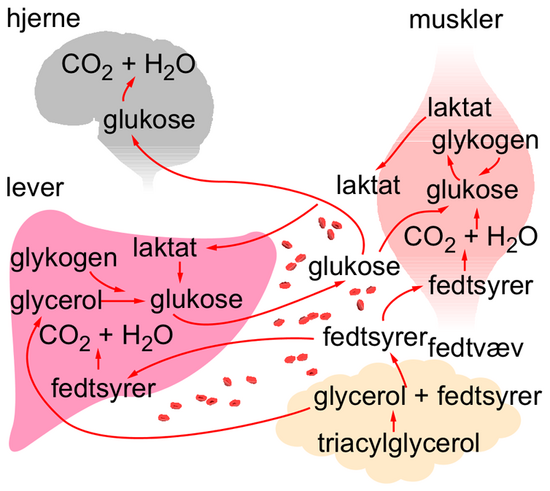
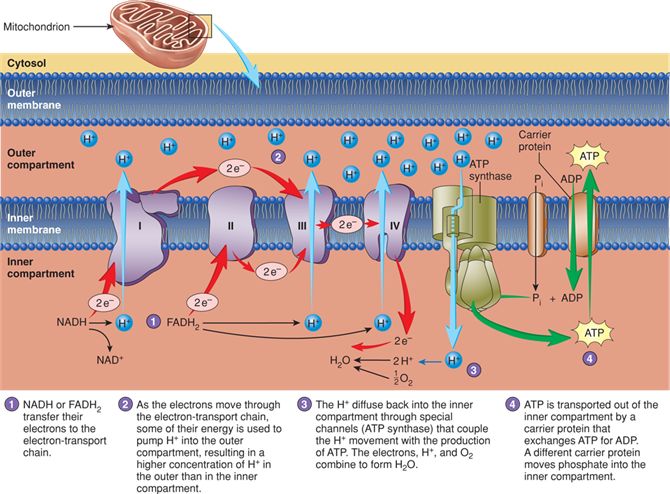
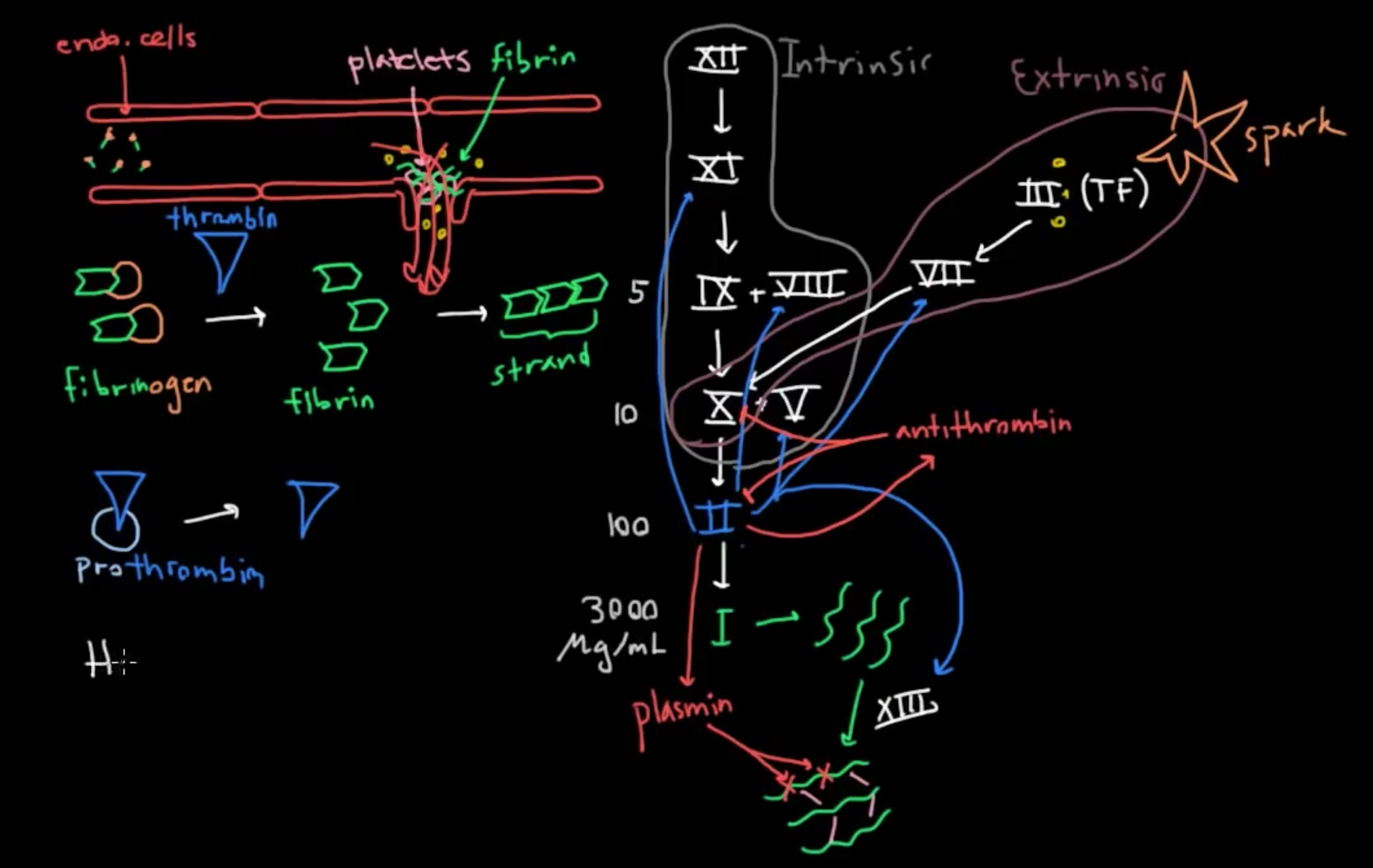
| **FAG:**  **Almen biokemi - eksamen** | **DATO:**  5. juni 2018 |
| --- | --- |
| **EMNE** | **NOTER** |
| **Fordøjelsen**  **Mund/svælget**  **Ventriklen**  **Tyndtarmen (duodenum)**  **Tyndtarm (nedre del)**  **Colon**  **Fra enterocytter til blodet** | Er den indledende bearbejdning af føden hvor kostens bestanddele spaltes til mindre enheder  Foregår i fordøjelseskanalen; mund, ventrikel, tyndtarm (har villi hvis epithelceller har mikrovilli 🡪 stor overflade=god absorption) og tyktarm  Kulhydrat, lipider og protein er polymere strukturer bestående af monomere som er bundet sammen af hydrolyserbare bindinger. Derfor er alle fordøjelsesenzymer hydrolaser, som kløver bindinger ved hydrolyse (tilsætning af vand)  Hydrolaser:   * **Glykosidaser** (kulhydrat) kløver glykosidbindinger * **Lipaser** (lipid) kløver esterbindinger * **Proteaser** (protein) kløver peptidbindinger   Vævet er beskyttet mod disse hydrolytiske enzymer af mucus/slim indeholdende store mængder muciner (glykoproteiner=proteiner med megen kulhydrat bundet 🡪 kulhydraten beskytter proteindelene) dannet af goblet celler der beklæder tarmen  OBS: lipaser og glykosidaser dannes ikke som proenzymer/zymogener kun proteaser!   * Ved tygning vil der med spyttet udskilles hydrofile glykoproteiner 🡪 tiltrækker vand og gør føden slimet og vandholdigt, hvoraf vandet benyttes til fordøjelsesenzymerne hydrolysereaktioner. * Spyttet indeholder 1) Lipase 🡪 spalter TAG[[1]](#footnote-1). 2) Amylase 🡪 spalter kulhydrater (=stivelse). * Parietalcellerne pumper H+ ud i ventriklel 🡪 Cl- følger med 🡪 HCl. * HCl er med til at aktivere pepsinogen 🡪 pepsin bryder peptidbindinger. * Natriumbicarbonat frigives fra pancreas, hvor bicarbonat er med til at neutralisere saltsyren og Na+ bruges ifm. med absorption af glukose, galaktose og aminosyrer ved sekundær aktiv transport (Na+-symport i tyndtarmsepitel) * Der findes bl.a. trypsinogen i pancreassaften. * Fra leveren frigives galdesalte, som hjælper til emulgering af fedtdråber. * Jejenum: her spaltes de sidste rester af oligosakkarider og disakkarider. Det er her og i duodenum, at størstedelen af nedbrydningsprodukter fra fordøjelsen absorberes. * Illeum: her optages NaCl, vand og galdesalte.      * Her optages vand og salte. * Tarmbakterier 🡪 nedbryder rester af føden som fx fibre. * Når kostens bestanddele er optaget i enterocytter 🡪 vena portae til leveren til oplagring eller videre til andre væv. * TAGs og andre lipider (!!!!!) 🡪 fra enterocytter til lymfe 🡪 blodet 🡪 perifere væv 🡪 leveren. (I blodet og lymfe transporteres lipiderne bundet i lipoproteiner.) |
| **Proteinfordøjelse**  **Aminosyremetabolisme:** | Fordøjelsen foregår i maven og i tarmen ved enzymer af typen endopeptidaser (spalter inde i peptidkæderne) og exopeptidaser (caboxypeptidaser, som spalter enkelte aminosyrer fra peptidkædernes C-terminale ende og aminopeptidaser der spalter fra den N-terminale ende)  Enzymerne udskilles som zymogener (proenzymer) som ved spaltning med endopeptidase omdannes til det aktive enzym.   1. Hormonet gastrin udskilles ved føde i maven og stimulerer parietal celler i ventriklen til secernering af syre vha. H+/K+ATPasen (H ud K ind) og bikarbonat exchangeren (HCO3- ind Cl- ud) der muliggør dannelsen af HCl) 2. I ventriklen denatureres proteiner pga. den lave pH hvilket skaber en proteinoverflade som er lettere tilgængelig for proteaser. 3. I maven udskilles proenzymet pepsinogen 4. I lumen udskiller cellerne pepsinogen som er pepsin, men med 44 ekstra a.s.[[2]](#footnote-2) Når pepsinogen møder HCl så kløver den selv de ekstra peptidbindinder (= a.s.) og bliver til det aktive pepsin, som er en endopeptidase. 5. De dannede pepsin omdanner al pepsinogen til pepsin (protease) 6. I duodenum udskilles et par homoner (sekretin og chylocystokinin) til blodet, når det delvis fordøjede maveindhold når hertil, hvilket stimulerer pankreas til at udskille pankreassaften ind i tarmlumen. Pankreassaften indeholder en række peptidaser i form af proenzymer (trypsinogen, chymotrypsinogen, proelastase (=endopeptidaser) og procarboxypeptidase (=exopeptidase)). 7. I tarmcellerne findes enzymet enteropeptidase på overfladen af enterocytterne som omdanner trypsinogen til aktive trypsin 8. Trypsin aktiverer de øvrige enzymer ved en aktiveringskaskade der sikrer, at der kun er tændt for enzymerne i tyndtarmslumen 9. Det ultimate produkt er frie aminosyrer, di- og tripeptider 10. Frie aminosyrer absorberes af enterocytterne via Na+-cotransport og herefter diffunderer de over i blodkapillærer i vili via faciliteret diffusion, hvorefter de optages i væv som har brug for aminosyrer til proteinsyntese 11. Di- og tripeptider absorberes via H+-cotransport 12. I tarmepitelcellerne spaltes di- og tripeptiderne til aminosyrer vha. intracellulære peptidaser 13. Overflødige aminosyrer nedbrydes og aminogrupperne udskilles som urinstof   OBS:  Trypsin, chympotrypsin, elastase er endopeptidaser  Carboxypeptidase er exopeptidase og angriber fra den C-terminale ende  De N-terminale ender angribes af aminopeptidaser som udskilles fra tarmceller  I alle celler der syntetiserer protein er der behov for aminosyrer. Ved mangel på energi kan der foregå proteinnedbrydelse.  10 aminosyrere er essentielle hvorfor de nødvendigvis må tilføres med kosten 🡪 hvis de ikke gør det opstår der mangel på bestemte proteiner (fx fordøjelsesproteiner) hvilket har store konsekvenser (fx utilstrækkelig fordøjelse og absorption)  Overskydende protein oxideres og omdannes til glykogen eller fedt. |
| **Lipid fordøjelsen**  Fedtstoffer i kost:  Fordøjelsen:  **Lipase**  Er et proenzym som omdannes til lipase af trypsin og aktiveres ved binding med colipase (udskilles med pancreas og bevirker at lipasen kan forankres til overfladen af fedtdråberne og der med lave fuldstændig hydrolyse) i forholdet 1:1. Lipase bryder primære esterbindinger. Forudsætningen for at lipasen kan arbejde er at fedtet er emulgeret!  Lipase Proenzym  ↓ vha. trypsin  Lipase  TAG + 2 H2O = MAG + 2 fedtsyrer (FFA)  **VIGTIGT!** | * 90 % af fedt i kosten består af triacylglycerid (TAG) * Fosfolipider * Kolesterol * Kolesterolestere * Fedtopløselige vitaminer (A, D, E og K) * Fedtsyrer  1. TAG nedbrydes delvist ved hydrolyse af lipase (udskilles fra spytkirtlerne, ventriklen og pancreas) i tyndtarmen til MAG (monoacylglycerol) + 2 fedtsyrer. 2. Da der skal bruges vand til hydrolysen, kan lipase kun virke på overfladen af fedtdråberne og nedbrydningen sker derfor meget langsomt. Derfor sker der emulgering hvorved fedtdråberne opsplittes i mindre dråber af galdesalte, hvormed lipaserne har større overflade at virke på. (derfor forekommer der ikke fuldstændig hydrolyse i punkt 1) 3. Emulgering kan ske ved:    * Kropsvarmen (gør fedtet mere flydende), tygning og de peristaltiske bevægelser slår fedtdråberne i stykker    * De frigjorte fedtsyrer og MAG’er er amfifile og indlejrer sig i fedtdråberne hvormed de får en hydrofil overflade, så dråberne kan eksistere i tarmens vandige miljø og hindres i at samle sig igen til større fedtdråber   Galdesalte er effektive emulgatorer, idet de er stærkt amfifile molekyler med hydrofile hydroxy – og carboxylgrupper som lokaliseres til fedtdråbernes overflade, og som er negativt ladet 🡪 frastødning -> tvinger fedtdråber i mindre enheder Den vigtigste galdesyre er cholic acid/cholinsyre.   * + Alle de mange galdesalte forhindrer lipasen adgang til esterbindinger i TAG 🡪 colipase forankres til fedtdråben og assisterer lipasen til overfladen af fedtdråben.  1. MAG’er, fedtsyrer, kolesterol, fosfolipider, fedtopløselige vitaminer pakkes sammen med galdesalte i såkaldte blandingsmiceller 2. Galdesaltene befinder sig på overfladen og gør blandingsmicellerne tilstrækkelig hydrofil til at krydse slimlaget i tarmlumen og herefter aflevere lipiderne til epithelcellerne hvorefter galdesaltene selv delvist reabsorberes og føres tilbage til leveren 3. MAG og frie fedtsyrer hvis kulbrintehale indeholder færre end 12 carbonatomer, er hydrofile nok til at diffundere igennem det hydrofile slimlag. 4. I tarmepitelet gendannes TAG i ru endoplasmatisk retikulum (enten ud fra fedtsyrer + MAG eller fedtsyrer + glycerol-3-fosfat som er dannet ud fra glukose), men fedtsyrerne skal først aktiveres til fedtacyl-CoA under forbrug af ATP. 5. I tarmcellerne pakkes TAG og andre lipider til chylomicromer (har hydrofil overflade) og exocyteres til lymfen og videre til blodet ud til det perifere væv hvor de frigiver fedtsyrer for så til sidst at optages i leveren. |
| **Kulhydratfordøjelse**  **Fordøjelsen af disakkarider**    **Fordøjelsen af stivelse**  **Amylase er et endoglykosidase** (spalter altså ikke enden af molekyler og derfor virker det heller ikke på tri- og disakkarider)  **Absorption af monosakkider**  **Optagelse af glukose:**  **Non-insulin afhængige (obs. kun mht. optagelse af sukker!)**  GLUT 1 = hjernen  GLUT 2 = leveren  GLUT 3 = neuroner **Insulinafhængige**  GLUT 4 = fedt- og muskelvæv  Fosforylering af det optagne glukose: (kræver 1 ATP)  Leveren anvender glukokinase i stedet for hexokinase da denne har en lav affinitet overfor glukose og derfor ikke tilbageholder/optager særlig meget af glukosen – mængden ville være øget betydeligt hvis leveren havde anvendt hexokinasen i stedet!  **Laktoseintolerans:** | Kulhydrat i kosten består mest af stivelse, sucrose og laktose samt monosakkariderne glukose og fruktose (Monosakkarider optages direkte!) 🡪 flere typer med hver sin fordøjelse.  Kulhydraternes glykosidbindinger kløves af glykosidaser.  Disakkarider fordøjes af disakkaraser fra tarmepitelcellerne  Maltose → glukose-1,4-a-glukose (maltase)  Lactose → glukose-1,4-B-galactose (lactase)  Sucrose → glucose + fructose (sucrase)   * Glukose og galaktose optages aktivt vha. Na+ co-transport * Fruktose optages ved faciliteret diffusion – passiv transport. * Alle monosakkarider fortsætter til blodet vha. passive transportere   Foregår hovedsageligt i tyndtarmen.  Stivelse er et polysakkarid dvs. består af mange monosakkarider sat sammen af glykosidbindinger.  Der findes to slags polymere af glukose i stivelse – amylose (uforgrenet kun α-1-4-glykosidbindinger) og amylopektin (forgrenet – både α-1-4- og α-1-6- glykosidbindinger ml. glucosemolekylerne)   1. Spytamylase, alfa-amylase (virker kun i begrænset tid i mundhulen) spalter α-1-4 bindinger i stivelse 2. I tarmen fortsætter fordøjelsen med pancreas amylase som også spalter α-1-4 bindinger. 3. Amylase spalter altså ikke α-1-6 bindinger eller α-1-4 bindinger i ender eller nabo til α-1-6 bindinger dvs. nær forgreninger. Derfor nedbryder amylase stivelse til kortere stykker, hvoraf det ultimate produkt af amylase er:  * maltose (2 glukoseenheder) * maltotriose (3 glukoseenheder) * Grænsedextriner (indeholder 1,6-bindingerne)  1. Den videre nedbrydning til glukose sker vha. enzymerne maltase og isomaltase 2. Det ultimate produkt bliver herefter glukose 3. Nogle sakkarider spaltes ikke i tarmene, og passerer til colon, hvor de fermenteres af tarmbakterier.  * glukose og galaktose optages fra tarmen af enterocytterne i symport med Na+ ioner via sekundær aktiv transport.   Transporten drives af [Na+]-gradienten, som dannes ved aktiv pumpning af Na+ ud af cellen under forbrug af ATP, hvoraf import af glukose og galaktose indirekte er koblet til forbrug af ATP.   * Fruktose optages ved faciliteret diffusion. * Andre monosakkrider passerer til colon til udvikling af tarmgas og diarre. * Fra enterocytterne 🡪 monosakkider videre ud til blodet ved facilteret diffusion gennem GLUT2-transporter i den basolaterale membran.  1. Glukose optages fra tarmen vha. co-transport med natrium (natrium pumpes ud igen vha. Na+/K+-ATPasen) 2. Glukose transporteres med blodet til organismens celler, hvor glukose transporteres over cellemembranen vha. faciliteret diffusion (dvs. er afhængig af glukosegradienten over membranen og kræver altså ikke energi – gradienten opretholdes ved hurtigt phosphorylering af det optagne glukose) 3. Lever optager glukose vha. transportproteinet GLUT2 og muskler vha. GLUT4. 4. Glukose fosforyleres hvormed fri glukose fjernes og yderligere diffusion kan finde sted ned af koncentrationsgradienten.  * I muskel- og fedtvæv, hvor GLUT-4 er insulin-afhænig, vil der ved fravær af insulin forårsager, at non-funktionelle GLUT-4 tranportproteiner ses i form af membranvesikler 🡪 insulin stimulerer så disse cytoplasmatiske vesikler til at fussionere med membranen   Fosforyleringen katalyseres af hexokinase i muskelcellerne og af glukokinase i leveren (fosforyleringen ”fanger” glukose i cellerne, da fosforylerede sukkermolekyler Glukose-6-phosphat ikke kan passere plasmamembranen)  Glukose + ATP → glukose-6-phosphat + ADP  Hexokinase har større affinitet overfor glucose end glukokinase (ses kun ved høj konc. af glukose) grundet lavere Km værdi. Dette er hensigtsmæssigt ved fasteperioder med lavt blodglukose, for så bliver glukosen primært fosforyleret af hexokinase i hjernen (der kun kan anvende energi på glukoseform) og muskler. Desuden hæmmes hexokinase af glukose-6-phosphat.  Laktose spaltes i tyndtarmen vha. β-galactosidase i den ydre membran af epithelcellerne  Laktoseintolerance pga. mangel på β-galactosidase  ↓  disaccharidet passerer videre til tyktarmen  ↓  fermentering vha. bakterier  ↓  produktion af gas samt diarre |
| **Glykogenese (glykogen syntesen):**  Glykogen:  Forgrenet molekyle - er en polymer bestående af mange glukoseenheder sat sammen af α-1-4- og α-1-6-glykosidbindinger    Trin 1-2 = aktivering af glukosemolekylet Se figur på s. 219 og 220 i bogen  **Regulering af glykogenesen**   * Enzymet (glykogensyntase) Se s. 220 nederste figur.      * Aktivering af enzymet (=lav [glukose]) * Inaktivering af enzymet (høj [glukose])   Glykogenesen (dannelsen af glykogen ud fra glukose) er under hormonel kontrol:  Ved lavt glukoseniveau er der kun ”tændt” for hexokinasen så sårbare celler som dem i hjernen og erythrocytter tilgodeses  Ved højt glukoseniveau er både HK[[3]](#footnote-3) og GK[[4]](#footnote-4) aktive  HK feedbackhæmmes af G-6-P hvilket begrænser niveauet af glukosephosphorylering  GK derimod har ingen feedbackhæmning hvorfor megen glukose kan fosforyleres og oplagres (leveren har nemlig meget mere plads til lagring af glykogen)  **Glykogenolyse (Glykogen til glukose):**    Når den hormonelle stimulation af adenylat cyklase ophører omdannes glykogenphosphorylase a til b    Insulin aktiverer protein phosphatase 1 (PP1) mens glukagon aktiverer glykogensyntase kinase (GSK3)  **BEMÆRK DETTE BILLEDE TILHØRER GLYKOGENESEN!**  Formål med glykogennedbrydning:  Glukosefosfater i muskler:  Glukosefosfater i leveren:  Regulering af glykogenolysen: | Dannelsen af glykogen er måden hvorpå kroppen oplagrer glukose, da frit glukose ville give et for stort osmotisk tryk i kroppen. Dannelsen foregår i de fleste celler efter et kulhydrat-rigt måltid, men først og fremmest i lever og muskler.  Selve dannelsen foregår i cytosolen hvor glykogen også oplagres.  Syntesen af glykogen foregår ved, at en ny glukoseenhed fæstnes med en glykosidbinding på et eksisterende glykogen molekyle.  Energien til denne reaktion tilføres ved aktivering af glukosemolekyle til UDP-glukose. Hvis alt glykogen er nedbrudt, startes nysyntese af glykogon ud fra proteinet glykogenin.   1. Glukose omdannes til glukose-6-phosphat vha. hexokinase (glucokinase i leveren) 2. Glukose-6-phosphat isomeriseres til glukose-1-phosphat af enzymet phosphoglucomutase 3. Gluose-1-phosphat får påsat UDP fra UTP på fosfatgruppen 🡪 UDP-glukose 4. UDP-glukose kan sættes på glykogenmolekylet vha. enzymet glykogensynthase under fraspaltning af UDP. (hvis alt glykogen er nedbrudt, dannes et nyt glykogenmolekyle udfra Glykogenin) 5. Forgrening af glykogenmolekylet sker ved at når der er mere end 11 glukoseenheder i molekyle, fraspaltes en sekvens med de yderste 7 glukoseenheder og flyttes fra en α1-4-binding til en α1-6-binding, hvorefter begge kæder kan forlænges, dvs både ny og gammel række. Den nye 1,6-binding skal være mindst 4 glukoseenheder fra en forgrening.   Energi:   1. Der bruges 1 ATP til fosforylering af glukose 2. Der bruges 1 ATP til gendannelsen af UTP fra UDP. 3. Samlet set bruges derfor 2 ATP til påsætning af glukosemolekylet.      * Reguleres kovalent (fosforylering og defosforylering) samt allosterisk[[5]](#footnote-5). Ved glukose-6-fosfat. * Fosforylering = inaktiv (PKA, PKC, CaM, GSK3) [[6]](#footnote-6) * Defosforylering = aktiv (PP1) * Allosterisk = glukose-6-fosfat kan bindes allosterisk til enzymet 🡪 konformationsændring 🡪 affinitet for UDP-glukose øges + fosforylerede seriner eksponeres og gør det derfor mere tilgængeligt for PP1 at defosforylere enzymet 🡪 aktivering. Dvs glukose-6-fosfat fungerer direkte som en aktivator eller indirekte via PP1.  1. Hormonelle aktivering: Insulin aktiverer glykogensyntase ved at inducere aktivering af PP1, inhibering af GSK og nedsat aktivitet af PKA. 2. Glukose-6-fosfat, som aktiverer PP1 allosterisk. 3. Ophobning af glukose i cellen: normalt er PP1 bundet til glykogenfosforylasen, ved binding af glukose, vil der frigives PP1 => aktivering af glykogensyntasen. 4. Glukagon og adrenalin 🡪 aktiverer (PKA, PKC og CaM) 🡪 fosforylerer glykogensyntase 🡪 inaktivering.   Leveren:   * + Insulin frigives ved overskud af glukose i blodet.   + Insulin aktiverer glykogensyntase ved inhibering af GSK og nedsat aktivitet af PKA 🡪 øget aktivering af glucokinase og glykogensyntase, således at glykogenlagrene gendannes.   (Bemærk, at insulin ikke påvirker GLUT-2 transportproteinet, da denne som sagt er insulin-uafhængig.)   * + Glykogen lager i leveren har til formål at opretholde blodglukosekoncentrationen mellem måltiderne og ved faste – sker ved glykogenolyse   + Glukagon og adrenalin stimulerer til glykogennedbrydning(=glykogenolysen)   Muskler:   1. Insulin stimulerer til glukogenesen ved aktivering af glukosetransport og glykogensynthase 2. I muskler har glykogen til formål at fungere som energikilde da en glykogenenhed ved anaerobt arbejde kan give 3 ATP (fri glukose giver kun 1) 3. Adrenalin stimulerer til glykogen nedbrydning 4. Ved faste hæmmes GLUT4 (da den er insulin-afhængi), da glukose skal ”reserveres” til hjernen   Nødvendig ved energimangel – ses ved højt niveau af AMP der allosterisk aktiverer glykogenfosforylase.  Nedbrydningen af glykogen, hvormed glukoseenheder frigives til cytosolen sker vha. glykogenfosforylasen (= det modsatte af kinase);   * Glykogenfosforylase: * Spalter α-1-4 glykosidbindingerne og glukose frigives som glukose-1-fosfat (glukosefosfater), der så kan isomeres til glukose-6-fosfat. * Glykogenfosforylase kan kun kløve α-1-4-bindinger og ikke tættere end 4 glukoseenheder fra forgreningerne. * Findes på 2 former:  1) Når den er defosforyleret, inaktiv b form = glykogenfosforylase b.  2) Når den er fosforyleret, aktiv a form = glykogenfosforylase a.   (Dette er præcis modsat for glykogensyntase!) Glykogenfosforylasekinasen fortager både  fosforylering og defosforylering.  Der tændes for nedbrydningen når: Binding af hormon til adenylat cyclase receptor (adrenalin eller glukagon) ↓ Der dannes cAMP ↓  cAMP tænder allosterisk for protein kinase A  ↓  Aktiv protein kinase A  ↓  Inaktiv phosphorylasekinase phosphoryleres  ↓  Der dannes aktiv phosphorylasekinase (svarer til phosphorylase kinase a i Devlin, fig. 15.56) ↓Glycogen phosphorylase b phosphoryleres↓ Omdannelse til glycogen phosphorylase a ↓Nedbrydning af glycogen Der er tale om en kaskade, der medfører en markant amplifikation (forstærkning) af signalet (binding af få hormonmolekyler på cellens overflade har stor effekt mht. nedbrydning af glycogen)  Pga. glycogens forgreninger vil glycogen phosphorylase kunne angribe glycogen mange steder  2. Afgreningsenzymet:  Glykogenfosforylase kan kun kløve α-1-4-bindinger og ikke tættere end 4 glukoseenheder fra forgreningerne. Afgreningsenzymet har en transferase del, som flytter 3 α-1-4-bundne glukoseenheder ved forgrening, hvormed de kan spaltes af glykogenfosforylase. Ved forgreningsstedet vil der fortsat sidde en glukoseenhed med en α-1-6-binding som hydrolyseres af afgreningsenzymets hydrolasedel hvormed det frigives som fri glukose til blodet (ca. 8 % af glykogen frigøres på denne måde som fri glukose)  I muskelceller: glykolyse (glukose -> energi)  I leverceller: glukose til hjerne og erythrocytter, glukose til muskler ved kamp/flugt situationer, glykolyse (energi til eget forbrug)  🡪 ATP og G-6-P[[7]](#footnote-7) hæmmer nedbrydning af glykogen  Phosphorylase kinase aktiviteten stimuleres hormonelt af (cAMP) og allosterisk (Ca2+).  Glykogenolysen initieres mht. Ca2+ ved muskelarbejde dvs. under en kontraktion for at give brændsel til energidannelse.  Musklernes glykogenlager kan ikke benyttes til opretholdelse af blodsukkerniveauet, da der i muskler ikke findes glukose-6-fosfatasen som katalyserer defosforylering af glukosefosfater, og derved muliggør transporten over plasmamembranen. Kun leveren og nyrer indeholder glukose-6-fosfatasen:   * 92% (via glykogenfosforylase) af glukoseenheder frigives ved fosforolyse som glukose-1-fosfat 🡪 isomeriseres af fosfoglukomutase til glukose-6-fosfat * 8% frie glukose opdannes af hexokinasen til glukose-6-fosfat, dog er de fleste glukoser der frigives fra glykogon som glykose-6-fosfat = der spares 1 ATP her i forhold til hvis glukose var frigjort ved hydrolyse eller hentet fra blodbanen 🡪 muskelcellens glykogenlager danner 1 mere ATP end ved glykolysen ud fra glukose hentet fra blodbanen.   Under sult laver leveren glukose ud fra proteiner – glukosen udskilles og anvendes i hjerne og erythrocytter.  Leveren er med til at opretholde blodglukoseniveauet i hele organismen – frigiver glukose ved lavt blodsukker 🡪 formidles af glukagon og adrenalin   * 92% (via lever glykogenfosforylase som aktiveres af glukagon hvis 2nd messenger er glucagon) af glukoseenheder frigives ved fosforolyse som glykose-1-fosfat 🡪 isomeriseres af fosfoglukomutase til glukose-6-fosfat 🡪 hydrolyseres til frie glukose, som frigives til blodbanen og forsyner hjerne og røde blodceller. * 8% frie glukose frigives til blodbanen.   Leveren – lavt blodsukker dvs. glukagon og adrenalin  Muskler – muskelarbejdet og dermed Calcium |
| **Glykolyse = 1 glukose oxideres til 2 pyruvat**  2 måder at danne ATP på:  Glykolysens trin:    Omdannelsen af F-6-P 🡪 F-1,6-di-P stimuleres af fruktose-2,6-bisP mens der modsatte vej hæmmes heraf! Dvs. at højt niveau af F-2,6-bisP leder til glykolyse mens lavt niveau leder til glykoneogenese! F-2,6-bisP er altså en kvantitativ regulator.  Aerob/anaerob:  Kardinalenzymer i glykolysen (de 3 irreversible trin):  Energiregnskab: | Er en simpel måde at få energi fra glukose på. Den foregår i cytosolen i alle kroppens celler.  1 glukosemolekyle omdannes til 2 pyruvatmolekyler + der høstes energi til dannelse af ATP.   1. Substratfosforylering - Der overføres en fosfatgruppe direkte til ADP og der dannes ATP (ses i glykolysen og TCA-cyklus) 2. Oxidativ fosforylering i mitokondriet (respirationskæden)   Formålet med de mange trin er at danne energirige bindinger som kan danne ATP via substratfosforylering.   1. Overførelse af fosfatgruppe fra ATP til glukose vha. **hexokinase/glukokinase.** ATP bindingen indeholder mere energi end der bruges til dannelsen af glukose-6-fosfat derfor tabes resten i form af varme. **Der forbruges 1 ATP** 2. Glukose-6-phosphat omdannes til fruktose-6-phosphat. 3. **Fosfofruktokinase** står for omdannelsen af fruktose-6-phosphat til fruktose-1,6-bifosfat. PFK-1 foretager fosforyleringen på C1. Fosfatgruppen og energien hentes fra 1 ATP hvoraf det overskydende energi forsvinder som varme = irreversibel process. **Der forbruges 1 ATP** 4. Fruktose-1,6-difosfat kløves til DHAP og glyceraldehyd-3-fosfat. Dette er en reversibel proces. 5. OBS: der dannes to 3-P-glyceraldehyd for hver et glukosemolekyle, da størstedelen af Dihydroxy-acetone-P vil vha. triose phosphat isomerase omdannes til 3-P-glyceraldehyd pga. ligevægtsforskydning mellem de to produkter, 3-P-glyceraldehyd fjernes hurtigt i den videre del af glykolysen hvorfor denne konstant er i ”mindretal”. Dette betyder at de efterfølgende reaktioner skal ganges med 2! 6. 3-P-glyceraldehyd oxideres til 1,3-bisphosphoglycerat og der **dannes 2 NADH** *Der dannes høj energirige binding med en fosfatgruppe + dannelsen af 2 NADH.* For hvert glyceraldehyd-3-fosfat dannes ved substratfosforylering 2 ATP. Der etableres en energirig binding i glyceraldehyd-3-fosfat ved katalysering, udført af G3PDH) 7. Den høj energirige binding kan overføres til ADP så der dannes ATP ved  substrafosforylering. **Der dannes 2 ATP i denne proces, da der ses to 1,3-bifosfoglycerat.** Reaktion = reversibel   (2 ADP + 2P 🡪 2 ATP)   1. Fosfatgruppen på C-3 i 3-fosfoglycerat er esterbundet men ikke energirig nok til at danne ATP, derfor sker der en isomering, hvor fosfoglyceratmutasen flytter fosfatgrupoen til C2. 2. Der fraspaltes vand fra 2-fosfoglycerat, carbongruppen er nu låst i en dobbeltbinding. Reaktionen er reversibel. 3. **Puryvatkinase** - **Dannelsen af 2 ATP** ved substrafosforylering.  Fosfoenolpyruvat (PEP) fosfatgruppe kan overføres til ADP, hvorved der dannes ATP. Ved fraspaltning af fosfat, omdannes molekylet til pyruvat. Reaktionen er irreversibel.   🡪 3 irreversible trin!  Ved aerobe forhold fortsætter pyruvat til TCA-cyklus  Ved anaerobe forhold omdannes pyruvat til laktat   * Hexokinase/glukokinase * Fosfofruktokinase * Pyruvatkinase   Er her glykolysen reguleres;  Hexokinase  Hæmmes af glukose-6-fosfat, hvis dette ikke forbruges videre i glykolysen (el. glykogenesen)  Glukokinase  Hæmmes af fruktose-6-fosfat (som hæmmer glykolysen ved ophobning)  Hæmningen ophører i nærvær af glukose  Fosfofruktokinase  AMP og fruktose 2,6-bifosfat – aktiverer kinasen ved at signalere at energiniveauet i cellen er lavt  ATP, citrat – hæmmer. Citrat ophobes i cytosolen ved forbrænding af fedtsyrer, men hæmmer kun PFK-1 ved meget høje citratkoncentrationer.  1 Glukose til 2 pyruvat: 2 ATP tabt, 4 ATP dannet + 2 NADH dannet = 2 ATP + 2 NADH  1 glykogen til 2 pyruvat: 1 ATP tabt, 4 ATP dannet + 2 NADH dannet = 3 ATP + 2 NADH  1 glukose til 2 laktat: 2 ATP tabt, 4 ATP dannet, 2 NADH dannet og 2 NADH tabt = 2 ATP  1 glukoseenhed fra glykogen til 2 laktat: 1 ATP tabt (der bruges ikke ATP på at omdanne glukose til glukose-6-fosfat), 4 ATP dannet, 2 NADH dannet og 2 NADH tabt = 3 ATP dannet |
| **TCA-cyklus** (cintronsyrecyklus, citracyklus, krebs’ cyklus)  Formål:  **Pyruvat til Acethyl-CoA:**  *(alt eller intet reaktion – sker den først vil acethyl-CoA træder ind i TCA-cyklus og danne af ATP).*  Pyruvat dehydrogenasen har 3 enzymaktiviteter og 3 prostetiske grupper; thiamin pyrophosphat (TPP), FAD og lipoat  TCA-cyklus trin for trin:  Ved trin 1, 3 og 4 reguleres TCA-cyklus da enzymerne ved disse 3 trin hæmmes af energirige forhold i mitokondrierne.  Energi pr. omgang (dvs. for hvert ½ glukosemolekyle, altså for hver acethylgruppe.  Energi pr. 2 omgange:  Nettoreaktion for en omgang TCA-cyklus:  Kontrol og regulering af PDH: | Foregår kun i celler med mitokondrier (dvs. ikke i erythrocytter) og kræver tilstedeværelsen af ilt.  At høste energi fra Acetyl-CoA’s acetylgruppe.  Cyklussen starter og slutter med citrat, som dannes ved en kondensationsreaktion mellem oxaloacetat og acetyl-coenzym A (acetyl-CoA). Acetyl-CoA dannes bl.a. ved decarboxylering og oxidation af **pyruvat** (dannet i glykolysen) vha. enzymet pyruvat dehydrogenase. (s. 179)  Acetyl CoA kan desuden dannes ud fra fedtstoffer men da reaktionen pyruvat 🡪 acetyl CoA er irreversibel kan fedt IKKE omdannes til glukose!  Oxaloacetaten dannes fra pyruvat vha. enzymet pyruvat carboxylase der anvender biotin som cofaktor. Der anvendes CO2 og ATP under den irreversible omdannelse.  OBS: Aminosyrer, fedtsyrer, ketonstoffer og acetat (fra ethanol) kan også omdannes til Acetyl-CoA i mitokondrier! – dvs. alle brændselsmolekyler. Disse brændselmolekyler skal transporteres ind i mitokondrier før omdannelse til acetly-coA, da forbindelser der er koblet til CoA ikke kan transporteres over mitokondriernes indre membran.   1. Pyruvat transporteres ind i mitokondrierne 2. I mitokondrie matrix oxideres pyruvat til acetyl-CoA vha. enzymet PDH:   2 pyruvat + 2 NAD+ + 2 CoA → 2 Acethyl-CoA + 2 NADH + 2 CO2  🡪 PDH hæmmes allosterisk af produkterne mens det aktiveres allosterisk af substraterne   * Binding af pyruvat til CoA er irreversibel. * I citratcyklus, forbrændes acetyldelen til CO2, og der afleveres elektroner til FAD og NAD+ 🡪 De reducerede co-enzymer, NADH + H+ og FADH2 sender elektroner videre til respirationskæden til dannelse af ATP ved oxidativ fosforylering.  1. Citrat dannes ud fra oxaloacetat og acethyldelen i Acetyl-CoA, som sammenkobles ved aldolreaktion, katalyseret af citratsyntase. 2. Aconitasen isomerer citrat til isocitrat 🡪 molekyle med sekundær alkohol fremfor tertiær 3. Isocitrat omdannes til alfa-ketoglutarat ved oxidativ decarbonxylering. **Der dannes NADH + H+** (NAD+ reduceret til dette) og CO2 (fraspaltes). Irreversibel process. 4. A-ketoglutarat bliver oxidativt decarboxyleret og bundet til CoA via en energirig thioesterbinding. **Der dannes NADH+ H+ og CO2**. Irreversibel proces. 5. **Der dannes 1 GTP (lever og nyre) 1 ATP (øvrige væv).** I reaktionen spaltes den energirige thioesterbinding i succinul-CoA, energien heraf benyttes til dannelse af GTP eller ATP ved substratfosforylering. Reaktionen er reversibel, da der ikke tabes energi, og der dannes succinat. 6. **Der dannes FADH2**, idet FAD reduceres. Succinat oxideres til fumarat 🡪 2 H atomer fjernes, og der dannes en dobbeltbinding. 7. Under addition af vand omdannes fumarat til L-malat. 8. **Der dannes NADH + H+.** Malat oxideres til oxaloacetat samtidig med, at NAD+ reduceres til NADH + H+ 🡪 oxaloacetat er nu genskabt og kan kobles med ny acetyl-CoA. Reversibel process.   🡪 se metabolismeskema for detaljer  **3 NADH + 3 H+ + 1 FADH2 + 1 GTP/ 1 ATP + (2CO2)**  Ved 2 x cyklus er der forbrændt 1 glukosemolekyle idet der dannes 2 x pyruvat ved glykolysen.  **6 NADH**  **2 FADH2**  **2 GTP/ATP**  ATP i alt for 2 omgange = 20 ATP  1 NADH = 2,5 ATP  1 FADH = 1,5 ATP  1 GTP/ATP = 1 ATP  Acetyl-CoA + 3 NAD+ + FAD + GDP + P →  2 CO2 + CoA + 3 NADH + FADH2 + GTP  **Kovalent modikation:**.   * Fosforylering: inaktiveret form, og udføres af PDH-kinasen, der allosterisk aktiveres af ATP, NADH og acetyl-CoA. * Defosforylering: aktiv form, hvor samme kinase er hæmmet af ADH og pyruvat. * Reaktivering: udføres af PDH-fosforylasen, der aktiveres af insulin og Ca2+.   **Direkte hæmning vha reaktionsprodukter:** PDH hæmmes ved rigelige mængder af ATP, NADH + H+ og acethyl-CoA, som tegn på at det ikke er nødvendigt at danne mere ATP.  PDH aktiveres ved ophobning af NAD+, AMP og CoA, som tegn på at cellen er energifattig. |
| **Oxidativ fosforylering** (respirationskæden og ATP syntasen) 🡪 der opnås energi via oxidation af NADH og FADH2  Respirationskæden:  ATP syntasen:  ADP og Pi’s vej ind i mitokondriematrix:  NADH’s vej ind i mitokondriet:  Kompleks 1:  Kompleks 2:  Kompleks 3:  Kompleks 4:  Energi ved samlet forbrænding af glukose:  Kontrol af TCA og oxidativ fosforylering: | Størstedelen af cellernes ATP dannes herved!  Når kroppens brændselsmolekyler (kulhydrat, protein og fedt) oxideres som led i katabolismen (nedbrydningen), overføres elektroner til coenzymerne NAD+ og FAD+  Ved tilstedeværelsen af ilt vil de reducerede coenzymer (NADH + H+ og FADH2) aflevere elektroner til respirationskæden i mitokondriernes indre membran, transporten af elektronerne frigiver energi, som benyttes til dannelse af ATP.  Består af en række elektronbærere der er indbygget i 4 komplekser som er indbygget i den indre mitokondrielle membran og som har forskellig affinitet over for elektroner. Dem med lavest affinitet er placeret først og dem med højest til sidst, således at overførslen af elektroner sker kontinuerligt mod en lavere energitilstand, hvormed der frigives energi.  Energien bruges til at pumpe H+ fra mitokondrie matrix over den indre membran til det intermembranøse rum – translokationen af protonerne kaldes Q cyclen. Da den indre mitokondrielle membran er impermeabel overfor H+ dannes der en protongradient der bruges til at drive ATP-syntasen. Komplekserne er forbundet via mobile elektronbærere; ubiquinone og cytochrome C  NADH og FADH2 fungerer som elektrondonorer mens O2 er den endelige elektronacceptor 🡪 der dannes vand.  Jo større energibehov en organisme har desto flere cristae (”indhak”) findes der i mitokondriet og desto større er den indre mitokondrielle membran hvilket giver anledning til et større antal elektrontransportkæder.  Der skal ca. bruges 4 H+ til dannelsen af 1 ATP.  NADH + H + ½ O2 → NAD+ + H2O + ca. 2,5 ATP  FADH2 + ½ O2 → FAD + H2O + ca. 1,5 ATP  Elektrongennemløb fra NADH giver anledning til transport af 10 elektroner mens elektrongennemløb fra FADH2 giver anledning til transport af 6 protoner.  Hver gang 3 H+ løber gennem ATP-Syntasen (en proton kanal bestående af en tøndelignende skaft indsat i membranen som roterer når protoner kommer fra det intramembranøse rum til matrix) dannes der ATP ud fra ADP og P (ADP fosforyleres). Der skal endvidere bruges 1 H+ til at drive importen af ADP og P 🡪 dannelse af 1 ATP koster altså transport af 4 H+/protoner over IMM.  Protonkanalen består af 3 domæner, som skifter konformation når H+ diffunderer igennem kanalen og forårsager ovennævnte rotation.  Der skal 9 H+ til for at dreje protonkanalen en hel omgang og derved dannes der 3 ATP’er på en omgang - en fra hver af protonkanalens domæner.  Transporten af ADP ind i mitokondrie matrix og ATP ud herfra sker vha. en speciel transportmekanisme; ADP-ATP translokase.  ATP har en negativ ladning på -4 mens ADP kun har en negativ ladning på -3. Der er større koncentration af negativ ladning på indersiden af den indre mitokondrielle membran end der er på ydersiden men ADP-ATP translokasen reducerer denne ladningsforskel ved gennem antiport at transportere ATP ud og ADP ind.  Transport af Pi ind i matrix sker vha. phosphat translokase således at der ved symport kommer H+ og H2PO4- ind i matrix.  Energien i NADH er dannet i glykolysen der foregår i cytosolen men da energi skal anvendes i elektrontransportkæden i mitokondriet skal der findes en vej hvorpå elektronerne fra NADH kan komme herind da den ikke selv er i stand til at komme derind. Der findes to systemer hvori protonerne fra NADH transporteres ind i mitokondriet og efterlader NAD+ i cytosolen;   1. Glycerol-phosphat shuttle: et enzym (glycerol-3-P dehydrogenase) i cytoplasmaet overfører elektroner fra NADH til dihydroxyacetone phosphat ved dannelse af glycerol-3-P. Glycerol-3-P kan nå den indre mitokondrielle membran da den ydre er meget permeabel. I IMM findes indbygget en anden dehydrogenase med en FAD (der omdannes til FADH2) prostetisk gruppe der overfører elektroner fra glycerol-3-P til den mitokondrielle elektrontransportkæde ved dannelse af dihydroxyacetone phosphat der vender tilbage til cytosolen og igen kan modtage flere elektroner.   🡪 giver anledning til 1,5 ATP.   1. Malat-aspartat shuttle: Elektroner fra NADH overføres til oxaloacetat for at danne malat i cytoplasmaet. Malat transporteres ind i mitokondriet vha. et specifikt bærermolekyle i IMM hvor det reoxideres til oxaloacetat hvorved mitokondriel NADH dannes - elektroner fra cytoplasmatisk NADH overføres altså til mitokondriel NAD+. Oxaloacetat må omdannes til aspartat for at kunne forlade mitokondriet vha. et specifikt bærermolekyle og kan i cytosolen igen omdannes til oxaloacetat.   🡪 giver anledning til dannelse af 2,5 ATP  FADH2 træder senere ind i elektrontransportkæden hvorfor den er mindre værd end NADH da kompleks I springes over.  Modtager elektroner fra NADH + H+, som findes i matrix – disse kommer fra citratcyklus eller oxidation af fedtsyrer.  Der frigives 2H+ til omgivelser og der afleveres elektroner til ubiquinon, som samtidig optager 2H+ fra omgivelserne. Overførslen af elektroner til Q frigiver energi til at pumpe 4 H+ ud i cytosol.  Succinat oxideres til fumerat, hvormed der sker en reduktion af FAD. Der frigives H+ til omgivelserne og afleveres 2 elektroner til Q, som samtidig optager H+ fra omgivelserne. Overførsel af elektroner fra FADH2 til Q 🡪 ikke energirig nok til at pumpe protoner ud.  Ubiquinon afleverer elektroner til komplekset. H+ frigives til omgivelser. Elektroner videre til cytokrom C 🡪 energi nok til at pumpe 4 H+ ud.  Cytokrom C overfører elektroner til ilt (giver energi nok til at pumpe 2H+ ud) 🡪 iltmolekylet reduceres og optager derfor H+ fra opgivelser 🡪 dannelse af vand.  Der er tre etaper i glucose-oxidationen:  1. Glycolysen medførte; 2 ATP + 2 NADH  Svarer i energi til (2 + 5) ATP = 7 ATP.  2. Omdannelse af 2 pyruvat til 2 acetyl CoA medførte 2 NADH  Svarer i energi til 5 ATP  3. TCA: Forbrug af to acetylgrupper i TCA medførte 2 GTP + 2 FADH2 + 6 NADH  Svarer i energi til (2 + 3 + 15) ATP = 20 ATP  Samlet energiudbytte er derfor 32 ATP ved forbrænding af 1 glukose!  Aktiviteten af TCA reguleres hovedsageligt ud fra tilstedeværelse af substrater (NAD+ og ADP). |
| **Glukoneogenesen**  Byggesten:  (fedtsyrere og acetyl-CoA kan IKKE anvendes)  Laktat og alanin til glukose:  Pyruvat carboxylase: (mitochondriemembran)  Pyruvat + CO2 + ATP + H2O → oxaloacetat + ADP + P  PEP-carboxykinase: (cytosol)  Oxaloacetat + GTP → PEP + GDP + CO2  Fruktose-1,6-bifosfatase (cytosol)  Fruktose-1,6-bifosfat + H2O → Fruktose-6-fosfat  Glukose-6-fosfatase (ER)  Glucose-6-fosfat + H2O → glucose + P  Glycerol til glukose:  Energiregnskab for glukoneogenesen:  Effekt af ethanol metabolisme mht. glukoneogenese: | * Nydannelsen af glukose ud fra carbonholdige molekyler som ikke er kulhydrater * Foregår i leveren (og desuden i nyrecortex) efter et par timers faste, men specielt efter det oplagrede glykogen er opbrugt – glykogenlagrene opbruges på 8-12 timer. Skyldes at hjernen og de røde blodlegemer har brug for glukose som energikilde * Dannelse koster energi som leveres ved oxidation af fedtsyrer   **Laktat (anaerobe glykolyse)** – dannes ved oxidation af pyruvat, og stammer fra anaerobe glykolyse i erytrocytter og arb muskler.  **Alanin** – dannes ved påsættelse af aminogruppe på pyruvat. Stammer fra muskelvæv.  **Glycerol** (nedbrydning af TAG i fedtvæv)   1. Omdannes begge til pyruvat 2. Herefter kører glykolysen baglæns (på nær ved de 3 IRREVERSIBLE TRIN) 3. Der dannes nye reaktionsveje med 4 nye enzymer:  * Pyruvatcarboxylase (PC); pyruvat 🡪 oxaloacetat * Fosfoenolpyruvatcarboxykinase (PEPCK); oxaloacetat 🡪 PEP * Fruktose-1,6-bifosfatase; fruktose-1:6-bisfosfat 🡪 fruktose-6-fosfat * Glukose-6-fosfatase (findes kun i leveren); glukose-6-fosfat 🡪 glukose   TRIN 1:   * Laktat og alanin omdannes til pyruvat * Omdannelsen af pyruvat til fosfoenolpyruvat (PEP) sker via oxaloacetat vha. pyruvatcaboxylase (PC) (findes kun i mitochondrier). * PC omdanner pyruvat til oxaloacetat ved carboxylering under forbrug af ATP. * Oxaloacetat kan ikke passere mitochondriemembranen og må derfor reduceres til malat, som kan transporteres over membranen * I cytosolen bliver malat igen oxideret til oxaloacetat * Oxaloacetet bliver til PEP vha. PEPCK ved decarboxylering og fosforylering. * Omdannelsen af PEP 🡪 pyruvat er hæmmet for at undgå futil cyclus!   Reversible trin fra glykolysen  TRIN 2:   * Fruktose 1,6 bisfosfat defosforyleres til fruktose-6-fosfat vha. fruktose-1,6-bifosfatasen   TRIN 3:   * Glukose-6-fosfat defosforyleres katalyseret af glukose-6-fosfatasen (er kun i lever og nyre) og glukose frigives til blodet via GLUT 2   + Under faste hydrolyseres TAG i fedtvæv til glycerol og fedtsyrer som transporteres til leveren.   + Glycerol fosforyleres til glycerol-3-fosfat, som kan oxideres til Dihydroxy-acetone-P (DHAP) og hermed indgå i glukoneogenesen   + De frie fedtsyrer vil oxideres til acetyl-CoA under dannelse af reducerede coenzymer, som sender elektroner til elektrontransportkæden til dannelse af ATP, som bruges til at drive glukoneogenesen.   Laktat og alanin:  4 ATP og 2 GTP forbruges ved omdannelsen af 2 pyruvat til 1 glukosemolekyle  Glycerol:  2 ATP ved omdannelsen af 2 glycerolmolekyler til 1 glukosemolekyle  Energi til glukoneogenesen fås ved oxidation af fedtsyrer. Fedtsyrerne hentes fra fedtvævet og omdannes til acetyl CoA der kan indgå i TCA-cyclus.  OBS: Glukoneogenesen og TCA-cyklus kan ikke forløbe samtidig i leveren  Ophobning af acetyl-CoA stimulerer glukoneogenesen.  Ethanol omdannes i cytosolen i levercellerne til acetaldehyd vha. alkohol dehydrogenase der i mitokondriematrix omdannes til acetat vha. aldehyd dehydrogenase.  NADH/NAD+ forholdet er sædvanligvis lavt i leveren men ved øget alkoholindtag vil niveauet af NADH øges mens niveauet af NAD+ mindskes. Da NAD+ anvendes af mange dehydrogenaser ved oxidation af substrater som fx laktat hvilket hæmmer dannelsen af en del produkter som fx pyruvat. Manglende omsætning af laktat 🡪 pyruvat leder til laktatacidose og nedsat niveau af glukoneogenese hvorfor energiniveauet falder. |
| **Fedtsyre syntese**  NAD vs. NADP:   * NAD indgår i nedbrydningen af næringsstoffer * NADP indgår i opbygningen af fedtsyrer * NADPH kan dannes ved pentosefosfatcyklus og malatenzym   **Dannelse af acetyl-CoA til fedtsyresyntese:**  **ENKELTE TRIN I FEDTSYRESYNTESE**  **Fase 1: aktivering af acetyl-CoA til malonyl-CoA**  **Fase 2: syntese af fedtsyre ud fra malonyl-CoA**  **Syntese af triacylglycerol**  Lipoproteiner = dem som transporterer lipider i blodet eks. cylomicroner og VLDL | * Foregår primært i leveren når kroppen oplever stort overskud af glukose efter indtag af store mængder kulhydrat – dvs. når den indtagne mængde af energi overstiger hvad organismen kan lagre som glykogen og forbrænde i metabolismen. * Fordelen ved at lagre energi som fedt er at indholdet af energi pr. vægtenhed er omkring dobbelt så stort i fedt som i glykogen. * Overskydende aminosyrer, ethanol og glycerol kan også omdannes til fedtsyrer. * Fedtsyrer opbygges af Acetyl-CoA og NADPH + H+ * Ved fedtsyresyntesen dannes overvejende fedtsyren **palmitat** * De dannede fedtsyrer kobles på glycerol og danner TAG som sendes til fedtvævet for oplagring.  1. Pyruvat fra den aerobe glykolyse transporteres ind i mitokondrie matrix, hvor det omdannes til Acetyl-CoA vha. pyruvatdehydrogenasen (PDH) 2. Acetyl-CoA kan ikke transporteres tilbage til hepatocytternes cytosol, da CoA-forbindelserne er for polære til at krydse mitokondrie membranen 3. Acetyl-CoA omdannes derfor til citrat under fraspaltning af CoA-SH 4. Citrat eksporteres til cytosolen vha. antiport med malat 5. I cytosolen tilbagedannes citrat vha. enzymet ATP-citrat-lyase og under forbrug af 1 ATP og tilføjelsen af CoA-SH til   **1)** oxaloacetet (returneres til mitokondrier enten som pyruvat eller malat)  **2)** Acetyl-CoA   1. Acetyl-CoA aktiveres til malonyl-CoA under påsætning af carboxylgruppe og forbrug af ATP vha. enzymet Acetyl-CoA-carboxyhydrase (indeholder vitaminet biotin som prostetisk gruppe) 2. En acetylgruppe fra acetyl-CoA overføres til ACP, og overflyttes så til SH-gruppen på KS. Det er KUN i det indledende trin, at der befinder sig en acetylgruppe på acetyl-CoA, de resterende cyklusser starter fra punkt 2. 3. Malonyl-gruppen fra malonyl-CoA overføres til SH-gruppen i ACP. 4. acetylgruppen overføres til malonyl-gruppen 🡪 de to grupper kondenserer 🡪 fraspaltning af CO2 fra malonylgruppen der var påsat af ACC. 5. De fire carbon grupper på APC, danner forbindelsen, 3-ketoacyl, der senere hen undergår to reduktioner og en dehydratisering. 6. 3-ketoacylen reduceres under forbrug af NADPH + H+ 🡪 NADP+ 7. Fraspaltning af H2O 🡪 dobbeltbinding dannes. 8. Reduktion af dobbeltbinding under forbrug af NADPH + H+ —> NADP+ 9. Den mættede acyl flyttes op til KS SH-gruppe, så ny malonylgruppe kan overføres til ACP. 10. Punkt 2-7 gentages 7 gange i alt indtil der er dannet en fedtsyre med 16 carbon = palmitat, hvor en malonylgruppe adderes til den voksende fedtsyre under fraspaltning af en carboxylgruppe. 11. Palmitat er bundet til fedtsyre-synthetasen via en thioesterbinding, der hydrolyseres ved frigivelse af fedtsyren fra enzymet.   Netto ligning:  Acetyl-CoA + 7 malonyl-CoA +  14 NADPH + 7 H+ → palmitat + 7 CO2 + 14 NADP + 8 CoA + 6 H2O  Foregår i leveren og gendannes i fedtvæv til oplagring.  TAG består af 3 fedtsyrer bundet til et glycerolmolekyle med esterbindinger.  Dannelsen af esterbindinger kræver tilføjelse af energi og energien dannes ved, at fedtsyrerne aktiveres til fedtacyl-CoA under forbrug af ATP, hvorefter fraspaltning af CoA giver energi til bindingerne.  Som substrat benyttes glycerol-3-fosfat som dannes ud fra:   * **DHAP** (dannet i glykolysen eller glukoneogenesen – i fedtvæv) * **Fosforylering af glycerol** (glycerolkinasen findes kun i leveren)   De 3 aktiverede fedtsyrer hæftes på glycerol-3-fosfat og danner TAG.   1. Under spaltning af CoA fra fedtacyl-CoA påsættes fedtacylen/fedtsyren (mættet) på C1 af Glycerol-3-P 🡪 lysofosfatidat. 2. Påsætning af fedtsyre på C2 (umættet) på samme måde som ovenstående 🡪 fosfatidat 3. Frigivelse af fosfat fra C3 🡪 1,2-DAG 4. Påsætning af fedtsyre (umættet/mættet) på C3 🡪 TAG  * TAG dannes i hepatocytter pakket med andre lipid i hepatocytten ER til VLDL-partikler 🡪 fra VLDL frigøres fedtsyrer, som optages i fedtvævet, mens glycerol returnerer til leveren. Fedtsyrerne gendannes til TAG med glycerol-3-fosfat i fedtvævet. * TAG i tarmcellerne pakkes sammen med andre lipider i chylomikron-partikler (lipoprotein) som sendes til blodbanen. I blodkapillærernes cellemembran sidder lipoprotein lipase, der spalter TAG til frie fedtsyrer som optages i fedtvævet (hvor de gendannes til TAG med glycerol-3-fosfat fra fedtvævet) og til glycerol der returnerer til leveren sammen med chylomikronrester der indeholder kolesterol og 10% af det oprindelige TAG 🡪 optages vha. receptormedieret endocytose. Der ses i øvrigt en hormonsensitiv lipase i fedtvævet, som hydrolyserer TAG ved faste, hvor den er aktiv.   TAG kan optages af fedtceller mhp. oplagring, mælkekirtelceller mhp. udskillelse i mælk, muskler/andre væv mhp. energidannelse, lever  🡪 kan ikke optages direkte over plasmamembran. |
| **Oxidation af fedtsyrer (β-oxidation)**  **Lipolyse**  Lipase:   * Inaktiv ved defosforylering – sker vha. insulin * Aktiv ved fosforylering – adrenalin og noradrenalin   Oxidation af fedtsyrer trin for trin: | Foregår inde i mitokondrierne!  Fedt udgør det største energidepot i kroppen.  Der tales om, at mængden af energi lagret i fedt typisk er ca. 50 x større end mængden af energi lagret i glycogen.  Fordel ved lagring af energi som fedt (fremfor som f.eks. glycogen): indholdet af energi pr. vægtenhed er omkring dobbelt så stort i fedt sammenlignet med glycogen/protein  CoA forhindrer fedtsyrer til at gå ind i mitokondrier og blive nedbrudt.  Forbrænding af fedtsyrer er en aerob proces som foregår i mitokondrie-matrix  (hverken hjernen (fordi fedtsyrere ikke kan komme hertil pga. serum albumin) eller erythrocytter (ingen mitokondrier) kan forbrænde fedtsyrere)  Der forbrændes store mængder fedtsyrer i aerobt arbejde i muskler (under kontraktioner) og i leveren under faste (når der laves glukoneogenese)  = nedbrydning af de oplagrede TAG i fedtvæv gennem hydrolyse  Frigivelsen af fedtsyrerne kontrolleres primært af insulin, adrenalin, noradrenalin og kortisol   1. I fedtvævet findes den hormonfølsomme lipase, som katalyser kløvning af TAG hvorved der fås frie fedtsyrere og monoacylglycerol 2. De frigivne fedtsyrer fra fedtvævet transporteres med blodet bundet til serum albumin og optages i kroppens perifere væv når glukagon niveauet er højt, mens glycerol er vandopløseligt og derfor transporteres frit med blodet til leveren (kan omdannes til glukose vha. glukoneogenese) 🡪 serum albumin kan ikke passere blod/hjernebarrieren hvorfor FFA ikke kan optages og anvendes som energikilde i hjernen! Heller ikke i erythrocytter da disse ikke har mitokondrier! 3. Fedtsyreren aktiveres til fedtacyl-CoA i cytosolen (irreversibel) vha. enzymet fedtacyl-CoA synthetase i den ydre mitokondrielle membran  1. Forbindelser der er koblet på CoA kan frit passere mitokondriernes ydre membran, men ikke den indre. Derfor bæres fedtacyl-CoAs acylgruppe over IMM af carnitin og der dannes fedtacyl-carnitin (katalyseret af carnitin acyltransferase 1), som passerer mitokondriernes indre membran vha. carnitin-transportmekanismen. 2. I matrix gendannes fedtacyl-CoA da enzymet carnitin acyltransferase II katalyserer carnitins erstatning med CoA-SH (carnitin vender tilbage til intermembranrummet og kan igen opsamle en fedtacylgruppe)  1. Energien fra fedtsyrerne høstes ved, at der fjernes elektroner gennem oxidationsreaktioner, hvor elektronerne overføres til co-enzymerne FAD og NAD+, hvorefter de reducerede co-enzymer afleverer elektronerne til elektrontransportkæden til dannelsen af ATP. 2. Slutproduktet i fedtsyreoxidationen er 8 acetyl-CoA, som både kan omdannes til ketonstoffer i leveren ved faste og forbrændes i TCA-cyklus (giver 10 ATP pr. acetyl CoA) og desuden omdannes til steroler og fedtsyrer.   Dette acetyl-CoA fås gennem en sekventiel fraspaltning af acetyl CoA fra acyl CoA som foregår gennem 4 trin;  **1)** **Oxidation** (dannelse af dobbeltbinding under samtidig reduktion af FAD til FADH2, hvorfra der overføres elektroner til elektrontransportkæden til coenzym Q 🡪 dannelse af 1,5 ATP) **2) Hydration** (tilførsel af H2O 🡪 dannelse af alkohol) **3) Oxidation** (dannelse af dobbeltbinding 🡪 dannelse af keton under samtidig reduktion af NAD+ til NADH + H+, der afleverer elektroner til kompleks I 🡪 dannelse af 2,5 ATP)  4) Frakløvning af acetyl-CoA fra fedtsyren/fedtacylCoA katalyseret af thiolyse (fraspaltning af acetyl CoA ved tilførsel af CoA-SH til den forkortede fedtsyre).  Energiregnskab:  Ved fraspaltning af én acetyl CoA (C2) dannes 1FADH2 og 1 NADH  Eks. med palmitinsyre (C16):  OBS: ovenstående er med udgangspunkt i oxidation af fedtsyren palmitat som består af 16 C-atomer, som dermed oxideres i 7 cykluser. De to ATP-molekyler der trækkes fra er for aktivering af fedtsyren.  OBS: fedtsyre oxidation er aerob da de dannede NADH og FADH afleverer H+ til respirationskæden som kun kan forløbe ved tilstedeværelsen af ilt. |
| **Metabolisme af ketonstoffer**  Ketogenese i leverens mitokondrie matrix: | 1. Når fedtsyrer nedbrydes ved oxidation, dannes Acetyl-CoA + energi (bruges til at drive glukoneogenesen) 2. I muskler kan det forbrændes i TCA-cyklus. 3. I leveren kan glukoneogenesen og TCA-cyklus ikke foregå samtidig (skyldes at oxaloacetat bliver brugt som substrat i glukoneogenesen og der derfor er meget lidt oxaloacetat til at kondensere med acetyl-CoA) og i stedet omdannes Acetyl-CoA fra fedtsyreoxidation til vandopløselige ketonstoffer acetoacetat og β-hydroxybutyrat. 4. Ketonstofferne transporteres med blodet til andre væv hvor de tilbagedannes til acetyl-CoA som kan forbrændes i TCA-cyklus.   = syntese af ketonstoffer (kan kun ske i lever og nyre – i mitokondrie matrix)  Ketonstofferne acetoacetat og β-hydroxybutyrat – de fungerer som alternativ brændsel til hjernen og muskler under faste  Trin for trin.   * 1. Kondensering af to acetyl-CoA til acetoacetyl-CoA under spaltning af 1 CoA. Udføres af thiolasen. Normalt katalyserer thiolasen spaltning af acetyl-CoA fra fedtsyrer, men ved høj mængde af acetyl-CoA, kan thiolasen katalysere den modsatte process og sammenkoble acetyl-CoA-moleyler. * 2. Sammenkobling af en yderligere acetyl-CoA på acetoacetyl-CoA under fraspaltning af CoA 🡪 HMG-CoA. * 3. HMG-CoA 🡪 kløves til acetoacetat og acetyl-CoA af HMG-lyasen som kun findes lever og nyrer. * Acetoacetat kan spontant omdannes til acetone, som udskilles med lungerne eller urinen. Kan ikke bruges af hjernen. * Acetoacetat kan ved tilstedeværelsen af NADH + H+ reduceres til β-hydroxybutyrat   Da ketonstofferne ikke længere indeholder CoA kan de forlade mitokondriet og da de er vandopløselige kan de afgives til blodbanen.  Leveren kan ikke selv nedbryde ketonstofferne fordi den ikke indeholder det enzym som skal være tilstede for at katalysere processen.  De fleste andre væv har enzymet og derfor sendes ketonstoffer fra lever til andre væv, hvor de genaktiveres til acetyl-CoA og forbrændes til TCA-cyklus. Genaktivering koster 1 ATP pr acetoacetat (dvs 2 acetyl-CoA), da der overføres en CoA fra TCA’s succinyl-CoA, hvorved der mistes 1 ATP/GTP, der ellers ville kunne substratfosforyleres. |
| **Pentose Phosphat Pathway**  Omdannelse af overskud af R-5-P til G-6-P: | Alternativ omsætning af glukose hvorved der dannes ribose-5-phosphat (R-5-P) (til syntese af nukleotider og nukleinsyresyntese) og NADPH (kan indgå i syntese af kolesterol, fedtsyre, steroider).  Foregår i cytosolen i alle celler – efter behov.  2 faser:   1. oxidativ fase: glukose-6-phosphat omdannes irreversibelt til 2 ribose-5-phosphat under dannelse af 2 NADPH 2. non-oxidativ fase: hvis formål er at omdanne det dannede sukker mhp. bedre udnyttelse i cellen.   R-5-P 🡪 X-5-P 🡪 3-P-glyceraldehyd  2 stk. 3-P-glyceraldehyd 🡪 F-6-P 🡪 isomeriseres til G-6-P |
| **Kolesterolsyntese**  Hvad er kolesterol?  **Syntesen trin for trin:**  Trin 1:  Trin 2:  Fase 3:  Fase 4  Fase 5:  Fase 6:  Nettoreaktion ved syntesen:  HMG-CoA-reduktasen:  Galdesalte: | Halvdelen af kroppens kolesterol syntetiseres i leveren og foregår i cytosol, resten i binyrebarken, enterocytterne og kønsorganerne.  En stor del af kroppens kolesterol indtages også med kosten, og kan dannes ud fra acetyl-CoA.   * Et steoridhormon, der danner udgangspunkt for syntese af andre steroider: * Galdesalte * Steroidhormoner * D-vitamin * 3 acetyl-CoA kondenseres til HMG-CoA ligesom i ketogenesen, men her foregår det i cytosolen. * HMG-CoA reduceres til mevalonat under forbrug af 2 NADPH + 2H+ 🡪 2 NADP+ og spaltning af CoA.  Udføres af enzymet HMG-CoA-reduktase, som aktiveres af insulin og hæmmes ved negativ feedback af cholesterol   \_\_\_\_   * Mevalonat omdannes til isopren. * Mavalonat modtager fosfatgruppe under forbrug af 2 ATP. * 3. ATP bruges til fraspaltning af carboxylgruppen på mavalonat. (CO2) * I alt skal 6 mavalonat decarboxyleres og omdannes til 3 aktiverede isoprener.   \_\_\_\_   * 3 isoprener kondenseres til farnesylpyrofosfat under fraspaltning af 2 PPi.   \_\_\_\_\_   * 2 farnesylpyrofosfater fussionerer og reduceres til squalen (NADPH + H+ 🡪 NADP+). * Squalen og de efterfølgende steroler indeholder ikke fosfatgrupper 🡪 upolære 🡪 må derfor bæres af sterolproteiner i cytosol.   \_\_\_\_   * Squalen reduceres til squaleneepoxid ved addition af et iltatom. * Epoxid gruppen protonoseres 🡪 lanosterol dannes. * Brugen af oxygen = kolesterolsyntese kan kun ske under aerobe forhold.   \_\_\_   * Lanosterol (30 C) vil efter mange reaktioner trimmes til kolesterol med 27 carbongrupper.   Fra fase 1-6:  18 acetat (C2) 🡪 6 melanovat (C6) 🡪6 isopren (C5) + 6CO2 (forsvinder med udåndingsluft 🡪 2 farnesylpyrofosfater 🡪 1 squalen (C30) 🡪 1 kolesterol (C27)  Dannes ud fra Acetyl-CoA og kræver ATP og NADPH  Det primære regulerende enzym.   * Inhiberes når der er tilstrækkeligt med kolesterol og lavt energiniveau. * Aktiveres når der er mangel på kolesterol og højt blodglukoseniveau.   Dannes ud fra kolesterol ved modifikationer |
| **Lipoproteiner**  Består af:  Typer: - klassificeres efter densitet (de er angivet i rækkefølge lav til høj, idet lipider har lavere densitet end protein)  Apolipoproteiner (amfifile):  LDL og kolesterol:  Cylomikroner: - indeholder meget TAG  (apoB48)    VLDL partikler: - indeholder meget TAG  (apoB100) | Benyttes til transport af lipider (TAG, kolesterol, kolesterolestre, fedtopløselige vitaminer og fosfolipider) i blodbanen som er for hydrofobe til at blive transporteret frit.  Proteiner (apolipoproteiner) og lipider   * De hydrofobe molekyler findes i den indre del * De amfifile molekyler indlejres i overfladen hvormed lipoproteinet bliver vandopløseligt.  1. Cylomikroner (de største) 2. VLDL 3. IDL (rest af VLDL) 4. LDL (rest af IDL) 5. HDL   Cylomikroner og VLDL skrumper når der i kapillærerne hydrolyseres TAG fra de to lipoproteiner, hvormed fedtsyrer optages i vævene og dermed dannes der lipoprotein-rester, der optages i leveren. Da lipider har lavere densitet end protein, vil densiteten øges, når partiklerne skrumper grundet frigivelse af fedtsyrer   * Hver lipoprotein indeholder en bestemt kombination af de forskellige apolipoproteiner og fungerer som strukturelle komponenter * Sørger for at lipoproteinresterne kan optages ved receptorer medieret endocytose ved at binde sig til specifikke (LDL-receptorer) overfladereceptorer i cellerne membraner. * Regulerer aktiviteten af enzymer i blodbanen, som har betydning for lipidmetabolismen.   LDL indeholdende kolesterol optages ved receptor medieret endocytose og der frigives kolesterol til cellen.  Ved overskud af frit kolesterol i cellen, vil ske negativ feedback på to måder:   * + 1. hæmning af cellens egen kolesterolsyntese 🡪 hæmme aktivitet af HMG-CoA-reduktase.     2. nedsat transkription af LDL-receptorerne så der ikke kan optages LDL-partikler fra blodet.   Store mængder frit kolesterol er skadeligt og kobles derfor til en fedtsyre 🡪 lagres som kolesterolestre i lipiddråber i cellerne. Hvis de oplagrede kolesterol skal bruges, fraspaltes fedtsyren fra igen.   1. Transporterer lipider fra enterocytterne til de perifære væv 2. De dannes i enterocytternes endoplasmatiske retikulum, hvor absorberede fedtsyrer kobles til MAG 🡪 TAG. 3. TAG pakkes med kostens andre lipider til kylomikroner, som bygges omkring apoB48. 4. Chylomikroner udskilles med exocytose til lymfen 🡪 tømmes til blodet via ductus thoracicus. 5. I blodbanen modtager de[[8]](#footnote-8) apoC-II og apoE fra HDL, hvoraf C-II kan aktivere lipoproteinlipasen, som er forankret til overfladen af det kapillære endothel. 6. Når chylomikronerne møder lipoproteinlipase vil den katalysere spaltningen af TAG i cylomikronerne til fedtsyrer og 2-MAG 7. MAG lipase fraspalter den sidste fedtsyrer fra glycerol. 8. Fedtsyrerne optages i vævene (oplagres som TAG i fedtvæv) og glycerol (vandopløseligt) transporteres frit i blodet tilbage til leveren. 9. Cylomikronresten vil fortsat indeholde mange af de andre lipider fra kosten, som afleveres til leveren når cylomikronresten optages 🡪 essentielle lipider transporteres til leveren, mens energiholdige fedtsyrer afleveres til kroppens væv. 10. Før optagelse i leveren, returneres apoC-II til HDL, mens apoE bruges til at binde chylomikronrest til LDL- eller LRP-receptor på hepatocytternes overflade til optagelse via receptormedieret endocytose. 11. I leveren pakkes der syntetiseret lipid og samt lipid der er modtaget fra optagne lipoproteiner til VLDL partikler 12. Opbygges omkring apoB100 i leverens ER og exocyteres herefter til blodet 13. I blodet modtager de apoC-II og apoE fra HDL. apoC-II aktiverer lipoproteinlipasen fra karvæggene. 14. Ved hydrolyse af TAG (der frigives fedtsyrer til som optages i vævene og glycerol sendes tilbage til leveren.) 15. VLDL skrumper til IDL som returnerer apoC-II til HDL. 16. Herefter vil halvdelen af IDL-partikler optages i leveren ved receptormedieret endocytose vha apoE der binder sig til LDL-receptoren. 17. Den anden halvdel forbliver i blodbanen 🡪 afleverer flere fedtsyrer til vævene vha hepatisk lipase uden brug af LPL, som jo kræver apoC-II. 18. IDL afleverer apoE til HDL og skrumper til LDL.   LDL indeholder ikke så meget TAG, men 2/3 af det kolesterol som cirkulerer i blodet, hvor de kan optages i væv ved behov for kolesterol (fx til steoridhormonsyntese eller cellemembran)  Overskydende LDL genoptages i leveren.  HDL transportere overskyndende kolesterol fra vævene til leveren, hvor det kan udskilles med galden enten som frit kolesterol eller galdesalte, da kolesterol ikke kan nedbrydes i kroppens celler. |
| **Ureacyklus**  Fjernelse af aminogruppe:  Kan både ske ved transminering eller ved direkte deaminering (glutamat, serin, threonin og histidin)   * Transaminering   *Pyridoxalfosfat (PLP) er altid prostetisk gruppe i transaminaser!*   * Deaminering * Deaminering af glutamat: * Deaminering af serin og threonin * Deamidering af asparagin og glutamin   Aminosyregrupper:  Transport af nitrogengrupper:  Glutamat + NH4+🡪 glutamin + H2O  Glutamat + pyruvat 🡪 alanin + alfa-ketoglutarat  Dannelse af aspartat i leveren:  Ureacyklus:     * Trin for trin:   cv  Nitrogenbalance:  Ammoniak i blodet. | Foregår både i mitokondrier (🡪citrullin) og i cytosol (citrullin🡪arginin)  Aminosyrer benyttes til dannelsen af proteiner i de perifere væv i kroppen ved behov og alle proteiner i kroppen har en funktion. Derfor nedbrydes protein kun ved faste, stress og hårdt arbejde. Aminosyrer som ikke benyttes til syntesereaktion, deamineres og metaboliseres. Leveren omsætter   * Overskydende aminosyrer deamineres og metaboliseres. * KUN carbonskelettet af aminosyrer metaboliseres, og derfor må aminogruppen fjernes fra aminosyren for at den kan forbrændes. * Aminogrupperne udskilles fra kroppen med urinen. * Kan ske ved **transaminering** katalyseret af transaminaser, der kræver PLP som prostetisk gruppe.Processen er reversibel. * De fleste aminosyrer afleverer deres aminogruppen til en α-ketosyre (fx alfa-ketoglutarat) under dannelse af glutamat og korresponderende ketosyre. * Sker i mitokondriematrix og katalyseres af glutamat dehydrogenase, der kan bruge måde NADH og NAD+[[9]](#footnote-9) som cofaktor. Processen er reversibel! * Glutamat hydrolyseres til α-ketoglutarat + NH4+ * Deamineringen initieres med fraspaltning af de to aminosyrers hydroxygrupper som vand 🡪 der dannes et ustabilt intermediat, der hydrolyseres til en a-ketosyre og NH4+ * Begge aminosyre indeholder amidgrupper 🡪 aminogruppen kan fraspaltes ved hydrolyse = deamidering. * Asparagin 🡪 aspartat + NH4+ * Glutamin 🡪 glutamat + NH4+ 🡪 glutamat deamineres så til a-ketoglurarat.   🡪 kombineres ved transdeaminering  Der findes to grupper:   1. **glukogene**: ketosyrere herfra giver under sult anledning til glukosesyntese via pyruvat til glukoneogenesen. 2. **ketogene:** giver anledning til syntese af acetyl CoA der under sult omdannes til ketonstoffer, fx lysin og leucin   - 4 essentielle aminosyrer er begge dele.   1. De frigjorte aminogrupper skal indbygges i urea og udskilles med urinen. 2. Størstedelen af ureacyklus foregår i leveren (lidt i nyrerne) og derfor må de frie nitrogengrupper der frigøres i perifere væv eks. ammoniak transporteres med blodet til leveren som en del af **alanin** og **glutamin** (ammoniaktransportør) da det er toksisk for kroppen (kan skade hjernen og medføre koma) i ren form 3. I leveren dannes der ammoniak ud fra alanin og glutamin vha. glutamat dehydrogenase og glutaminase og nitrogengrupperne overføres til aspartat og carbamoylfosfat som overfører dem til ureacyklus så der dannes urinstof. 4. i nyrerne udskilles ammoniakken som amoniumioner.   1) Alanin transamineres under dannelse af glutamat 🡪 glutamat transamineres under dannelse af aspartat ud fra oxaloacetat.  2) Glutamin deamideres til glutamat 🡪 glutamat trnsmineres under dannelse af aspartat.   * Urea indeholder 2 nitrogengrupper:   + 1. fra aminogruppen fra carbomoyl-P     2. fra aminogruppen på aspartat.   **TRIN 1:** syntese af citrullin ved kondensering af carbamoylfosfat, som så transporteres til cytosol i antiport med cytosolær ornitin.  **TRIN 2**: Dannelse af argininosuccinat ved kondensering af citrulin (N3) og aspartat (N1). Forbrug af 2 ATP til den reaktion.  **TRIN 3:** Argininosuccinat spaltes til arginin (N4) og fumerat. Fumerat kan omdannes til malat og videre til oxaloacetat, der dernæst kan benyttes til dannelse af ny aspartat.  **TRIN 4:** Arginin 🡪 ornitin + urea. Urea transporteres med blod til nyrerne til urinudskillelse, mens ornitin transporteres tilbage til mitrokondrie matrix til ny ureacyklus.  Nettoligning af ureasyntese ud fra 2 glutamat inkl. gendannelsen af den tilsvarende ketosyre:  2 Glutamat  CO2  2 NAD+  4 ATP  4 H2O  2 α-ketoglutarat  Urea  2 NADH  4 ADP + 4 P  →  når mængden af optaget nitrogen = mængden af udskilt nitrogen. Opretholdes via urea cyklus.  Estimat: Ca. 0,3% af total nitrogen i kroppens proteiner omdannes dagligt til urinstof og udskilles.   * Ammoniumioner ophobet i blod er toksisk og ses især at have neurologiske konsekvenser. * Disse udskilles derfor med urinen, hvor de udgør ca 7%. * For at undgå at ammoniak føres fra lever til det systematiske blod, findes der høje mængder glutaminsyntaser i hepatocytterne, der indbygger ammoniak fra blod i glutamin 🡪 i nyren spaltes glutamin til glutamat samt NH4+ (som udskilles med urinen). |
| **Blodkoagulation:**  Primær hæmostase:  Signalet til blodpropsdannelse:  Plasmin:  Vitamin K + Koagulationsfaktorer | Nødvendig for at forme blodpropper der forhindrer blødning.  Kan inddeles i to:   1. en reaktionskaskade 🡪 et enzym aktiveres og aktiverer et andet enzym osv. der resulterer i at et enzym danner en blodprop 🡪 proteolyse hvor et inaktivt enzym omdannes til et aktivt 2. selve blodpropdannelsen der foretages af det enzym   *Sundt endothel producerer antikoagulerende faktorer, som forhindrer blodplader i at adhærer til væggen.*   * Beskadige endothelceller udskiller vWF, som binder til kollagenfibre. Ved ødelæggelse af endothelceller vil subendotheliale lag nu være eksponeret, hvor der er kollagen, vWF og vævsfaktor - eksponeringen af disse molekyler til blodbanen igangsætter hæmostatisk respons. * Trombocytter i blodbanen har i deres membran, receptorer, der kan binde sig til blotlagt kollagen og vWF. * Aktivering af thrombocytter sker som følge af stimulering af receptorer på deres overflade, som igangsætter en intracellulær kaskade og trombocytter vil frigive mediatorer, som vil aktivere andre trombocytter —> forstærker aggregration af trombocytter. * På overfladen af trombocytten vil der esponeres negativt ladet fosforlipider, der kan kompleksbinde med Ca2+, ved sekundære hæmostase vil der være koagulationsfaktorer der indeholder også carboxylerede glutamat, som også kan kompleksbinde Ca2+ ioner, hvorved der kan dannes et trombocyt-Ca2+-koagulationfaktor-kelst. * Som følge af det primære hæmostatiske respons vil der dannes et ustabilt løst trombocytaggregat, der forsejler læsionen.      1. Ved beskadiget blodkar vil kollagen og kollagenbundet vækstfaktorer fra subendothellaget eksponeres til blodbanen. 2. Lokal blodprops respons 🡪 dannelse af midlertidig prop vha. akkumulation af thrombocytter. 3. Der er konstant tilstedeværelse af inaktive koagulationsfaktorer i blodet, som aktiveres ved sekundær hæmostaserespons. De cirkulerende faktor VII vil binde sig til vækstfaktorer og igangsætte en kaskade, der aktiverer faktor X. 4. Faktor X aktiverer prothrombin til proteasen thrombin. 5. Fibronogen er et stor aflangt molekyle, der er negativt ladet grundet negative ladet sidekæder og derfor frastæder fibronogenmolekyler hinanden og vil ikke aggrere. Thrombin og calcium fraspalter disse negative ladninger fra siderkæderne, hvorved der dannes fibrinmonomerer. 6. Fibrinmonomerer har ingen negative ladninger og vil spontant binde sig til hinanden og danner lange tråde af fibrin. Den polymeriserende fibrin stabiliseres yderligere af krydsbindinger (mellem glutamin og lysin katalyseret af faktor 13a) 7. fibrin fæstnes til overfladearealet af ødelagt kar og danner ”spindelvæv” 🡪 ”spindelvævet fanger blodceller og blodplader 🡪 trombus er dannet og blødningen mindsket   Når plasminogen er bundet til fibrin, vil den aktiveres til plasmin ved proteolytisk kløvning af TPA (vævsplasminogenaktivator), som udskilles fra endothelceller.  Plasmin vil katalysere hydrolyse af fibrinfibrene, hvorved proppen opløses.   * Leveren syntetiserer koagulationsfaktorer (II, X, VII) som undergår posttranslationel modifikation i leveren. * Vitamin K er et coenzym i leveren som medvirker til denne modificering af aminosyrer (glutamat til gamma(y)-carboxyglutamat. * Uden modificeringen er koagulationsfaktorerne ufunktionelle, da modificeringen muliggør, at koagulationsfaktorer kan interagere med Ca2+ og fosforlipider. |
| **Metabolisk kontrol:**  Opnåelse af reciprok kontrol ml. syntese og nedbrydning:  Kontrol af enzymaktiviteter: | Sørger for at man undgår futile cycler (der forbruger ATP og producerer varme), koordinerer energibehov og energisyntese, koordinerer med fysiologiske behov  Nås ved irreversible trin der kræver at den modsatrettede reaktion skal katalyseres af et andet enzym hvilket er en fordel da alle enzymer kontrolleres hver for sig – således kan den ene inhiberes mens den anden aktiveres.  Kvantitativ regulering: forskel på mængde af enzym 🡪 fås vha. øget produktion af enzym/nedsat nedbrydning 🡪 tidskrævende regulering.  Kvalitativ regulering: uændret mængde af enzym men ændring i aktivitet heraf 🡪 øjeblikkelig regulering. Kan ske på 2 måder:   1. **Allosterisk kontrol:** binding af aktivator/inhibitor 🡪 affinitet ml. substrat og enzym ændres 2. **kovalent modifikation**: fosforylering(vha. kinase og ATP som P-donor)/defosforylering (vha. phosphatase): enzymets aktivitet ændres 🡪 hyppigt styres kinase/fosfatase reaktion af hormoner |





**Blodkoagulation**



1. Triacylglycerol [↑](#footnote-ref-1)
2. aminosyre [↑](#footnote-ref-2)
3. Hexokinase [↑](#footnote-ref-3)
4. Glukokinase [↑](#footnote-ref-4)
5. Indenfor biokemien betegner allosterisk regulering kontrol af enzymer eller proteiners aktivitet ved binding af stoffer eller proteiner til et andet område af proteinet end dets aktive site; dette andet område kaldes et allosterisk site, og allosteriske proteiner kan have et eller flere allosteriske sites. [↑](#footnote-ref-5)
6. PP1 = protein-fosfatase-1. PKA = proteinkinase A. GSK3 = glykogensyntasekinase-3. G6P = glukose-6-fosfat [↑](#footnote-ref-6)
7. Glukose-6-phosphat [↑](#footnote-ref-7)
8. De = chylomikronerne [↑](#footnote-ref-8)
9. Bruges oftest da reaktionen hos mennesker kun går til højre, hvor glutamat nedbrydes ved oxidativ deaminering. [↑](#footnote-ref-9)