose-intolerance resulterer i øgede koncentrationer af fruktose i kropsvæsker, men i øvrigt er tilstanden ikke livstruende.

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



Glukose-1-P dannes endelig via endnu en uridyl-transferase-reaktion.

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

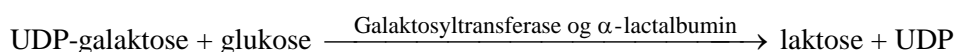
Ved galaktosæmi er galaktokinase eller hexose-1-P-uridyltransferase ikke suffieient fungerende.

I første tilfælde medfører insufficiensen en relativt mild tilstand, dog med risiko for katarakt. Sidstnævnte fører til ophobning af galaktose-1-P; denne er af ukendte grunde toksisk.

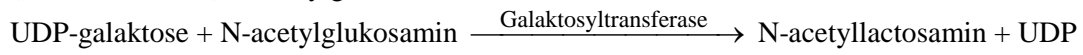
Mælkesukker-allergi er synonymt med denne tilstand, idet galaktose er den ene af de to saccarider i lactose.

3.5.7. Redegøre for syntesen af laktose i mælkekirtlen

Laktose syntetiseres ud fra galaktose og glukose:



α -lactalbumin (findes udelukkende i mamma-væv) har i sig selv ikke katalytisk aktivitet, men modificerer specificiteten af galaktosyltransferase, således, at galaktosyltransferasen producerer laktose i stedet for (som i andre væv) N-acetylglucosamin:



4. Lipidmetabolisme

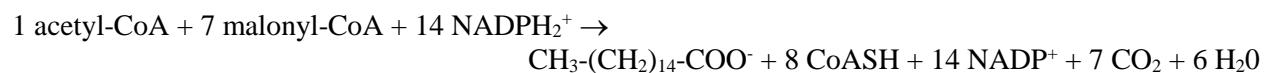
4.1. Fedtsyresyntese

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

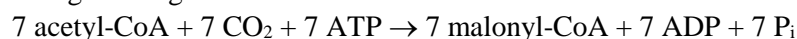
Acetyl-CoA er udgangsstof for syntesen. For det første fungerer Acetyl-CoA som primer. For det andet er det Acetyl-CoA, der sammen med CO₂ (fra bicarbonat) carboxyleres til malonyl-CoA, som er byggesten i resten af processen.

Coenzymer: ATP leverer energien til at carboxylere acetyl-CoA + CO₂ → malonyl-CoA. NADPH leverer H⁺ til reduktion af den voksende fedtsyre.

Total reaktion:



Energetisk regnskab:



Total-støkiometri:



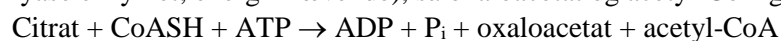
Lokalisation: Cytoplasma. Acetyl-CoA skal via citrat-shuttle ud fra mitochondriet (acetyl-CoA kommer fra pyruvat-dehydrogenase-reaktionen).

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

Acetyl-CoA dannes i pyruvat-dehydrogenase-reaktionen og skal gennem citrat-shuttle ud i cytosolen. Carnitin-shuttle er en alternativ transportvej.

Citrat-shuttle: Acetyl-Coa + oxaloacetat → citrat + CoASH

Citrat udveksles over mitochondriemembranen med malat. I cytoplasma spaltes citrat (vha. ATP-citrat-lyase enzymet; energi-krævende), så oxaloacetat og acetyl-CoA gendannes:



NADPH dannes i pentose-fosfat-reaktionen.

4.1.3. Angive opbygning og funktion af fedtsyresynthase-komplekset

Enzymet er en dimér. Hver subunit har sulfat-grupper, hvortil mellemprodukterne bindes. Én sulfatgruppe sidder på 'acetyl carrier protein' – ACP – der har ligheder med CoA; denne del af enzymet kaldes 'P-gruppen'. Den anden sulfatgruppe sidder på en cysteinyl-gruppe og benævnes derfor 'C-gruppen'.

ACP fungerer som en lang arm, der trinvis bærer den voksende acyl-gruppe rundt til de forskellige reduktions-reaktioner. C-gruppen bruges som midlertidig opmagasineringsplads mellem hver runde af reduktioner: En ny malonyl-gruppe sætter sig på ACP, hvorefter acyl-gruppen smelter sammen med den nye malonyl-gruppe på ACP under fraspaltning af CO₂.

Når cyklusen har kørt syv gange, frigøres acylkæden som palmitat.

4.1.4. Redegøre for regulationen af fedtsyresyntesen

Hovedregulationen finder sted ved acetyl-carboxylasen, da denne udfører *the commitment step* for acetyl-CoA's skæbne. Carboxylasen er aktiv i sin deforforylerede form; fosforylering foregår vha. cAMP. Glukagon signalerer til fosforylering (=deaktivering). Insulin aktiverer enzymet.

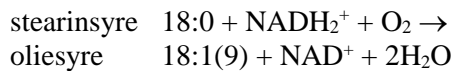
Citrat er allosterisk aktivator af carboxylasen, mens fedtsyre-CoA hæmmer.

Kostens sammensætning har en langtidseffekt på fedtsyre-syntesen gennem stimulation/hæmning af carboxylasens syntese: Fx. vil en kulhydrat-rig/fedt-fattig kost inducere større syntese af enzymet.

Produktionen af fedtsyre-synthase enzymet er også påvirkelig af kostens sammensætning efter samme mønster som carboxylasen.

4.1.5. Beskrive syntesen af oliesyre ud fra stearinsyre

Stearinsyre får introduceret en dobbelt-binding ved kulstofatom $\Delta 9$, dvs. mellem nr. 9 og 10 talt fra og med carboxylsyregruppen. Ansvarlig er en $\Delta 9$ -desaturase:



Reaktionen sker i ER.

4.1.6. Angiv det molekylære grundlag for eksistensen af essentielle fedtsyrer

Der findes ikke humane desaturaser, der kan arbejde i området $\Omega < 7$. Med andre ord kan man ikke introducere dobbeltbindinger tæt på metyl-enden.

4.1.7. Angive principperne i omdannelsen af linolsyre til arachidonsyre:

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

Først bliver der introduceret en dobbeltbinding i linolsyre-CoA, så vi har 18:3(6,9,12). Ansvarlig er en delta-6-desaturase. Herefter forlænges der med malonyl-Coa (hvorunder CoA og CO₂ ryger ud, ligesom ved fedtsyresynthase-reaktionen), så vi har 20:(8,11,14). Endelig sker en desaturase-reaktion, så resultatet bliver 20:4(5,8,11,14).

4.2. Triacylglycerol (triglycerid)

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

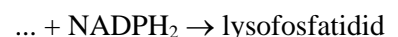
I lever og fedtvæv:

Skelettet til triacylglycerol kan enten være glycerol-3-fosfat eller dihydroxyacetone-fosfat. Glycerol-3-fosfat kan dannes ud fra glykolyse-intermediatet dihydroxyacetone-fosfat efter reduktion med NADH₂⁺.

Først dannes lysofosfatidid:



eller



Herefter er reaktionsvejen ens:

lysofosfatid + Acyl-Coa \rightarrow fosfatid

* \rightarrow : via acyltransferase

Fosfatid's P-gruppe hydrolyseres af fosfatidat fosfatase, og en sidste acyl-CoA adderes – igen af en acyltransferase – hvorefter triacylglycerol haves.

Acylgrupper kobles på skelettet, således at første gruppe altid havner på C1. Tilkoblingen af acyl-CoA sker via specifikke acyltransferaser (således, at acyl nr. 2 og ofte også 3 typisk er umættede). Sidste acylgruppe-addering sker under fraspaltning af P_i . Fedtsyre-CoA dannes under ATP-forbrug via acyl-CoA syntetase.

Specifikt for **hepar**: Her findes en glycerol kinase, der katalyserer
glycerol + ATP \rightarrow glycerol-fosfat + ADP

I **tarmmucosa**: Her optages typisk 2-monoacylglycerol, hvorefter fedtsyrer tilkobles som fedtsyre-CoA. Fedtsyre-CoA dannes via acyl-CoA syntetase fra fedtsyre + CoA + ATP under fraspaltning af ADP + P_i . Med andre ord by-passes syntesen af lysofosfatidid.

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

Fedtvævslipaser fraspaltes fedtsyrer fra lagret triacylglycerol. Enten frigives fedtsyrerne til blodet, eller det tilkobles CoA og indgår i re-syntese af triacylglycerol.

4.2.3. Redegøre for regulationen af triacylglycerol metabolismen.

Centrale, regulérbare enzymer:

Katabolisme:

Insulin-'afhængig' lipase: Sidder i endothelet. Fraspaltes FFA fra cirkulerende chylomicroner eller VLDL. FFA optages i vævet. Fremmes af insulin.

Insulin-uafhængig: Findes i adipocytter, hvor de mobiliserer FFA fra triacylglycerol-lageret. Hæmmes af insulin; fremmes af glukagon, adrenalin og noradrenalin. Second messenger ved katekolaminernes fremmende effekt er cAMP, som via en protein kinase aktiverer lipasen; cortisol og thyroideahormoner er en forudsætning for denne regulatoriske effekt.

Anabolisme:

Fosfatidid fosfatase (som fraspaltes P inden sidste tilkobling af acyl-CoA) fremmes af steroidhormoner.

Overordnet: Insulin fremmer ophobningen af triacylglycerol i adipocytter. Glukagon og katekolaminer har den modsatte 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.

Lipider transporteres i blodet i form af lipoproteiner. Lipo-proteinerne har en kappe, der udadtil er polær; kernen består af apolært stof, primært triacylglycerol.

Fra tarmens mucosa-celler frigives fedt i form af chylomicroner; disse løber fra lymfesystemet over i blodet.

Lipid, der frigives fra leveren, transporteres i VLDL.

Både VLDL og chylomicroner har et højt indhold af lipid i forhold til protein.

I vævene overføres lipoproteinernes fedt på følgende vis: Lipoprotein-lipaser på karrenes endothel-celler genkender lipoproteinet, og fraspalter fedtsyrer, der så optages i endothel-cellen. Herfra diffunderer fedtsyrerne videre til resten af vævenes celler.

Efterhånden som VLDL og chylomicronerne tappes for fedt, stiger deres densitet (relative mængde protein). VLDL omdannes på denne måde til LDL, IDL og HDL, mens chylomicronerne bliver til 'chylomicron-remnanter'. De fedtfattige lipoproteiner optages af leveren, hvor de nedbrydes; nedbrydningsprodukterne kan evt. bruges til opbygning af nye lipoproteiner.

HDL er speciel, idet den overhovedet ikke afgiver lipid. Til gengæld optager den gerne fx. overskydende kolesterol. På denne måde har HDL en oprensende funktion.

Lipoproteinerne klassificeres som nævnt på basis af deres densitet/elektroforetisk mobilitet – som igen er bestemt af det relative indhold af hhv. protein og fedt.

Klassifikation – med lavest densitet (højest fedtmængde) først:

- chylomicroner (kæmpe-molekyle; triacylglycerol alt-dominerende)
- VLDL
- IDL
- LDL (særligt højt indhold af kolesterol)
- HDL (næsten intet triacylglycerol; højt protein-indhold)

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

Chylomicroner:

Chylomicronerne syntetiseres i tarm-mucosa cellernes ER. Der er tale om en meget stor struktur, der giver lymfen det mælke-agtige udseende efter et fedtrigt måltid. Funktionen er masse-transport af lipid fra tarm til væv. Helt alt-dominerende er indholdet af triacylglycerol. Under transporten i plasma tilføjes 'apoprotein C', der er genkendelses-molekyle for endothelcellers lipoprotein lipase. Har herefter alle apoprotein-klasserne.

VLDL:

Syntetiseres i leveren. Lavt protein-indhold; i øvrigt ret ukarakteristisk, 'jævn' fordeling af de forskellige lipider. Har alle apoproteinerne, undtagen A (som aktiverer optagelse af kolesterol fra vævene).

LDL:

Resultat af fjernelse af triacylglycerol fra VLDL. Karakteristisk er det høje relative indhold af kolesterol og lave indhold af triacylglycerol. Eneste apoprotein: B, som tilsyneladende er totalt uinteressant.

HDL:

Det volumenmæssigt mindste af lipoproteinerne (mikroskopisk i forhold til chylomicroner). Resultat af yderligere fjernelse af lipider fra LDL. Karakteristisk er et relativt højt indhold af fosfolipid. Har som apoproteiner A og C. (Apoprotein C er blot aktivator af lipo-protein-lipase). Aktive/modne HDLer: Skive-formede, kolesterol-fattige HDLer optager gerne kolesterol og har derfor den aktive/'rensende' funktion. Når HDL har optaget så megen kolesterol, at det bliver sfærisk, optages de i leveren.

Transport af kolesterol fra væv til HDL: LCAT aktiveres af apolipoprotein A og katalyserer følgende reaktion:

cholesterol + fosfatidylcholin (lecithin) → acyl-cholesterol + lysosofatidyl-cholin

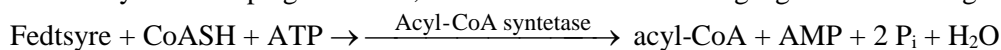
Acyl-cholesterol optages i HDL.

4.3.3. Redegøre for udvekslingen af triacylglycerol og kolesterol mellem plasmalipoproteiner og væv
Se ovenfor.

4.4. Fedtsyreoxidation

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

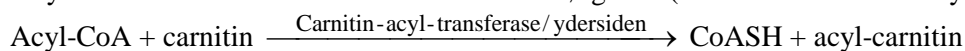
Når fedtsyrerne er optaget i cellen, skal der investeres to energirige fosfat-bindinger for at tilkoble CoA:



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

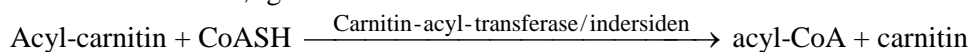
CoA kan ikke passere mitochondriemembranen, hvorfor der er brug for 'carnitin-shuttlen' til (overordnet set) at flytte acyl-CoA fra cytosol til mitochondrium.

På ydersiden af mitochondriemembranen sker følgende (som hæmmes af malonyl-CoA):



Acyl-carnitin translokeres til mitochondriet af carnitin translokase; dette sker i antiport med carnitin.

På indersiden sker følgende:



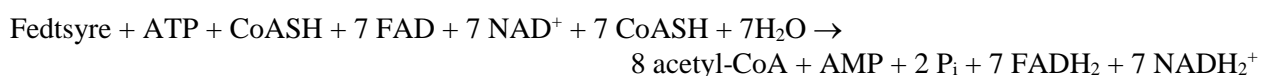
4.4.3. Angive reaktioner, coenzym, subcellulær lokalisation og total støkiometri for reaktionerne, der fører til dannelse af acetyl-CoA fra en fedtsyre med lige antal kulstofatomer.

1. Acyl-CoA oxideres af acyl-CoA dehydrogenase; prostetisk gruppe er FAD. (FADH₂ giver i respirationskæden 2 ATP'er). Oxideringen resulterer i dobbeltbindinger i den CoA-nære del af acyl-gruppen (mellem C-atom nr. 2 og 3).
2. Enoyl-CoA hydratase adderer vand, så C-atom 3 får en hydroxygruppe.
3. C-atom 3 oxideres af β-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase. Coenzym er NAD⁺ (NADH₂⁺ giver i respirationskæden 3 ATP'er).
4. Via en thiolase fraspaltes acetyl-CoA. Samtidig sættes en CoASH på den resterende acyl-kæde. H'et fra sidstnævnte CoASH bruges i methylgruppen på det fraspaltede acetyl-CoA.

Acetyl-CoA indgår nu i TCA, mens acyl-CoA fortsætter i yderligere β-oxidations-cykler, indtil kun acetyl-CoA resterer.

Alle disse reaktioner sker i mitochondriet.

Støkiometri for dannelse af acetyl-CoA fra en fedtsyre med 16 C-atomer:



Da 7 FADH'er og 7 NADH₂⁺'er resulterer i (14+21 ATP'er), mens der er investeret 2 energirige fosfat-ester-bindinger (EFB), bliver netto-ATP-gevinsten 33 EFB for en palmitat. Her ud over kommer gevinsten ved acetyl-CoA'ernes forbrænding: 8x12 EFB'er. I alt får man altså 33+96 = 129 EFB'er ved fuldstændig og ideel forbrænding af palmitat.

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

Slutproduktet er er propionyl-CoA (3 kulstofatomer+CoA) og acetyl-CoA.

4.5. Ketonstofmetabolisme**4.5.1. Angive ketonstofferne og genkende formlerne for disse**

Acetone (fra spontan decarboxylering af acetoacetat)	$\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$
Acetoacetat	$\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COO}^- + \text{H}^+$
D-3-hydroxybutyrat	$\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{-COO}^- + \text{H}^+$

4.5.2. Beskrive betydningen af ketonstoffer i energiforsyningen

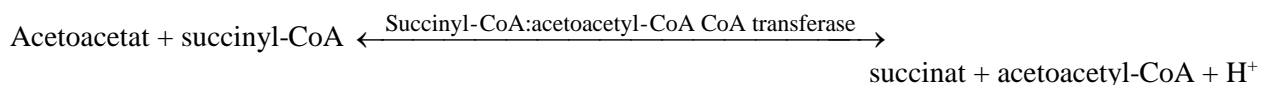
Endogent deriveteret. Stor betydning for nervevæv, når der er glukose-knaphed (som ellers er eneste energikilde for denne vævstype).

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

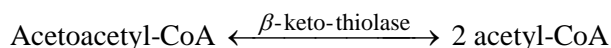
Syntesen af ketonstofferne foregår i lever-mitochondrier ud fra acetyl-CoA: To acetyl-CoA smeltes sammen til acetoacetyl-CoA + CoASH via acetyl-CoA acetyl-transferase (thiolase). Efter addering af endnu en acetyl-CoA (og H_2O) fås 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA + CoA (katalyseret af HMG-CoA syntase). Efterfølgende fraspaltes acetyl-CoA igen (af HMG-CoA lyase), hvorefter ketonstoffet acetoacetat haves. Dette stof kan reduceres til hydrobutyrat eller decarboxyleres til acetone.

Regulation: I levercellerne er det hastighedsbegrænsende trin i ketonstofproduktionen transport af acyl-grupper over mitochondriemembranen: carnitin-acyltransferases aktivitet.

Af stor betydning for ketonstofproduktionen er tilbudet af fedtsyrer til leveren. Tilbudet er et resultat af netto-fedt-anabolisme/katabolisme i fedtvævet. Fedtvævet afgivelse af fedtsyrer inhiberes af insulin. Fremmede for fedtsyre-afgift er glukagon, væksthormon, cortisol og især catecholaminer.

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

Enzymet til denne reaktion findes kun i extrahepatiske væv.

**4.6. Fosfolipider****4.6.1. Redegøre for funktionen af fosfolipider**

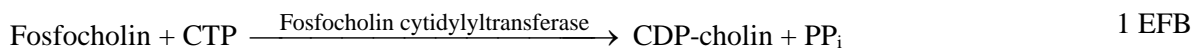
- membran-stukturelement (dobbeltlipidlag)
- signal-generering (kløvning til second messengers)
- undergruppen sphingolipid er vigtig i nervevæv

I dobbeltlipidlag drages nytte af, at fx. fosfatidylcholin er polær i den ene ende og apolær i den anden. Dette bevirker en spontan dannelse af membraner.

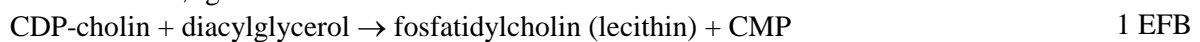
Fosfatidyl 4,5-inositol kan spaltes til diacylglycerol og inositoltrifosfat, som er to vigtige second messengers.

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

Først skal cholin bindes til en nukleosid-fosfat:



Herefter sker følgende reaktion:



Dermed er der forbrugt i alt brugt tre energirige fosfatester-bindinger (EFB). Hvis PP_i fra reaktion 1 efterfølgende spaltes: 4 EFB.

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

Lipidmembranen kan 'angribes' af forskellige esterbindings-brydende enzymer.

Fosfolipase C-katalyserede reaktioner omdanner fosfatidol-inositid 4,5-bifosfat til PIP_2 (diacylglycerol) og inositol-trifosfat. Med andre ord er dette enzym specifikt for esterbindingen mellem glycerol-skelettet og inositol-gruppen. Sidstnævnte åbner calcium-depoter, så Ca^{2+} -koncentrationen stiger i cytoplasma. Diacylglycerol aktiverer protein-kinase C.

Fosfolipase A_2 er specifik for esterbindingen mellem glycerol-skelettet og C nr. 2 (som ofte er en umættet fedtsyre). Hvis den frigivne fedtsyre er arachidonsyre, har det en signal-genererende funktion, idet arachidonsyre er en second messenger; af større betydning er imidlertid arachidonsyres videre omdannelse til fx. prostaglandiner.

4.7. Cholesterolmetabolisme

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

Ligesom ved ketonstof-syntesen, er første trin konjugeringen af tre acetyl-CoA, resulterende i 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA).

Vha. HMG-CoA reductase sker følgende reaktion:



Processen foregår i cellens ER.

4.7.2. Redegøre for regulationen af kolesterolsyntesen

Nøgleenzymet er HMG-CoA reductase.

Modulatorisk regulering – fosforylering de-aktiverer:

Aktiverende: Insulin, thyroxin.

De-aktivernde: Glukagon, kolesterol.

Adaptatorisk: Insulin fremmer.

4.7.3. Beskrive syntesen af kolesterol-ester i plasma

I HDL esterificeres cholestrol til en fedtsyre fra fosfatidylcholin vha. LCAT (lecitin-cholesterol acyltransferase), som indeholder en fosfolipase A₂.

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

De vigtigste udskillelsesprodukter er galdesalte, som er konjugeringer af en galdesyre og en aminosyre.

Galdesyre: Cholsyre (evt. mod. til chenodeoxycholsyre)

Aminosyrer: Glycin, taurin.

Fysiologisk rolle: Galdesaltene virker som detergenter (=sæbe) i tyndtarmen: Opløser fedt-'klumper' til mindre miceller. Herefter kan lipaser spalte triacylglycerol, så fedtsyrer og monoacylglycerol optages af mucosa-cellerne.

4.7.5. Beskrive det enterohepatiske kredsløb af cholestrol og galde-syrer, herunder galdesyrenes konjugering til glycin og taurin.

Det enterohepatiske galde-salt kredsløb:

9/10 af galdesalte/-syrer re-absorberes ved aktiv transport i ilium, hvorefter de via vena porta når leveren, der så igen kan secernere dem til galdegangene.

Efter modifikation af kolesterol (hvor der tilføjes to hydroxy-grupper og fjernes tre kulstofgrupper), fusioneres galdesyren med CoA, hvorefter galdesyre-CoA kan konjugeres med en af de to aminosyrer. Herefter haves galdesaltet. Det hastighedsbestemmende trin er den første hydroxylering af kolesterol.

Se også afsnit 10.8.

4.8. Prostaglandiner, thromboxaner og leukotriener

4.8.1. Angive udgangsstof for biosyntese af disse stoffer

Arachidonsyre er udgangsstof for syntesen af eicosanoider (prostaglandiner, thromboxaner, leucotriener og prostacycliner).

4.8.2. Beskrive nogle fysiologiske funktioner af disse stoffer

Prostaglandiner: I fedtvæv hæmmes lipolysestimulerende hormoner (fx. katecholaminer). I knoglevæv stimuleres osteoklaster, hvorved Ca²⁺ frigives. En række endokrine vævs sekretion stimuleres af prostaglandiner. B- og T-lymfocytter hæmmes. Øger permeabiliteten af kar i væv, der er irriterede/læderede; dette er en del af ødemdannelsen ved imflamatoriske tilstande.

Thromboxaner: Aktiverer trombocyt-aggregering ved at nedsætte trombocytens [cAMP] og fremkalde sekretion af cellens ADP- og serotoninholdige granulae.

Leucotriener: Voldsomt bronchokontraktorisk effekt. Medvirker ved det allergene respons ved inhalation af et allergen.

5. Aminosyremetabolisme

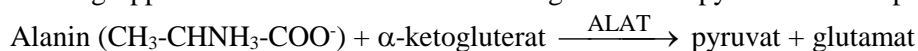
5.1. Genrelle reaktioner

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

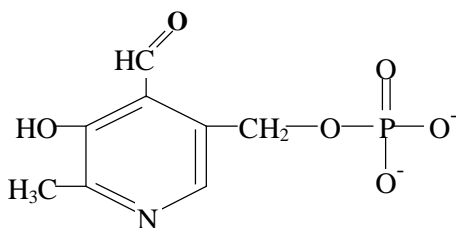
Enzymet, der katalyserer transamineringen, navngives i henhold til den aminosyre, som afgiver α -amino-gruppe. Underforstået er det, at

- α -ketoglutarat er modtager af aminogruppen (ved af-aminering af aminosyrer)
- eller at glutamat er donor (ved aminering af α -ketosyrer)

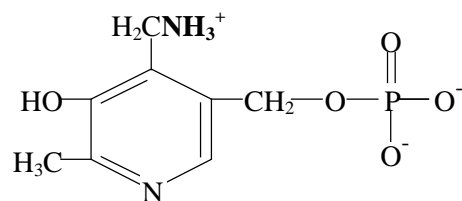
Aminogruppen er under reaktionen midlertidigt bundet til pyridoxalfosfat på enzymet. Eksempel:



5.1.2. Genkende strukturen for pyridoxalfosfat



Pyridoxalfosfat



Pyridoxaminfosfat

Pyridoxin (hvor $-\text{CH}_2\text{-fosfat}$ og aldehyd er erstattet af CH_2OH -grupper) er synonymt med B_6 .

5.1.3. Redegør for pyridoxalfosfats funktion i aminotransferasereaktionen

Pyridoxalfosfat er bærer af aminogruppen mellem de to faser af aminotransferase-reaktionen (ping-pong-reaktion). Oxogruppen (øverst) 'byttes' med NH_3^+ -gruppen fra en aminosyre; aminosyren bliver hermed til en α -ketosyre – pyridoxalfosfat bliver til pyridoxaminfosfat. I næste trin 'kommer en ny α -ketosyre forbi' og udbytter sin oxo-gruppe med pyridoxaminfosfats NH_3^+ -gruppe.

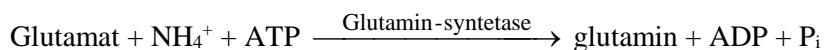
5.1.4. Redegøre for funktionen, der er katalyseret af glutamatdehydrogenase samt beskrive dens fysiologiske betydning

Glutamatdehydrogenase udfører en (reversibel) oxidativ de-aminering af glutamat (med NAD som coenzym) med α -ketoglutarat som produkt.

I ekstrahepatiske væv vil reaktanternes ligevægt favorisere produktionen af glutamat og NAD, altså omvendt af ovenstående. Dette tjener til at 'opsamle' overskydende NH_4^+ , idet ammoniak er toksisk.

I leveren sker i modsætning hertil en netto-produktion af ammoniak (som 'senere' fjernes via carbamid); dette muliggør brugen af aminosyrer som energi-kilde, idet α -ketoglutarat indgår i TCA på anaplerotisk vis.

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



Den fysiologiske betydning er ammoniak-afgiftning i de ekstrahepatiske væv.

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

Enzymet glutaminase udfører en hydrolytisk de-aminering af glutamin til glutamat.

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

Glutamin transporterer to aminogrupeer fra lever til nyre. I nyren fraspalter glutaminase ammoniak, der secernerer til urinen, hvorunder glutamin bliver til glutamat. Efterfølgende fraspaltes glutamats aminogruppe af glutamat dehydrogenase, så endnu en ammoniak-gruppe kan secernerer til urinen; ammonium-ionerne har en væsentlig rolle i nyrens regulation af syre-base forhold.

Glutamin er en hovedkilde til energiforsyning til tarmmucosa-celler. Glutamin passerer let mitochondriemembranen i modsætning til fx. glutamat. Cellerne forbrænder glutamins kulstof-skelet, hvilket resulterer i, at to aminogrupeer efterfølgende skal bortskaffes; den ene transamineres til pyruvat (resultat: alanin); den anden optages af leveren fra portåre-blodet.

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

Under aerobe forhold kan musklen transaminere aminogrupeer til pyruvat, resulterende i alanin. Alanin cirkulerer til leveren, hvor aminogruppen transamineres til α -ketogluterat, og pyruvat indgår i glukoneogenese.

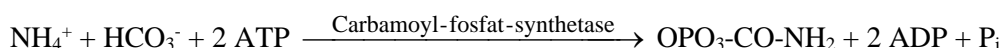
5.2. Urinstofcyklus

5.2.1. Angive den kvantitativt dominerende udskillelsesform af aminosyre-nitrogen.

Den dominerende måde, hvorpå organismen bortskaffer aminosyre-nitrogen, er gennem leverens urea-produktion. Urea udskilles herefter gennem nyrene.

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

I mitochondriet smeltes ammoniak og hydrogencarbonat sammen til carbamoylfosfat under forbrug af 2 ATP:



Denne reaktion er det hastighedsbestemmende trin i ornitin-cyklus; enzymet reguleres allosterisk af N-acetyl-glutamat og arginin (aktivatorer).

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

Ornitin smeltes sammen med carbamoylfosfat under fraspaltning af $\text{P}_i + \text{H}^+$, resulterende i citrullin.

Efterfølgende reaktioner foregår i cytosol.

Citrullin kobles til aspartat under ATP-forbrug (så ATP spaltes til AMP + 2P_i). Herved fås argininosuccinat.

I næste trin fraspaltes fumerat, resulterende i arginin.

Arginin hydrolyseres, så urea/carbamid (NH₂-CO-NH₂) frigives. Den resterende del af molekylet recirkuleres til endnu en cyklus.

Overordnet støkiometrisk ligning:



I alt forbruges altså 4 energirige fosfatbindinger. Overordnet set er carbamidsyntesen så exergon, at den kan anses for irreversibel.

5.2.4. Redegøre for regulationen af urinstofcyklus.

Som nævnt er carbamoyl-fosfat syntetase det hastighedsbegrænsende trin i selve ornitin-cyklus. Aktiverende er N-acetyl-glutamat (og arginin, da arginin stimulerer N-acetyl-glutamat-dannelse).

I bredere perspektiv reguleres forsyningen af NH₄⁺ af glutamat-dehydrogenasens aktivitet. ATP hæmmer, mens ADP stimulerer aktiviteten.

Endelig udøves en grov regulering gennem syntese af de involverede enzymer (adaptation til ændringer i kostvaner).

5.3. Specifikke reaktioner

5.3.1. Definere glukogene og ketogene aminosyrer

Begreberne referer til nedbrydningsprodukterne for aminosyrerne. En aminosyres kulstofskelet kan enten nedbrydes til

- α-ketoglutarat, oxaloacetat, fumerat, succinyl-CoA eller pyruvat
- acetoacetat eller acetyl-CoA

eller evt. en af hver kategori.

Første gruppe er anaplerotiske i TCA-cyklus og kan derfor anvendes i forbindelse med glukoneogenese. Derved kategoriseres den oprindelige aminosyre som glukogen.

Alternativt metaboliseres slutproduktet til et ketonstof (acetoacetat) eller acetyl-CoA (som kan viderebearbejdes til hydroxybutyrat og acetone). I dette tilfælde benævnes den oprindelige aminosyre som ketogen.

Glukogene

Pyruvat-dannende: alanin, threonin, glycin, serin, cystein, methionin

α-ketoglutarat-dannende: glutamat, histidin, prolin, arginin, glutamin

Succinyl-coA: methionin, serin, valin

Oxaloacetat: asperagin, asperatat

Ketogene

Leucin, lysin

Gluko- og ketogene

Fenylalanin: → tyrosin → fumerat + acetoacetat

Isoleucin: → acetyl-coA + succinyl-coA

Tryptofan: acetyl-coA + (→ alanin) → pyruvat

5.3.2. Beskrive de reaktioner, hvori glycin indgår

C₁-metabolismen: Glycin kan overføre en metylengruppe til tetrahydrofolat; i samme reaktion bliver NAD reduceret til NADH og slutprodukterne er ammoniak og CO₂.

Nukleotid-metabolisme: Glycin indgår som en af 'brikkerne' i syntesen af puriner.

Porphyriener: Glycin indgår i porphyrin-syntesen således, at samtlige porphyrinernes N-atomer stammer fra glycin.

Aminosyre-metabolisme: Glycin kan metyleres til serin.

Glutathion: Glycin indgår i syntesen af glutathion.

5.3.3. Beskrive fenylalanins og tyrosins metabolisme, herunder redegøre for fenyلكetonuri, samt angive enzymtype og coenzym for reaktionen, der omdanner fenylalanin til tyrosin

Fenylalanin kan via fenylalanin hydroxylase hydroxyleres til tyrosin med tetrahydrobiopterin som coenzym; tetrahydrobiopterin oxideres samtidig til dihydrobiopterin. Fenylalanin hydroxylase er en monooxygenase, hvilket vil sige, at ilt oxiderer både substrat og coenzym samtidig (hvorunder ilt bliver til vand). Biopterin minder strukturelt om folat, men kan dannes fra guanosin, så den er ikke essentiel.

Hvis der er mangel på fenylalanin hydroxylase (genetisk betinget tilstand), fås tilstanden fenyلكetonuri, hvor urinen indeholder fenyلpyruvat og derivater heraf.

En mulig metabolisering af tyrosin er følgende: Tyrosin transamineres; produktet (hydroxyfenylpyruvat) oxideres og decarboxyleres gennem flere trin, hvorunder ringstrukturen brydes og spaltes. Slutprodukterne er fumerat og acetoacetat.

Alternativt kan tyrosin metaboliseres til catecholaminer eller melanin.

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

Dopa ligner tyrosin; blot med en ekstra hydroxy-gruppe på fenyl-ringen. Hvis dopa decarboxyleres, fås dopamin. Tilføjes en hydroxygruppe til dopamin (ascorbinsyre indgår som H-donor i en monooxygenase-reaktion) fås norepinephrin. Epinephrin er methyleret norepinephrin.

5.4. C₁-metabolisme

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

Betydningen af C₁-metabolismen er, at kulstofgrupper (ét C-atom, fx. metyl-grupper) kan overføres mellem metabolitter.

De grupper, der overføres kan være følgende:

CH₃- (metyl), CH₂- (metylen), CH- (metin). Hydroxylerede eller aminerede derivater heraf kan også overføres: H₂COH- (hydroxymetyl), HCO- (formyl) og HCNH- (formimino).

Coenzym ved C₁-overførsler er tetrahydrofolat eller S-adenosyl-methionin.

Tetrahydrofolat er derivat af vitaminet folat (fra grøntsager, hvorfra vi spiser bladene), reduceret med 2 $\text{NADH}_2^+/\text{NADPH}_2^+$.

S-adenosyl-methionin (SAdoMet) dannes ved følgende reaktion:
Methionin (essentielt) + ATP \rightarrow SAdoMet + PP_i + P_i

Eksempler, hvor C_1 -grupper medvirker i metabolismen:

- Serin dannes ud fra glycin (H_4 folat)
- Cholin dannes ud fra ethanolamin (metyleret af SAdoMet)
- Nukleotidsyntese

5.4.2. Beskrive methionins rolle i overførsel af methylgrupper

Methionin bliver 'aktiveret' til metylgruppe-overførsel ved ovenstående tilkobling af adenosin. Herefter kan SAdoMet fx. bruges i forbindelse med neutralisation af histamin eller metylering af noradrenalin til adrenalin. SAdoMet bliver efter de-metylering til S-adenosyl-homocystein. Sidstnævnte kan herefter re-metyleres af fx. $\text{CH}_3\text{-H}_4$ folat.

5.4.3. Beskrive hvordan hæmning af enzymer i folatstofskiftet udnyttes terapeutisk

Eksempel: Leukemi. H_2 folat-reduktase hæmmes med antineoplastisk medicin, så H_4 folat ikke kan medvirke ved syntesen af thymin og purin-nukleotider; dette forhindrer celledeling.

5.5. Aminosyre-derivater

5.5.1. Genkende formelen for fosfokreatin og kreatinin

Kreatin dannes på flg. måde:

Første trin består i fusion af glycin og $\text{H}_2\text{N-C-NH}_2$ -gruppen fra arginin, resulterende i guanidinoacetat; arginin bliver til ornithin. Efterfølgende påsættes en methylgruppe via S-adenosyl-methionin, hvorved kreatin er dannet.

Kreatin: $(\text{H}_2\text{N})_2\text{-C-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-COO}^-$.

Kreatinfosfat dannes ved fosforylering af én af de to aminogrupper, oprindelig stammende fra argininmolekylet. Kreatinin dannes spontant ved en defosforylering af fosfokreatin, under samtidig ringslutning, ved regelmæssig hastighed, hvorfor kreatinin kan anvendes ved måling af nyrefunktionen (clearance).

5.5.2. Beskrive den fysiologiske betydning af fosfokreatin.

Fosfokreatin er en umiddelbar energireserve i muskeltvæv. Fosfatgruppen overføres til ADP ved enzymet kreatin kinase.

5.5.3. Redegør for betydningen af glutathion.

Glutathion (γ -glutamyl-cysteinyl-glycin) er et tripeptid, sammensat af glycin, cystein og glutamat. 2 glutathion-molekyler kan fusionere til GS-SG, som sammenholdes af en disulfid-binding. Dette frigør 2 reduktionsekvivalenter ($\text{H}^+ + \text{e}^-$): $2 \text{GSH} \rightarrow \text{GS-SG} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$. Disse udnyttes ved anti-oxidation af dannede peroxider (f.eks. H_2O_2), ved hjælp af glutathion peroxidase, hvor glutathion er reduktant.

Endvidere indgår glutathion i afgiftningsprocesser, f.eks ved dannelse af mercaptursyre: Glutathion konjugeres med en toksisk forbindelse. Efterfølgende fraspaltes glutamat og glycin, og den tilbageværende cystein N-acetyleres evt. med acetyl-CoA.

Mercaptursyren kan evt. danne bro til yderligere konjugeringer, hvorefter giftstoffet kan udskilles fra organismen. Det centrale element i disse konjugeringer er den dannede S-bro, som opstår idet cystein bliver siddende på det "fremmede" molekyle.

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

Reduceret glutathion gendannes ved at oxideret glutathion reduceres af glutathion reductase under forbrug af coenzymet NADPH_2^+ .



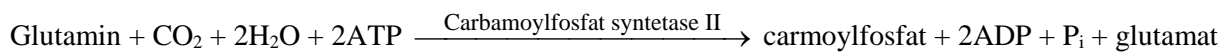
6. Nukleotidmetabolisme

6.1.1. Redegøre for funktionen af nukleotider i metabolismen

- Byggesten i DNA og RNA
- Overførsel af energi (i form af energirige fosfatbindinger)
- Overførsel af reduktionsekvivalenter (fx. NADH, FADH₂, CoA)
- Second messenger, fx. cAMP
- 'Aktivering' af stoffer, fx. UDP-glukose

6.1.2. Beskrive første trin i dannelsen af pyrimidin nukleotider, herunder enzymkomplex, coenzym og subcellulær lokalisation

Første trin er syntese af carbamoylfosfat; dette foregår i cytosol i modsætning til dannelsen af carbamoylfosfat i urea-cyklus.



6.1.3. Beskrive reaktionen katalyseret af PRPP-syntetase

Via pentosefosfat-pathway dannes ribose-5-fosfat. PRPP-syntetase fosforlyrer ribose-5-fosfat to gange på 1'-positionen. Fosfat-grupperne hentes fra ATP, som bliver til AMP.

PRPP-syntesen er hastighedsbegrænsende i nukleotid-syntesen. PRPP-syntetase reguleres modulatorisk af flere mononukleotider (fx. AMP).

6.1.4. Beskrive reaktionerne, der danner deoxyribonukleotider fra ribonukleotider, herunder angive coenzym og regulation

Deoxyribonukleotider dannes ved reduktion af 2'-positionen på tilsvarende ribonukleotid. Enzymet er ribonukleosid-difosfat reductase.

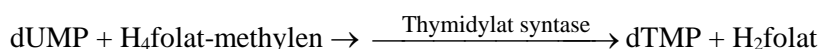
Coenzym ved reduktionen er NADPH₂ (fra fx. pentosefosfat-pathway).

For at sikre et balanceret udbud af nukleotider reguleres synteserne:

- ATP stimulerer reduktion af UDP og GDP
- dCTP og dTTP stimulerer reduktion af GDP og ADP

6.1.5. Beskrive syntesen af dTMP, herunder methyl donor og coenzym, samt angive den terapeutiske betydning af hæmning af de involverede enzymer

dTMP er en metyleret udgave af dUMP. Reaktionen foregår i nukleus (ligesom resten af nukleotid-syntesen):



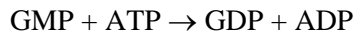
For at H₄folat-methylen kan gendannes, må H₂folat forinden bliver reduceret til H₄folat (via dehydrofolat-reduktase, med NADPH₂ som coenzym). Hvis denne reaktion forhindres, vil syntesen af dTMP tilsvarende stoppe og celledeling umuliggøres; dette udnyttes ved nogle former for cancer-terapi.

Serin er indirekte methylgruppe-donor:

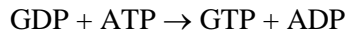
Serin + H₄folat → glycin + H₂O + H₄folat-methylen

6.1.6. Beskrive betydningen af forskellige kinaser for dannelsen af nukleosidfosfater

Med ATP som P-donor kan nukleotider fosforyleres, fx.



og

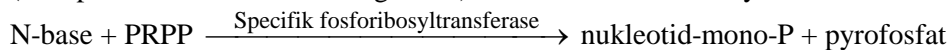


Samme princip er gældende ved fosforylering af deoxyribonukleotider.

Fosforylering af nukleosid til nukleotid har kun praktisk betydning ved adenosin-kinases fosforylering af adenosin-ribosyl til AMP.

6.1.7. Beskrive "salvage pathway" for syntesen af purin- og pyrimidin-nukleotider, herunder angive det energirige udgangsstof

Salvage pathway betegner re-syntesen af nukleotider ud fra den tilsvarende frie N-base. Nukleotiderne (især purin-derivaterne AMP og GMP) dannes vha. fosforibosyltransferase:



6.1.8. Redegøre for regulationen af nukleotidsyntesen

Nukleotid-syntesen er i første omgang reguleret via PRPP-syntesens størrelse. PRPP-syntesen reguleres modulatorisk af koncentrationen af mononukleotider.

Pyrimidin-syntesen reguleres via syntesen af carbamoyl-fosfat; aktivator er PRPP; inhibitorer er pyrimidin-nukleotider.

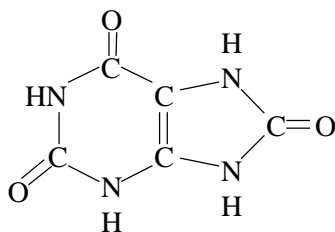
Purin-syntesen feedback-reguleres på forskellige trin:

- Aminering af PRPP til fosforibosylamin - inhiberet af guanin og adenin
- AMP inhiberer sin egen dannelse fra IMP; omvendt fremmer GTP syntesen af AMP
- For GMP-dannelsen gælder det, at GMP hæmmer oxidationen af xantosin til xantosin-monofosfat (forgænger til GMP); processen kræver tilstedeværelse af ATP.

En overproduktion af puriner kan medføre ophobning af nedbrydningsproduktet urat. Da urat-salte er tungtopløselige, kan de udfældes som krystaller i led, medførende urinsur gigt.

6.1.9. Angive det vigtigste udskillelsesprodukt fra purinnedbrydningen, samt genkende formelen for dette

Urinsyre er væsentligste udskillelsesprodukt fra purin-nedbrydningen:



(En oxideret udgave af purin-skelettet)

6.1.10. Angiv det biokemiske rationale ved behandling af urinsur gigt

Urinsur gigt er en tilstand, hvor koncentrationen af urinsyre er forhøjet, hvorefter urinsyre-salte (tungtopløselige) udfældes i led.

Behandlingen af urinsyre-gigt med allopurinol sigter på

- at stoppe nedbrydningen af hypoxantin til xantin ved at hæmme xantin-oxidase. Hypoxantin er mere opløselig end xantin.
- at begrænse produktionen af puriner

Allupurinol udøver begge ovenstående effekter, idet den med PRPP danner et nukleotid, som inhiberer purin-syntesen. Dette må tilskrives allupurinols lighed med hypoxantin.



7. Integration af metabolismen

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

Begreber

Den *kaloriske homeostase* sikrer, at kroppen udnytter de tilstedeværende metabolitter mest hensigtsmæssigt under den velforsynede (*absorptive*) og den fastende (*post-resorptive*) tilstand.

Den kaloriske homeostase styres dels via substrat-udbud og dels hormonelt via insulin-/glukagon-ratio.

Insulin/glukagon-ratioen er i den velforsynede tilstand op til 0,5, faldende til 0,15 i den tidlige faste (12 timer), med et minimum på 0,05 ved langvarig faste. Hvis signalerne ikke styres (af pancreas) eller opfattes (de perifere væv) sufficient, vil homeostasen blive obstrueret. Styringen af insulin-/glukagon-ratio afpasses i forhold til niveauet af energigivende metabolitter i blod-plasma.

Lever, fedtvæv og muskler er de centrale organer/væv i forb. med den kaloriske homeostase.

Absorptive tilstand

Tilstanden intræder lige efter fødeindtagelse og varer herefter i 2-4 timer. Øget insulin/glukagon-ratio og øget substrat-udbud indstiller vævene til *anabolsk* metabolisme.

I den absorptive tilstand er glukose hoved-energikilde i de fleste væv. Muskelvæv foretrækker dog til enhver tid forbrænding af fedtsyrer, hvis de er til stede i tilstrækkeligt omfang.

I lever opbygges glykogen-depoter (glykogen syntase induceret af insulin; glykogen fosforylase hæmmet af mangel på glukagon; øget mængde Glc-6-P), fedtsyrer syntetiseres (acetyl-CoA carboxylase stimuleret af insulin). Glykolyse er øget. De periportale hepatocytter adskiller sig dog, idet de fortsætter glukoneogenese ('glukose-paradokset': leveren både optager og afgiver glukose i denne fase). Pentose-fosfat pathway øges, hvilket tilvejebringer NADPH til anabolske processer. Fedtsyre-syntesen er øget, og triacylglycerol-skeletter forsynes fra øget glykolyse. Cholesterol-syntesen er øget (HMG-CoA reductase stimuleret).

I muskel deponeres glykogen (glykogen syntase induceret af insulin; glykogen fosforylase hæmmet af mangel på glukagon; øget mængde Glc-6-P) og protein-syntesen øges. I fedtvæv opbygges triacylglycerol-lagre (hormon-sensitiv lipase på overfladen af fedtvævet kapillærer aktiveret).

De 'gluko-file' væv udnytter udelukkende glukose.

Postresorptive tilstand

Sænket insulin/glukagon-ratio omstiller kroppen til mobilisation af energi-depoter. cAMP-niveauet er øget som følge af glukagon-påvirkning. cAMP aktiverer overvejende set protein kinaser til fosforylering af allosterisk regulerede enzymer, således at disse aktiveres/inaktiveres.

Lever og fedtvæv er altafgørende for energi-mobiliseringen, så længe fasten ikke bliver langvarig; ved langvarig faste bliver musklerne også centrale i energi-mobiliseringen.

De andre væv bidrager ved at sænke energi-forbruget. I de væv, hvor glukose ikke er essentiel energi-kilde overgås til katabolisme af fedtsyrer og ketonstoffer, således at sukker reserveres til glukofile-væv.

I første omgang tømmes glykogen-depoterne (glykogen fosforylase stimuleret). I leveren forskydes den futile cyklus mellem Glc og Glc-6-P i mod Glc; insulin og glukagon's effekter er her overvejende af repressiv/induktiv art mht. involverede enzymer. Glykogen-depoterne er i praksis tømte efter et halvt døgn eller hurtigere.

Når glykogen-depoterne er udpinte, øges glukoneogenesisen, som stiger kontinuerligt, indtil fasten har varet i over en uges tid. Efter en uges faste falder glukoneogenesisen, og kroppen må nu overleve ved nedsat stofskifte og/eller ved protein-nedbrydning.

Glukoneogenese-initiering sker med induktion af fruktose-1,6-bifosfatase som hoved- effektor. Glukoneogenesisen bruger følgende som substrater: Aminosyrers kulstof-skeletter, laktat og glycerol.

Lipolyse i fedtvæv stimuleres af det lave insulin/glukagon-niveau.

I leveren stimuleres ketogenesisen af øget fedtsyre-tilbud. Dette øgede tilbud skyldes ovennævnte lipolyse.

7.2. Redegøre for glukose homeostasen under sult

Glukose-homeostasen sigter på at holde plasma-[glukose] på 4-6 mM. For visse væv er glukose-homeostase essentiel:

- Erythrocytter
- Binyremarv
- Hjerne (kan dog overgå til at anvende ketonstoffer som hoved-energikilde)

Leveren er hovedansvarlig for glukose-homeostasen, men kan få hjælp fra nyrerne, hvis der er behov derfor.

Under decideret sult sker glukose-homeostasen ved

- mindre glukose-forbrug i væv, som ikke er afhængige heraf
- øget glukoneogenese i leveren (med fedtsyrer som energi-leverandør og anaplerotiske metabolitter som stof-leverandør) med efterfølgende glukose-afgift (unik for leveren grundet Glc-6-P'asen).

Signalet til ovennævnte tilstand er lavere insulin/glukagon-niveau.

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

Ved sultning er følgende faktorer i leveren afgørende:

- Ketogenese (uden samtidigt forbrug: leveren kan som eneste organ ikke forbrænde ketonstoffer). I leveren oxideres kun en lille del af de ved beta-oxidationen dannede CoA'er; dermed ophobes de og tvinges derfor over i den ketogenetiske pathway.
- Glukoneogenese er allerede beskrevet flere gange.

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

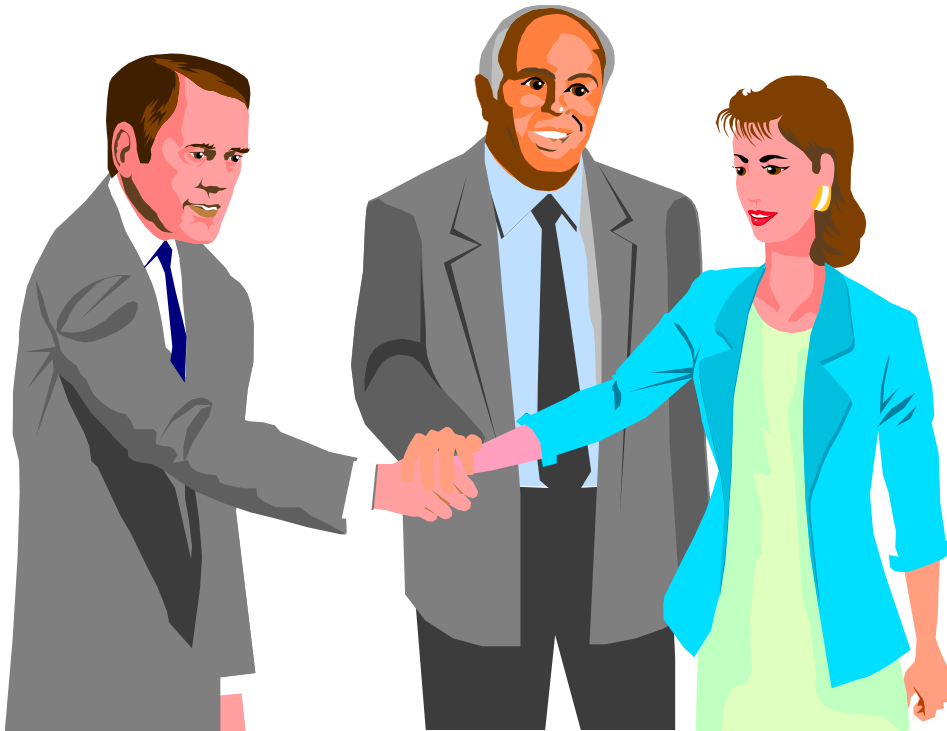
Ved arbejde skal musklerne tilføres fedtsyrer; i fedtceller stimulerer adrenalin til lipolyse. Glykogen-depoter (herunder i leveren) spaltes under bl.a. adrenalin-påvirkning.

Ved insulin-afhængig diabetes mellitus (type 1, IDDM) er pancreas' beta-celler ikke-eksisterende eller ikke funktionsdygtige.

Dette resulterer i følgende:

- Hyperglykæmi; når plasma-[glukose] overstiger nyrernes tærskelværdi for glukose- reabsorption, vil glukonuri optræde. Hyperglykæmi kan medføre auto-glykosylering af proteiner, herunder enzymer, hvis kinetik evt. ændres.
- Øget protein-nedbrydning opstår ved insulins udeblivelse.
- Insulin signalerer ikke til fjernelse af fedtsyrer; plasmas høje indhold af fedtsyrer kaldes hyperlipidæmi. Dette kan i leveren føre til stor ketonstof-produktion. Keton-stofferne resulterer i lavt pH, evt. med diabetisk koma som resultat.

Ved insulin-uafhængig diabetes mellitus (type 2, NIDDM, gammelmands-sukkersyge) er der typisk insulin-resistens: Insulin-receptorerne fungerer ikke sufficient. Insulin er tilstede i plasma. Mest dramatiske effekt heraf er koma som følge af hyperosmolært urin. Den osmotiske diurese dræner plasma-volumen og giver elektrolyt-forstyrrelser. Mortaliteten er høj.



8. Hormoner

8.1. Steroidhormoner

8.1.1. Klassificere steroidhormonerne

Steroidhormoner kan klassificeres ud fra antallet af C-atomer

<u>Antal C-atomer</u>	<u>Hovedgruppe</u>
27	Calcitriol (derivat af vitamin D)
21	Mineralocorticoider, glucocorticoider, progesteron
19	Mandligt kønshormon
18	Kvindligt kønshormon

8.1.2. Angive navn, udgangsstof og dannelsessted for steroidhormonerne

Udgangsstof for alle steroid-hormonerne er kolesterol. Bortset fra D-vitamin har alle steroid-hormonerne endvidere pregnenolon som forstadium.

Navn	Udgangsstof	Dannelsessted
Calcitriol (derivat af vitamin D)	7-dehydrokolesterol	1) Huden; sollys bruges til at kløve B-ringen af sterolskelettet 2) Leveren står for videre bearbejdning 3) Nyrene færdiggør syntesen
Mineralocorticoider	Pregnenolon → progesteron → corticosteron → aldosteron	Binyrebarken
Glucocorticoider	Pregnenolon → progesteron Herefter to veje: 1) via progesteron →→ corticol 2) via hydroxyprednenolon →→ cortisol	Binyrebarken
Progesteron	Pregnenolon → progesteron	Ovarier (corpus luteum), placenta
Mandligt kønshormon	Pregnenolon → flere veje →→ testosteron (og videre til det mere potente dihydro-testosteron; dette sker i målcellen)	Leydiske celler i testes
Kvindligt kønshormon	Pregnenolon →→ flere veje (herunder bl.a. progesteron eller testosteron) →→ østradiol	Ovarier (theca-celler, corpus luteum), placenta

8.1.3. Beskrive regulation af steroidhormonsyntesen

Overordnet styres steroidhormonsyntesen af hypotalamus, der (via releasing-hormoner) signalerer til hypofyse-forlappen, som frigør stimulerende hormoner. De stimulerende hormoner aktiverer den endokrine kirtel til endelig hormon-frigørelse.

Hypofyse-forlappen har specielle celle-typer til produktion af stimulerende hormoner til de respektive steroid-hovedgrupper (fx. gonadotrope, corticotrope, etc.).

Aldosteron udgør en undtagelse fra ovenstående: Produktionen af dette hormon stimuleres via renin-angiotensin-systemet.

Desuden er feedback-mekanismer på flere niveauer af stor betydning.

8.1.4. Beskrive monooxygenasers betydning for steroidhormonsyntesen

Monooxygenaser er ansvarlige for hydroxyleringer nødvendige for reaktionerne, der omdanner steroidforstadier til de endelige hormoner. Fx. udfører 21-hydroxylase hydroxylering af C-atom 21 fra progesteron til 11-deoxycorticosteron; sidstnævnte er nødvendig for aldosteron-syntese.

Monooxygenaserne er af cytokrom P450-familien. Disse enzymer bruger O₂ og NADPH til oxideringerne.

8.1.5. Angive transportformen af steroidhormoner i blod

Da steroidhormonerne er hydrofobe, må de i blodet transporteres med særlige transport-proteiner. Væsentlig er albumin. Andre eksempler er aldosteron-bindende globuliner og cortisol-bindende globulin. Kendetegnende for disse transport-proteiner er, at de har hydrofobe domæner, hvorpå hormonet kan opbevares.

8.1.6. Redegøre for udskillelse af steroidhormoner

Organismen er ikke i stand til at nedbryde steroid-skelettet. I stedet bruges i leveren samme katabolismesystemer som anvendes ved nedbrydning af fx. farmaka og bilirubin. Typisk udfører leveren nogle reaktioner, der gør, at stofferne kan konjugeres med glucuronat eller sulfat til 3- eller 21-positionen. Dette gør hormon-derivatet vandopløseligt, hvorefter det kan udskilles med urinen eller galden.

8.1.7. Angive virkningen af glukokorticoider

Metabolisme

Sikrer, at der altid er tilstrækkeligt med glukose til CNS: 'Anti-insulinær effekt'. I alle væv – bortset fra CNS – sker nedsat glukose-forbrug og -optagelse.

Lever	Glukoneogenese Optagelse af aminosyrer fra blodet (og øget carbamid-produktion) Afgift af glukose til blodet Øget glykogeneponering Øget optagelse af fedtsyrer fra blodet, deponering af triacylglycerol
Fedtvæv	Lipolytisk effekt Potenserer katecholaminers effekt Mindsket lipogenese
Andre væv	Nedsat aminosyreoptagelse og -syntese; øget protein-katabolisme Øget glukoneogenese

Antiinflammatorisk effekt

Hæmmer både det inflammatoriske respons og helingsprocessen.

Det anti-inflammatoriske respons sker bl.a. via inhibition af prostaglandin-syntesen og hæmning af histamin-frigørelse.

Helingsprocessens hæmning sker gennem hæmning af collagen-syntesen.

Stress-adaptation

Gennem mobiliseringen af energi (glukose), potensering af katecholaminer og neddæmpning af inflammation, gøres kroppen i stand til at håndtere en 'undtagelsestilstand'.

8.2. Aminosyrederiverede hormoner

8.2.1. Angive dannelsessted for adrenalin og noradrenalin

Adrenalin og noradrenalin dannes i binyremarven.

Noradrenalin kan syntetiseres i de væv, hvor det forbruges (fx. nerveceller). Adrenalin, derimod, kan udelukkende syntetiseres i binyremarven, idet der her findes en metyltransferase, der metylerer noradrenalin.

Udgangsstof for syntese af katecholaminer er i yderste konsekvens fenylalanin, dog oftest tyrosin, idet denne aminosyre tilføres i rigelige mængder under vore breddegrader.

8.2.2. Genkende formlerne for noradrenalin og adrenalin

Katecholaminer består alle af en aromatisk katecholgruppe, der er hydroxyleret i 3,4-C-atomerne. Det der ændres undervejs, er alaningruppen, som danner bro mellem ringstrukturen og aminosyre-grundstammen. Den simpleste modificerede tyrosin er *dopa*; dopa decarboxyleres til dopamin. Herefter hydroxyleres dopamin til noradrenalin. Noradrenalin metyleres slutteligt af S-Adenosyl-methionin.

8.2.3. Redegøre for virkningen af adrenalin på stofskiftet

Adrenalin virker via α - og β -adrenerge receptorer. Imidlertid er virkningsmekanismen forskellig for disse to systemer:

α_1 -receptorer: Forhøjer den cytosolære $[Ca^{2+}]$

α_2 -receptorer: Hæmning af adenylat-cyclase

β_1 -receptorer: Stimulerer adenylat-cyclase

β_2 -receptorer: Stimulerer adenylat-cyclase

Overordnet set vil katecholaminer øge tilbudet af oxidérbare substrater.

Katecholaminerne har følgende effekter:

Lever	Har α -1 + β -2-receptorer Aktivering af glykogen-fosforylase Hæmning af glykogen-syntase
Fedtvæv	Har β -1-receptorer, hvorfor adrenalinen vil stimulere adenylat-cyclase-kaskader til at fosforyleringer, der resulterer i lipase-aktivitet.
Skeletmuskulatur	β -2-receptorer. Glykogen-fosforylasen aktiveres; glykogen-syntasen inhiberes.
Pancreas	Stimulation af glukagon-sekretion og tilsvarende inhibering af insulinsekretion
Gland. thyroidea	Stimulation af T_3 - og T_4 -produktion
Nyre	Stimulation af renin-sekretion

8.2.4. Genkende formlerne for triiodothyronin og thyroxin

Forskellen på ovennævnte stoffer er udelukkende ioderingen – 3 på triiodothyronin og 4 på thyroxin – T_3 er 5-10 gange så potent som thyroxin, yderligere menes T_4 at fungere som resevoir (pool) for T_3 .

Stofferne er biogene (= ikke forekommende i kosten) aminosyrer, som udviser lighed med tyrosin, blot med endnu fenylgrupper. 3-4 af hydrogen-grupperne er erstattet af iod.

8.2.5. Angive hovedtrækkene i syntese af thyreoideahormoner

I hypothalamus syntetiseres TRH, som føres til hypofyse-forlappen. Her stimuleres syntese og sekretion af TSH, som med blodet føres til glandula thyroidea.

I follikelcellen syntetiseres thyroglobulin, som transporteres til follikellumen. Her ioderes thyrosyl-sidekæder i thyroglobulin, under dannelse af det såkaldte MIT + DIT (mono/di-iod-tyrosyl)

Enzymet igennem hele processen er thyroidea peroxidase:



Den producerede frie iod anvendes til efterfølgende ioderinger af fenytringe.

Thyroidea peroxidase katalyserer herefter endnu en reaktion, nemlig den såkaldte koblingsreaktion.

Denne indebærer intramolekylær overførsel af en ioderet fenolring til DIT.

Når follikelcellen modtager TSH, bliver thyroglobulin genoptaget fra follikellumen. I lysosomer sker en proteolyse, hvor bl.a. T₃ og T₄ frigives til kredsløbet.

8.3. Peptidhormoner

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

Syntesen af insulin foregår i β-cellerne i de Langerhanske øer i pancreas.

Insulin er et peptidhormon. Molekylet er beskedent i størrelse og består af en A og en B-kæde, hver på henh. 21 og 30 aminosyrer. Disse to kæder er forbundet af 2 disulfidbroer.

<u>Målorgan</u>	<u>Effekt</u>
Lever	Stimulation af glykogen syntase, inhibition af glykogen fosfophorylase. Dette sker ved defosforylering af begge enzymer. Lipogenese stimuleres ved massiv kulhydratindtagelse, hvorimod glukoneogenese ud fra aminosyrer hæmmes. Desuden stimuleres kolesterol- og VLDL-syntese.
Muskelvæv	Glukose- og aminosyre-optagelse stimuleres. Glykogen-syntesen stimuleres ved samme mekanisme som i lever.
Fedtvæv	Stimulation af glukoseoptagelse. Syntese af triacylglycerol fra optagne fedtsyrer. Lipoprotein lipasen stimuleres i kapillær-endothelet, således at fedtsyrer kan optages. Triacylglycerol-hydrolysen hæmmes af insulin. Blodets lavere koncentration af fedtsyrer, resulterer i sig selv i større anvendelse af glukose som energi-stof.
Pancreas	Glukagon-sekretion hæmmes parakrint.

Generelt: Insulin stimulerer initiering af protein-translation og DNA-replikation.

8.3.2. Beskrive regulationen af insulinsekretionen

Plasmaglukose-koncentrationen er altafgørende regulator for insulin-sekretionen.

Endvidere fremmer følgende stoffer insulinsekretion:

- aminosyrer, specielt alanin og leucin.
- ketonstoffer
- fedtsyrer
- glukagon
- parasympaticus

- GIP (CCK, sekretin, gastrin)

Inhibitorer:

- insulin
- somatostatin
- adrenalin
- noradrenalin (sympaticus)

8.3.3. Redegøre for insulins virkning på stofskiftet

Insulin virker generelt som anabolisk signalstof. Energirige substanser deponeres i cellerne. For videre dybelse, se ovennævnte skema.

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

α -cellerne i de Langerhanske øer i pancreas syntetiserer glukagon.

Glukagon er et relativt kort polypeptid, bestående af 29 aminosyrer.

Glukagon udviser strukturel lighed med VIP, GIP og sekretin.

I nedenstående skema vil det fremgå, at glukagon har en udpræget antagonistisk virkning i forhold til insulin.

Målorgan Effekt


Lever	Glukogenolytisk, samt stimulerer glukoneogenese. Inhiberer fedtsyre-syntese Evt. øget ketogenese Fremmer hydrolyse af hepatiske proteiner
Fedtvæv	Stimulerer sandsynligvis fedtvævslipase, således at fedtsyrer afgives til blodet
Pancreas	Stimulerer insulin-produktion

8.3.5. Redegøre for glukagons virkning på stofskiftet

Mobiliserer energireserver. Se ovennævnte skema.

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

Stof	Dannelse	Struktur	Virkning
Somatostatin	Hypothalamus, ventrikel, tarmmucosa, D-celler i pancreas	Oligopeptid på 14 aminosyrer	Hæmmer sekretion af insulin og glukagon.
Pancreatisk polypeptid	Pancreas	Oligopeptid, 36 AA	Hæmmer absorption af føde fra tarmen, og pancreas' sekretion af HCO_3^- . Endvidere stimulerer PP ventriklens syre-produktion. Syntesen af PP stiger efter et proteinrigt meal.
Sekretin	Duodenum	Oligopeptid, 27 AA	Under påvirkning af sur chymus, secernerer sekretin. Effekten er, at pancreas' sekretion af HCO_3^- og H_2O øges. Desuden forstærkes CCK's effekter.
Cholecystokinin (CCK)	Duodenum	Oligopeptid, 33 AA	Minder i struktur om gastrin. CCK's produktion udløses af hydrolyseret fedt. CCK's effekter er galdeblærekontraktion, øgning af ventriklens tømningshastighed, stimulation af ventrikelmucosas vækst – endelig stimuleres pancreas' enzym- sekretion.
Parathyroidea-	Glandulae	Polypeptid, 84	PTH frigives ved lav $[\text{Ca}^{2+}]$. Stimulerer

hormon	parathyroideae	AA	osteoclast-aktivitet i knoglerne. I nyrerne har PTH tre funktioner: 1) Øger reabsorption af Ca^{2+} 2) Sænker reabsorption af fosfat 3) Nødvendig for hydroxylering af hydroxycholecalciferol.
Calcitonin	Gl. Parathyroidea, parafollikulære celler	Oligopeptid, 32 AA	Stigende $[\text{Ca}^{2+}]$ stimulerer til calcitoninfrigivelse. Måske fremmer calcitonin hos  mineralisering af knoglevæv og/eller hæmmer osteoclasternes knogleresorption. Endvidere øges optagelse af fosfat i knogleceller.

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

8.3.7.1. Hypothalamus' releasing-faktorer

Navn	Forkortelse	Antal aminosyrer	Aktiverer/inhiberer følgende hormon i hypofyseforlappen
Thyrotropin releasing hormon	TRH	3	TSH
Gonadotropin r. h.	GnRH	10	Laktogen- (LH) og follikel (FSH) stimulerende h.
Gonadotropin release inhibiting factor	GnRIF	12 kDa	Hæmmer LH og FSH
Corticotropin r. h.	CRH	41	ACTH, β -lipotropin, β -endorfin
Arginin vasopressin	AVP	9	ACTH
Angiotensin II	AII	8	ACTH
Somatokrinin	GRH	44	GH
Somatostatin	GIH	14	Hæmmer GH
Hypothalamisk gastrin releasing peptide			Hæmmer GH og prolactin
Prolactin releasing factor	PRF		Prolactin

8.3.7.2. Hypofysens stimulerende faktorer

Navn	Forkortelse	Aktiverer/inhiberer følgende hormon/effekt i følgende perifere endokrine væv
Thyrotropin	TSH	T_4 (og T_3) i gl. thyroidea
Luteiniserende hormon, human chorion gonadotropin	LH, hCG	Corpus luteum: Progesteron Leydiske celler: Testosteron
Follikelstimulerende hormon	FSH	Ovarie-follikelceller: Æg-modning og østrogen Sertoli-celler: Sperm-produktion
Væksthormon	GH	Sekretion af vækst-faktorer i forskellige væv Celle-vækst, sulfatering af knogler
Adrenocorticotropt h.	ACTH	Cortisol-frigivelse fra binyrebarken
β -Endorfin		Produktion af analgetiske stoffer, m.m.
Prolaktin	PRL	Uddifferentiering af sekretoriske celler i mamma, disse cellers mælkeproduktion

Melanocyt-stimulerende h.	MSH	Hudcellers melanin-produktion
---------------------------	-----	-------------------------------

9. Vævenes specielle biokemi

9.1. Lever

9.1.1. Redegøre for leverens rolle i energiomsætningen

Leveren er et 'uselvisk' organ, idet den tilvejebringer energi-givende substanser til blodbanen, når der er behov derfor.

Glukoneogenese:

Leveren er (bortset fra nyrerne) det eneste organ, der kan udføre glukoneogenese. Til brug for glukoneogenesen kan leveren anvende følgende substrater:

- Glycerol fra nedbrudte triacylglyceroler. Kun leveren kan udnytte glycerol, da det er det eneste organ, hvis celler indeholder glycerol kinase.
- Laktat fra erythrocytter og pyruvat fra muskeltvæv (via hhv. Cori- og alanincyklus).
- Kulstof-skeletter fra de-/transaminerede aminosyrer.
- Glukose-6-P fra glykogenolyse

Fedtsyre-syntese

Hovedparten af organismens fedtsyre-syntese foregår i leveren.

Ketonstof-syntese

Leveren syntetiserer ketonstoffer, når dens glykogen-depoter er udtømte.

Mht. *nedbrydning* af energigivende substrater har leveren en særlig rolle, når det gælder ethanol. Endvidere er leveren et af de organer, der er i stand til at deponere glukose – i form af glykogen.

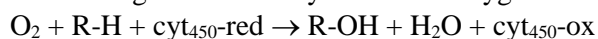
9.1.2. Beskrive de reaktionstyper leveren bruger til afgiftninger (cytochrome P₄₅₀systemet, glukuronsyre konjugering)

Kroppen bliver konstant tilført stoffer, der er fremmede = xenobiotics. Disse skal

- neutraliseres og forberedes til konjugering
- udskilles

Neutralisering og forberedelse til konjugering

I leverens glatte ER katalyserer monooxygenaser bl.a. hydroxyleringer, vha. cytochrom P₄₅₀-enzymet:



Cytochrom P₄₅₀ re-reduceres herefter via et flavoprotein (P₄₅₀ reduktase) under forbrug af NAD(P)H.

Af andre P₄₅₀-reaktioner kan nævnes epoxidering og dealkylation.

Nu er fremmedstoffet klar til konjugering, som yderligere øger opløsligheden.

Konjugering

Til konjugering anvendes typisk UDP-glucuronat eller PAPS (fosfo-adenosin-fosfo-sulfat). Konjugatet er nu så opløseligt, at det kan udskilles med galden (store molekyler) eller nyrerne (mindre molekyler).

9.2. Muskler

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

I hvile forbruger skelemuskulatur $0,5 \text{ mmol ATP min}^{-1} \text{ kg muskel}^{-1}$; dette skal ses i forhold til fx. hjernens konstante forbrug af $10 \text{ mmol ATP min}^{-1} \text{ kg hjerne}^{-1}$. I denne tilstand – og ved let arbejde – foregår al ATP-produktion oxidativt.

Dog findes en muskelfiber-type, der kun har meget begrænset (få mitochondrier) kapacitet for oxidativ ATP-produktion. Dette er 'hvide' muskelfibre. De hvide muskelfibre kontraherer hurtigt, men udtrættes ligeledes hastigt.

Under hårdt arbejde vil det oxidative system ikke kunne følge med.

Musklen kan nu trække på følgende energi-lagre:

- $5 \text{ mmol ATP kg muskel}^{-1}$ (kun svarende til max. et sekunds aktivitet)
- $20 \text{ mmol kreatin-P}$, som via kreatin kinase overfører en P til ADP, så ATP gendannes. Hastigheden af denne reaktion er ikke begrænsende for muskel-arbejdet. Giver energi til yderligere et par sekunders arbejde
- 2 stk. ADP kan omdannes til ATP og AMP vha. adenylat kinase. ATP anvendes ved arbejdet, mens AMP signalerer til glykogenolyse
- glykogen nedbrydes til glukose-1-P, som kan forbrændes i glykolysen efter isomerisering til glukose-6-P

Anaerobt stofskifte danner laktat, som via Cori-cyklus sendes til leveren, som anvender det ved glukoneogenese (koster $6 \text{ ATP pr. glukose-enhed}$). Glukosen transporteres til muskelvævet, hvor det indbygges i glykogen (under hvileperioder); dette koster yderligere $2 \text{ ATP'er pr. glykosylrest}$.

Røde muskelfibre indeholder myoglobin. Myoglobin fungerer som et ilt-lager, som udnyttes under kontraktion, hvor blod-tilførslen er afbrudt grundet karrenes sammenpressede tilstand. Når myoglobin-ilt-lageret efter en arbejdsperiode skal gen-opbygges, vil dette bidrage til 'ilt-gæld'-fænomenet.

9.3. Blod

9.3.1. Generelt

9.3.1.1. Redegøre for erythrocyttens stofskifte

Erythrocytten har ingen kærne og ingen mitochondrier.

Erythrocytten kan kun forbrænde glukose anaerobt, dvs. med laktat-produktion. Laktat transporteres tilbage til leveren med Cori-cyklus.

Andre nedbrydningsprodukter fra denne anaerobe glycolyse er :

- Bifosfoglycerat, som kan isomeriseres til 2,3-bifosfoglycerat. Sidstnævnte er allosterisk regulator af hæmoglobins iltbindingsevne.
- Ribose-5-fosfat via pentose-fosfat-pathway, som også generer NADPH, der anvendes til at reducere glutathion-disulfid til glutathion. Dette stof er vigtigt i forb. med afbødning af iltens skadelige effekter (methæmoglobin (hvor jernet er på Fe^{3+} -formen) og peroxider).

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

Albumin	Vigtigt i opretholdelse af osmotisk tryk, idet det er det hyppigst forekommende plasmaprotein. Binder lipofile molekyler og bilirubin. Transporterer frie fedtsyrer.
---------	--

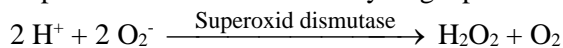
	Transport af Ca^{2+} og andre mineraler.
	Transport af T_3 og T_4 , aldosteron og visse farmaka.
α -antitrypsin	Inhiberer leucocyt proteaser, hvilket hindrer autolyse af lunge- og levervæv.
Antithrombin III	Inhiberer thrombin og andre koagulations-proteaser.
Haptoglobin	Binder frit hæmoglobin, og forhindrer dermed udfiltrering i nyreglomeruli. Det er vigtigt klinisk parameter ved diagnosen af hæmolytiske tilstande.
Transferrin	Binder Fe^{3+} , og transporterer dermed jern fra jern-frigørende til jern-forbrugende celler.
γ -globulin	Denne betegnelse dækker over IgA, IgG, IgM og IgD. Disse er immunoglobuliner med vidtstrakte funktioner i immunforsvaret.

9.3.1.3. Angive årsagen til oxygens toxicitet., samt beskrive de antioxyderende reaktioner, der katalyseres af superoxid-dismutase, glutathion peroxidase og katalase.

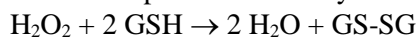
I alle celler dannes kontinuerligt små mængder frie radikaler (f.eks. $\text{OH}\bullet$), superoxid og hydrogenperoxid. Disse stoffer har flg. skadelige effekter:

- Oxiderer funktionelt vigtige HS-grupper i proteiner.
- Superoxid (O_2^-) kan fremprovokere en kaskade af auto-oxidation i umættede fedt-acyl-grupper. Dette er den direkte årsag til iltens toxicitet: Autooxidation af lipider i nervecelle-membraner igennem længere tid vil fremkalde kramper.

Superoxid dismutase danner hydrogenperoxid ud fra superoxid:

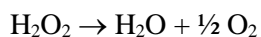


Glutathion peroxidase katalyserer følgende reaktion:



Glutathion gendannes med glutathion reductase.

Katalase:



9.3.2. Hæmoglobin

9.3.2.1. Funktion

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

Hæm (Fe-protoporfyrin IX) er prostetisk gruppe i hæmoglobin. Hæm er en porfyrin-ring, der bl.a. indeholder fire N-atomer, hvortil en $\text{Fe}^{2+/3+}$ er koordineret. Fe^{2+} har seks koordinations-punkter, hvoraf de fem er 'brugt' i forbindelse med jernets association til molekylet (fire til ovennævnte N-atomer; et femte til en histidin-gruppe i hæmoglobin-molekylet). Det 6. koordinationspunkt kan binde ilt som ligand.

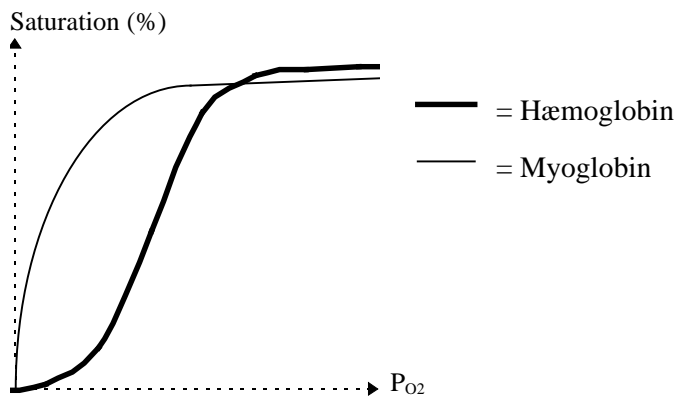
9.3.2.1.2. Beskrive den principielle opbygning af hæmoglobin og sammenligne med myoglobin

Hæmoglobin er en tetramer bestående af to slags subunits: $\alpha_2\beta_2$ (hæmoglobin A, den normale hos voksne). Hver subunit indeholder en hæm-gruppe.

Myoglobin er en monomer med én hæm-gruppe og med en molekyl-vægt på omkring $\frac{1}{4}$ af hæmoglobins. Myoglobin har derfor ikke samme kooperative ilt-bindingskapacitet som hæmoglobin.

9.3.2.1.3. Tegne oxygen-bindingskurven for hæmoglobin og myoglobin

Hæmoglobins iltbindingskurve (P_{O_2} på X, saturation-% på Y) er S-formet, mens myoglobins kurve er en hyperbel.



9.3.2.1.4. Beskrive den molekylære mekanisme bag oxygenbindings-kooperativitet hos hæmoglobin

Når ilt 'bindes' til Fe^{2+} overgår jern-atomet til en 'low spin'-konformation, der hvier i ovennævnte histidin-gruppe, således at kovalente bindinger brydes og nye opstår. Resultatet er, at ilt-affiniteten stiger 200 gange. Nævnte konformationsændring 'vrider' i omgivende subunits, så disse også får øget ilt-affinitet (kooperativ effekt).

9.3.2.1.5. Redegør for Bohr-effekten, herunder den molekylære baggrund

Bohr-effekten karakteriseres ved, at hæmoglobin får lavere iltbindingskapacitet/højre-skift af bindingskurven (afgiver O_2) ved lavt pH – og omvendt.

Grunden er, at Hb's R-form (relaxed, den med høj ilt-affinitet) er en stærkere syre end T-formen (tense). Et lavt pH 'tvinger' Hb over i T-formen. Den molekylære baggrund for denne evne til både at være syre og base (anfolyt/buffer) er, at bl.a. His¹⁴⁶ kan have flere protoniseringsgrader (indeholder N-atomer i sidekæden).

9.3.2.1.6. Beskrive betydningen af 2,3-bifosfoglycerat for oxygenbindingen

BPG isomeriseres fra 1,3-bifosfoglycerat, som er en glukolyse-intermediat. Koncentrationen af BPG stiger, når P_{O_2} i arterieblodet falder.

2,3-bifosfoglycerat (BPG) regulerer Hb allosterisk, således, at iltbindingskurven forskydes mod højre. Herved øges Hb's tendens til O_2 afgivelse, hvilket kan være en fordel i højder og ved andre tilstande, hvor blodet iltes dårligere.

9.3.2.1.7. Angive betydning og funktion af forskellige hæmoglobiner

Variant	Egenskab – set i forhold til alm. hæmoglobin hos voksne (HbA)
Føtalt hæmoglobin (HbF)	Lavere O_2 -affinitet, men binder BPG i mindre omfang. Netto-resultatet bliver i erythrocytten en højere O_2 -affinitet (venstre-forskydte kurve).
Met-Hb	Kan ikke binde ilt.

9.3.2.1.8. Redegøre for transporten af kuldioxid i blod, herunder betydning af kulsyreanhydrase, dannelse af karbamino-forbindelser og CO_2 transport

Kuldioxid findes i blodet i flere forskellige former

- Opløst som bicarbonat og H^+ i erythrocyt (79%)

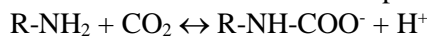
- Bundet til hæmoglobin som karbamino-gruppe (12%)
- Opløst som bicarbonat og H⁺ i plasma (6%)
- Som CO₂ direkte opløst i erythrocyt (3%)
- Direkte opløst i plasma som CO₂ (0,1%)

Kulsyreanhydrase katalyserer følgende reaktioner:



Når ilt overføres til Hb i lungerne, displacers H⁺ er fra Hb til plasma. Kulsyreanhydrasen katalyserer herefter dannelse af CO₂, som kan udåndes: Ovenstående reaktion fra højre mod venstre.

Karbaminoforbindelser dannes på følgende vis:



9.3.2.1.9. Beskrive methæmoglobinaemia og redegøre for gendannelse af hæmoglobin ud fra methæmoglobin

I methæmoglobin er hæm-gruppens jern-atom blevet oxideret til Fe³⁺-form, hvorfor ilt ikke kan bindes. Gendannelse af hæmoglobin varetages af *methæmoglobin reductase*, som bruger NADH eller NADPH som coenzymer.

9.3.2.2. Hæm metabolisme

9.3.2.2.1. Genkende strukturen af hæm

Hæm er en porfyrin-ring (med fire N'er, hvortil Fe er koordineret) med et par carboxylsyre-grupper.

9.3.2.2.2. Angive udgangsstoffer for og regulation af hæmsyntese

Udgangsstoffer er succinyl-CoA og glycin. Disse kondenseres under decarboxylering til ALA (5-aminolevulinat) af *ALA synthase*. ALA syntase er det vigtigste regulatoriske enzym i hæm's syntese-pathway.

Bly hæmmer et af de efterfølgende enzymer (jvf. bly-forgiftning).

Endelig forekommer feedback-inhibition: Hvis hæm(Fe²⁺) ikke indbygges i noget hæm-protein, vil det blive oxideret til hæm(Fe³⁺), som inhiberer *ALA synthase*.

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

I det reticuloendotheliale system (milt, lever og knoglemarv): Hæm (rødt) oxideres til biliverdin (grønt). Biliverdin reductase nedbyder biliverdin til det orange bilirubin.

9.3.2.2.4. Redegøre for udskillelsen af bilirubin

I blodet er bilirubin bundet til albumin, da det er uopløseligt i vand.

I leveren konjugeres bilirubin med 2 stk. UDP-glucuronat til UDP og *bilirubin diglucuronid* (opløseligt). Sidstnævnte føres til galden ved aktiv transport (overordnet hastighedsbegrænsende for leverens bilirubin-metabolisme).

I tarmen kan bilirubin diglucuronid (bl.a. bakterielt) viderebearbejdes til urobilin og stercobilin, som giver lort sin farve. Alternativt kan disse absorberes og overføres til leveren (enterohepatisk kredsløb).

Forstyrrelser i hæm's nedbrydning (herunder obstruktion i galdegange) eller for stor hæmolyse (ses hos nyfødte) kan resultere i gulsot.

9.3.3. Koagulation

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

Fibrinogen omdannes til det 'aktive' fibrin ved trombins endopepsidase-aktivitet. Fibrin aggregerer spontant til en 'soft clot'. Faktor VIIIa (ligeledes aktiveret af thrombin) skaber kovalente bindinger i 'soft clot', så denne bliver til fibrin-polymer.

Thrombin (IIa) omdannes selv fra prothrombin (II) af faktor Va og Xa (Stuart factor) under tilstedeværelse af Ca^{2+} .

Inden da er koagulations-kaskaden igangsat via en af følgende pathways:

Extrinsic pathway (3-7→10) betegner de reaktioner, der sker under vævs-traumer (uden for karsystemet), og består bl.a. af følgende kaskade:

Tissue factor (IIIa – fra ødelagte celler) og VIIa aktiverer X til Xa.

Intrinsic pathway (12-11-9-8→10) betegner de reaktioner, der sker under karvægs-beskadigelse, og består bl.a. af følgende kaskade:

Hageman factors (XII) kontakt med fritlagt collagen danner XIIa. XIIa aktiverer XI → XIa. XIa aktiverer



xmas-factor (IXa), som endelig aktiverer X.

Vitamin K er coenzym for carboxyleringen af glutamat-sidekæder til γ -carboxyglutamyl-sidekæder (Gla). Gla kan binde Ca^{2+} , som er nødvendig ved flere af ovenstående kaskade-reaktioner.

Thrombocytter deltager i den første del af hæmostase-processen, idet de indeholder sekretoriske granulae, som bliver secernerede, når thrombocytten kommer i kontakt med collagen. Granulae indeholder ADP og serotonin. Serotonin fremkalder kar-kontraktion. ADP gør thrombocytterne 'klæbrige', så de aggregerer og dermed medvirker til at stoppe blødningen.

Thrombocytterne fungerer endvidere som lager for lipoproteiner og arachidonsyre. Lipoproteinerne vedvirker coagulations-kaskadens signal-forstærkning. Arachidonsyre omdannes til prostaglandiner, som medvirker ved det inflammatorisk respons.

9.3.3.2. Hæmning af blodkoagulationen

Hæmning af koagulation sker bl.a. ved, at antithrombin III binder sig til faktor VIIa og Xa og langsomt til thrombin. Heparin er en aktivator af antithrombin III.

9.3.3.3. Redegøre for mekanismen for lyse af blodkoagulat

Fibrin-polymeret opløses af plasmin. Plasmin dannes ud fra plasminogen; aktivatorer af denne reaktion er *tissue plasminogen activator*, som frigøres fra endothelceller fremkaldt af fibrins tilstedeværelse.

Endvidere omdannes plasmin fra plasminogen af proteaser fra ituslåede erythrocytter.

Plasmin angriber fibrin og danner opløste protein-fragmenter.

10. Fordøjelse og absorption

10.1. Beskrive de forskellige fordøjelsesenzymer og deres relative betydning

Del	Enzym	Betydning
Mund	α -amylase	Endoglykosidase. Kløver stivelse. Begrænset betydning.
	Syre-stabil lipase	Triacylglycerol-lipase. Begrænset betydning.
Ventrikel	Pepsiner	Endopepsidaser.
	Intrinsic factor	Beskytter B ₁₂ mod destruktions.
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.
Tyndtarmen	Pepsidaser	Mindre peptider.
	Oligo- og mono-saccharid glucosidaser	Mindre saccharid-enheder.
	Basisk fosfatase	Fosfat-syre estre.
	Fosfolipaser	Fosfolipider.
	Polynukleotidaser, nukleosidaser	Poly-nukleotider, nukleosider.

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

Proteiner nedbrydes til aminosyrer af forskellige pepsidaser.

- **Endopepsidaser** kløver 'inde' i protein-sekvensen. Yderligere kan pepsidaserne opdeles alt efter, hvilken af enzymets aminogrupper, som er særligt betydningsfuldt ved hydrolysen. Fx. er trypsin (Arg, Lys), chymotrypsin (Tyr, Trp, Phe, Leu) og elastase (Gly, Ala, Val, Ile) serin-proteaser og kløver i carboxyl-enden af respektive aminogruppe-enheder.
- **Exopepsidaser** kløver fra en ende af. Aminopepsidaser kløver i amino-ender, mens carboxypepsidaser kløver i den modsatte ende.
- **Dipepsidaser** kløver udelukkende dipeptider.

I ventriklen bevirker det lave pH, at proteinerne denatureres; dette skaber rum for endopepsidaserne. Det lave pH har også betydning for pepsinogens aktivering til pepsiner ved syre-stimuleret, autokatalyseret kløvning.

I duodenum/tyndtarm er især trypsinogens konvertering til trypsin vigtig. Enteropepsidase på tarm-lumen-siden af mucosaceller katalyserer denne reaktion, som herefter er selvforstærkende. Trypsin aktiverer endvidere andre zymogener.

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

Aminosyrer og små peptider (især indeholdende prolin og hydroxyprolin eller atypiske aminosyrer) transporteres over enterocyt-membraner ved faciliteret transport. En stor del af denne transport sker ved

(sekundær) aktiv transport, typisk i co-transport med Na^+ . Denne faciliterede transport udviser specificitet for aminosyre-sidegrupper.

Der findes mindst seks transport-systemer for L-aminosyrer. De transporterer følgende aminosyre-kategorier:

- Neutrale med 'ukomplicerede' sidekæder
- Neutrale med aromatiske og hydrofobe sidekæder
- Iminosyrer
- β -aminosyrer (β -alanin, taurin)
- Basiske aminosyrer og cystein
- Sure aminosyrer

Typiske spalte oligopeptider herefter til aminosyrer, før de eksporteres til portåre-blodet.

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

Saccharid	Glykosidase	Dannelses- sted(er)/for- døjelsesvæske	Enzymernes egenskaber
Stivelse	α -amylase (endo- saccharidase)	Spyt, pancreas	Kløver α -1,4-glykosidbindinger uden for forgreningspunkter. Produkterne er maltose (Glc-Glc), maltotriose og længere oliosaccharider.
Laktose	Lactase (β - galaktosidase)	Luminale overflade af tarm-epithelceller	Kløver mælkesukker (Glu-Gal). Enzymer kan evt. være til stede i insufficient omfang.
Sukrose	Sucrase	Luminale overflade af tarm-epithelceller	Kløver sukrose (Glc-Fru).
Cellulose	Bakterielle enzymer	Tyktarm-bakterier	Di-, oligo- og polysaccharider, som ikke er blevet optaget i den øvre del af tarmsystemet er gulf for bakterierne. De frigiver til gengæld korte fedtsyrer, laktat og gasser.

10.5. Redegøre for absorptionen af monosaccharider i tarmen

Der findes mindst to monosaccharid transportører på de luminale tarm-epithelceller:

- Na^+ -monosaccharid cotransporter: Sekundær aktiv transport. Især D-Glc og D-Gal.
- Na^+ -uafhængig, diffusions-faciliterende. Transporterer fruktose.

Typisk er glukose-koncentrationen i tarm-epithel-cellen højere end i tarmen, hvorfor den aktive transport er vigtig.

På cellernes contra-luminale membran findes en Na^+ -uafhængig, diffusions-faciliterende transporter (analog mange af kroppens andre glukose-transportører). Aktiv transport er unødvendig grundet gunstigt koncentrations-fald.

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

En mindre mængde ventrikellipase, som ikke kvantitativt har større betydning, danner allerede i ventriklen mono/diacyl-glycerol og fedtsyrer. Disse har en emulgerende effekt (øgning af fedtdråbernes samlede overfladeareal).

Pancreas-saften indeholder flg. enzymer:

Pancreas lipase	Høj specificitet for lange fedtsyre kæder.
Lipid esterase	Bredere reaktionsspektrum – virker på cholesterolestre, monoglycerider m.m..
Fosfo lipase A ₂	Nedbryder fosfolipider

Ovennævnte lipaser tilvejebringer et enormt antal monoacyl-glyceroler og frie fedtsyrer i tarmlumen. pH i denne del af tarmlumen (neutralt/let basisk) bevirker, at fedtsyrerne findes på deres anion-form. Dette øger emulsionen.

De apolære fedtsyrer omgives dernæst af et lag galdesalte, hvis polære grupper er eksponeret mod vandfasen. Opløseligheden er nu forøget nok til at blandingsmicellerne kan komme i kontakt med tarmepithelets “unstirred waterlayer”.

På denne måde skabes en koncentrationsgradient, idet koncentrationen af hydrolyserede lipidrester er ca. 1000× større i micellerne end intracellulært.

Tarmcellerne esterificerer langkædede fedtsyrer til triacylglyceroler. Disse ophobes i chylomicroner sammen med apolipoproteiner, kolesterol og fedtopløselige vitaminer. Chylomicronerne secernerer til lymfen ved exocytose.

Kortkædede fedtsyrer diffunderer til portåreblod (primært fra ilium) idet de har relativ høj vandopløselighed.

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

Se ovenfor.

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

Vedr. syntesen af galde, se afsnit 4.7.4 og 4.7.5.

I nedre del af ilium absorberes galdesyre og galdesalte, der føres med portåresystemet til leveren. I leveren vil galdesyre blive re-konjugerede til glycin eller taurin. Herefter eksporterer leveren galde saltene til galde gangene. Konjugeringen med en aminosyre gør galde saltene mere polære i forhold til galdesyrene, hvorfor deres sæbe-funktion er øget.

I galdeblæren opkoncentreres galde saltene ved fjernelse af vand.

I tarmsystemet vil dele af galde blive dekonjugeret (og evt. dehydroxylerede til ‘sekundære galdesyre’) af tarmbakterier.

11. Ernæring

11.1. Energi

11.1.1. Definere basalstofskifte

BMR (basal metabolic rate) defineres som energistofskiftet i en tilstand af total fysisk og psykisk hvile, 12 timer efter et måltid og ved stuetemperatur. Stofskiftet går i denne tilstand hovedsaglig til varmetab.

11.1.2. Angive omtrentligt energibehov for voksne mænd og kvinder

Det daglige, gennemsnitlige energibehov er for mænd 12600 kJ (3000 kcal) og 9200 kJ (2200 kcal) for kvinder. Folk med manuelt arbejde, drægtige/ammende kvinder og børn i puberteten har selvsagt et højere energibehov.

11.1.3. Angive energiindholdet i kulhydrater, protein og fedt

Energikilde	Calorisk værdi (forbrændingsvarme i bombe-calorimeter), kJ (kcal) pr. g	Forbrændingsvarme i organismen, kJ (kcal) pr. g
Kulhydrater	17 (4)	17 (4)
Protein	24 (6)	18 (4)
Fedt	39 (9)	39 (9)
Sprut	30 (7)	30 (7)

11.1.4. Angive betydningen af aminosyrer i kosten

Aminosyrer har betydning som energi-kilde, protein-byggesten og N-forsyningskilde generelt. Særligt er de essentielle aminosyrer af stor betydning. Hvis blot én af de essentielle aminosyrer mangler, bliver protein-syntesen obstrueret.

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

En positiv N-balance betyder, at der optages mere nitrogen end der udskilles. Denne situation opstår, når

- kroppen er i vækst
- ved restitution efter sygdom

Negativ N-balance (netto-N-tab) kan opstå, når

- der er insuffICIENT tilførsel af (især essentielle) aminosyrer
- ved overgang fra fysisk krævende til mere inaktiv livsførelse
- under degenerativ sygdom

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

Den biologiske er et empirisk mål for effektiviteten af tilførslen af essentielle aminosyrer:

$$\frac{\text{g protein retineret}}{\text{g protein tilført}} \times 100$$

En værdi tæt på 100 angiver, at kosten har et tilstrækkeligt indhold af essentielle aminosyrer. Eksempler:

- Æg har i sig selv en høj værdi

- Hvedemel og bønner har hver især en lav værdi. Indtages de sammen, er alle de essentielle aminosyrer imidlertid til stede i tilstrækkeligt omfang – og den biologiske værdi bliver høj

11.1.7. Redegøre for aminosyrekomplementering af kosten

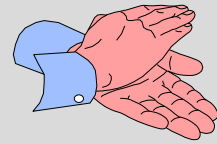
Se ovenfor – mel/bønne-eksemplet.


11.1.8. Beskrive protein-energi underernæring

Hvis kostens biologiske værdi er for lav, vil (bl.a.) albumin-syntesen stoppe, og der opstår udtrædning af væske til vævene og kroppens hul-organer som følge af blodets lave osmotiske tryk (negerbørn med store maver = Kwashiorkor).

Hvorfor har negerbørn så store maver ??????

– for meget at æde, og for lidt arbejde



Marasmus, hunger: Generel obstruktion af protein-syntese. Giver sig fx. udslag i løsthængende (lange, tynde patter ) hud.

11.1.9. Angive betydningen af kulhydrater i kosten

Fibre giver god flatus



11.1.10. Angive forskellige eksempler på kulhydrat-intolerancer

Dissaccharid-intolerance: Mangel eller fejl i enzym-systemer, således at dissaccharider ikke kan hydrolyseres og optages. Dette resulterer i en stor kulhydrat-forsyning til tyktarmens bakterier; disse gærer kulhydraterne under gas-produktion og produktion af osmotisk aktive stoffer, som trækker vand ud i tarmen (diarré).

Mælkesukker-intolerance er normal i store dele af tredieverdenslande.

Se også 3.5.6.

11.1.11. Angiver betydningen af lipider i kosten

Det smager pragtfuldt!!


11.1.12. Angive den essentielle fedtsyre og dens betydning

Arachidonsyre 20:4(5,8,11,14) kan ikke syntetiseres i organismen, og må derfor tilføres, for at bl.a. prostaglandiner og thromboxaner kan produceres.

Linol- og linolensyre kan evt. erstatte arachidonsyre, da organismen er i stand til at forlænge kæden, se afsnit 4.1.6.


11.1.13. Angive den fysiologiske betydning af fibre i kosten

Fibre er lange, unedbrydelige kulhydratpolymerer. I tarmen binder fibre vand, således at lorten lettere

kan kvitteres . Grundet tarm-bakteriernes gæring, giver fibre en dejlig flatus.

11.1.14. Redegøre for principperne for sammensætning af en fuldgyldig kost

Den daglige kost bør følgende sammensætning tilstræbes:

- 2 bic macs
- 3 æg og en æggesnaps
- en fedtemad med ansjoser
- en ½ krukke honning
- en ½ liter vaniljeis og 9 tykke pandekager
- 2 kander kaffe
- ½ kasse Carlsberg Let
- 2 kebabs 
- guf fra tanken
- en hapsdog med (stærk) sennep
- tørrede kartoffel-skaller/tun
- en kæmpe-pollo
- 400 g chokoladecake og en ½ citron-måne
- en pakke smøger

Dagen afsluttes med en ½ flaske Scotsman.

11.2. Vitaminer

11.2.1. Generelt

11.2.1.1. Definere vitaminer

Vitaminer er organiske forbindelser, der er essentielle – omend i forsvindende små mængder. Typisk indgår vitaminer som coenzym i reaktioner eller som signalstoffer.

11.2.1.2. Klassificere vitaminerne

Vitaminer klaffices i fedt- og vandopløselige vitaminer. De fedt-opløselige (A-D-E-K) deponeres i kroppen med lange halveringstider. For flere af de vandopløselige vitaminer findes imidlertid også store lagre.

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, forstyrrelser i jern-metabolisme = anæmi, keratinisering af cornea Toxicitet (fx. efter indtagelse af isbjørne-lever): Knoglesmerter, forstørret milt og lever, svimmelhed, diarré.

D (cholecalciferol)	Saltvandsfisk, lever, æggeblomme	D ↓ lever 25-OH-D nyre → 24,25-(OH) ₂ -D (inaktivt) ↓ (PTH til stede) 1,25-(OH)₂-D	Ved mangel: Rakitis, knogleblødhed Toxicitet: Hypercalcæmi, nyresten
E (tocopheroler)	Hvede, gryn, æg	Antioxidant, særligt betydningsfuld i membraner grundet fedtopløseligheden. Indirekte effekter: Stabiliserer coenzym-Q. Øger hæm-syntese.	

Vitamin	Kilder	Biokemi	Klinik
B ₁ (thiamin)	Gær-produkter, svinekød, korn	Thiamin difosfat (TPP) er coenzym i reaktioner, hvor hydroxyalkyl-enheder (-CHOH-CH ₃) overføres. Vigtig i enzym-komplekserne pyruvat dehydrogenase og α-ketoglutarat dehydrogenase; også vigtig for pentose-P-pathway's transketolase.	Ved alvorlig mangel: Wernicke-Korsakoff's syndrom (neurologisk, ses i DK mest hos alkoholikere), <i>beriberi</i> (neurologisk; muskel-svaghed/atrofi, inkl. myocardiet)
B ₂ (riboflavin)	Mælk, æg, kød	Indbygges i FMN og FAD, som er prostetiske grupper i redox-enzym (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 mangel: Pellegra (dermatitis, diarré, demes), depression
B ₆ (pyridoxin)	Kød, grøntsager og korn-produkter	Pyridoxinerne konverteres til pyridoxal fosfat (se 5.1.2), som er coenzym ved aminotransferase-reaktioner	
Pantothensyre **	Findes vidt omkring.	Funktionel gruppe i CoA og del af acyl-carrier protein- (ACP-) delen af fedtsyre syntase. CoA bærer acyl-grupper og 'aktiverer' carboxyl-syre-grupper	
H (biotin)	Chokolade, nødder, bælgfrugter, øl, æg. Produceres af tarmbakterier	Prostetisk gruppe i enzymer involverede i ATP-afhængige carboxylerings-reaktioner (fx. pyruvat- og acetyl-CoA-carboxylase)	
Folsyre **	Friske grønne grøntsager, lever	Reduceres til H ₄ folat. Typisk er den obligatoriske glutamat-enhed i cellen forlænget med ekstra glutamat-enheder. I C ₁ -metabolismen involveret som bærer af CH _x -grupper. Især vigtig ved syntese af puriner (A, G) og dTMP	Mangelsymptomer ikke helt sjældne; ses bl.a. i forb. med P-pille brug. 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 NB: Ikke i vegetariske produkter	Aktivt B ₁₂ er 5-deoxyadenosyl-cobalamin, der er en kompliceret tetrapyrrol-ringstruktur hvori cobalt er koordineret. Coenzym ved omlejningsreaktioner (fx. som coenzym til isomeraser)	Ved mangel: Perniciøs 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 reduktiv faktor i hydroxyleringsreaktioner, herunder hydroxyleringer i procollagen. Faciliterer jern-absorption. Antioxidant.	Ved mangel : Skørbug, osteoporose, dårligere sårheling, forstyrrelser i immunsystemet. Bivirkninger ved overdoser : Udfældning af dets nedbrydningsprodukt – oxalat – som nyresten.

***) 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 beta-caroten til vitamin A

β-caroten er et langstrakt carotenoid. Det kløves på midten, med to stk. retinol som resultat; reaktionen involverer β-caroten dioxygenase/O₂ og retinal reduktase/2NAD(P)H₂. Retinol kan herefter omsættes til andre former af aktivt vitamin A (retinal og retinat).

Vitamin A's struktur er en seksleddet ring med bl.a. en relativt lang isopren-kæde.

Ved oxidering omsættes retinol til retinal.

11.2.2.3. Beskrive betydningen af vitamin A, rhodopsin og transducin i synsprocessen

I tap- og stavcellerne findes disci, indeholdende synspigmenter, fx. retinal (del af rhodopsin i discusmembranen). Når en foton rammer retinal, undergår 11-cis-retinal isomerisation til all-trans-retinal, hvilket fremkalder konformationsændring i det transmembranelle rhodopsin-molekyle (til *aktivt rhodopsin*, "R*"). Rhodopsin kan nu aktivere et G_i-protein; dette bevirker et fald i [cGMP], resulterende i lavere [Ca²⁺] og [Na²⁺]. Effekten er en hyperpolarisation af cellen, som normalt har et usædvanligt lille negativt hvilemembranpotential. Det negative generator-potential videre-transduceres via flere celle-led til aktionspotentialer i synsbanen.

Rhodopsin dissocierer nu til all-trans-retinal og opsin. all-trans-retinal gendannes til 11-cis-formen via følgende steps: 1) Reduktion, isomerisation, reduktion. Til sidst konjugeres 11-cis-retinol igen til opsin.

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 huden ved bestråling af 7-dehydrocholesterol. Om sommeren er denne produktion rigelig, så indtagelse ikke er nødvendig.

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

Vitamin D kan klassificeres som et steroid-hormon. Vitamin D-syntesen reguleres af parathyroidea-hormon (PTH). Uden PTH danner nyren 24,25-(OH)₂-D (inaktivt) i stedet for 1,25-(OH)₂-D (aktivt D-vitamin). D-vitamin øger plasma-[Ca²⁺] gennem følgende effekter:

- i tarm-mucosa induceres enzymer nødvendige for Ca²⁺-optagelse
- i knogler stimuleres demineralisering
- i distale nyre-tubuli stimuleres Ca²⁺-reabsorption

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. Pantothersyre

11.2.10.1. Angive kilder til pantothersyre 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

B₁₂ er coenzym i følgende reaktioner:

1. Homocystein + CH₃-H₄-folat → methionin + H₄folat
2. Methylmalonyl-CoA $\xrightarrow{\text{Methylmalonyl-CoA-mutase}}$ succinyl-CoA

11.2.13.3. Redegøre for optagelsen af B₁₂ fra tarmen

I føden findes B₁₂ bundet til protein. Kløvningen sker enten i ventriklens sure miljø eller af trypsin i tarmen. Den fraspaltede B₁₂ ('extrinsic factor') ødelægges i fordøjelsessystemet, hvis det ikke er associeret med *intrinsic factor*. Intrinsic factor secerneret af ventrikel-mucosaceller. B₁₂ absorberes i ilium.

I blodet er B₁₂ bundet til *transcobalamin*.

11.2.13.4. Beskrive symptomerne ved mangel på vitamin B₁₂

En af følgesygdommene er perniciøs anæmi (en megaloblastisk anæmi). En anden følge er forbundet med neurologisk henfald i dødeligt omfang, grundet forstyrrelser i fedtsyre-syntesen.

11.2.13.5. Redegøre for den biokemiske forklaring på perniciøs anæmi

Perniciøs anæmi er en autoimmun sygdom, hvor der dannes antistoffer mod *intrinsic factor*, hvorfor B₁₂-optagelsen forhindres.

Reaktion 1 i afsnit 11.2.13.2 synes at være den eneste måde, hvorpå CH₃-H₄folat kan gendannes til H₄folat. Manglen på B₁₂ bevirker mangel på H₄folat, resulterende i en obstrueret purin- og dTMP-syntese.

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: Samlet findes der ca. 100 g natrium i kroppen. Funktionen består i osmoregulation og membranpotentialer.

Kalium: ca. 150 g i organismen. Fungerer sammen med natrium ved propagering af membranpotentialer.

Chlorid: hoved-anion i kroppen.

Mi- ne- ral	Kilder	Forekomst og betydning	Klinik
Ca	Mælke- produkter	Kroppens mest udbredte mineral (> 1 kg). 99% befinder sig i knoglerne. Plasma-konc. (2,3 mM) styres af PTH og D-vitamin	Mangel på Ca giver osteoperose. Unormalt høje Ca-konc. giver bl.a. kramper
P	Kød, mælk, grøntsager	Forekommer i utallige stoffer i cellerne; stort lager i knogler. Betydning i knogle-formation, energi-metabolisme, nukleinsyremetabolisme, m.m. Allosterisk regulerende (fosforyleringer)	

S	Methionin, cystein	Samlet mængde 200g. Vigtig i redoxproteiner. Funktionel i lipid- og kulhydrat metabolisme	
Mg	Grønne grøntsager	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. Mg skal 'sætte sig' på substratet før reaktionen kan forløbe. Har betydning for knogledannelse	Ved mangel (sjældent): Diarré, neurologiske symptomer. Behandles ved intramuskulære injektioner.
Fe		Se 11.3.6	
I	Planter, skaldyr og fisk, mælkeprodukter	Forekommer i gl. thyroidea og bundet til T ₃ og T ₄ . Afgørende for thyroidea-hormonproduktion	Mangel-sygdom: Cretinisme (dværgvækst), struma Overdosering: Struma
Zn	Kød, lever	Cofaktorer i metalloenzymer. Vigtige eksempler: Carbonanhydrase, superoxid dismutase, carboxypepsidase. Vigtig strukturel rolle i DNA-bindende proteiner	Mangel-symptomer (ikke ualmindelige): Acrodermatitis enteropatica – skyldes arvelig defekt i optagelsen: Øget tendens til hudlæsioner, hårtab og diarré.
Cu		Vigtig cofactor i monooxidaser, cytochrom oxidaser, m.fl.	Mangel-symptom: Cu indgår i ceruloplasmin, som oxiderer jern. Hvis jern ikke er på oxideret form, kan transferrin ikke binde jern, hvorfor de hæmopoietiske væv ikke kan fungere. Giver anæmi. Ved overdosering ophobes Cu, medførende cirrose, m.m.
Se		Essensiell komponent i glutathion peroxidase (vigtig ved detoxificering af peroxider og frie radikaler; katalyserer de-ioderingen af T ₄ til T ₃ = aktivering)	

11.3.2. Calcium.

11.3.2.1. Angive kilder til calcium i kosten.

Se skema.

11.3.2.2. Angive behovet for calcium.

Det daglige behov er ca. 1 g. Gravide og lakterende kvinder har øget behov.

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. Fosfor

11.3.3.1. Angive kilder til fosfor i kosten.

Se skema.

11.3.3.2. Angive forekomst og betydning af fosfor 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. Samtidig indtagelse af kød og grøntsager øger optagelsen.

11.3.6.2. Angive betydningen af jern i organismen

Jern indgår i hæmoglobin og myoglobin (som hæm-grupper), hvor det kan binde ilt.

11.3.6.3. Redegøre for absorption og omsætning af jern

Jern-tabet er *ukontrolleret*. Til gengæld er optagelsen kontrolleret, omend ikke særlig præcist. Absorptionen påvirkes af jerns interaktion med forskellige stoffer i tarm-lumen: Oxalat, fosfat, m.fl. Disse stoffer hindrer absorption. Andre stoffer fremmer jern-absorptionen ved at holde den på Fe²⁺-formen; dette gælder fx. antioxidanterne C- og E-vitamin.

11.3.6.4. Redegøre for egenskaber hos organismens jern-bindende proteiner

Transport i blodet: Findes som frie jern-joner og bundet til transferrin. Transferrin induceres ved jernmangel.

Lager: Ferritin og hæmosiderin er jernholdige proteiner, som især findes i jern-lagrene: lever, milt og knoglemarv.

Tarmepithel-celler indeholder apoferritin, som kan binde jernet irreversibelt. Jernet tabes derfor med lorten, når mucosa-cellen dør efter et par dage. Produktionen af apoferritin vil derfor kunne styre absorptionen; apoferritin-translationen er proportional med blodet jern-indhold.

11.3.6.5. Beskrive symptomerne ved mangel på jern

Jern-mangel vil resultere i anæmi. Jernmangel-anæmi findes hos 15-20% af fertile kvinder. Andre udsatte grupper gravide og voksende børn.

11.3.6.6. Redegøre for patologisk oplagring af jern

Hvis jern-mængden bliver for høj vil ferritin aggregere, medførende vævsnekrose (siderose).

11.3.7. Jod

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 kilder til zink i kosten

Se skema.

11.3.8.2. Angive forekomst og betydning af zink i organismen

Se skema.

11.3.9. Kobber

Se skema.

11.3.9.1. Angive kilder til kobber i kosten

Se skema.

11.3.9.2. Angive forekomst og betydning af kobber i organismen

Se skema.

11.3.9.3. Beskrive en tilstand med patologisk kobberomsætning

Se skema.

11.3.10. Selen

11.3.10.1. Angive betydningen af selen i organismen

Se skema.