

## 27. maj 2004 Essay 1

### a)

Proteiner fordøjes af såvel endopeptidaser, der spalter inde i peptidkæderne, som exopeptidaser, der spalter enkeltaminosyrer fra peptidkædens ender. Enzymerne udskilles som proenzym (zymogener), der ved spaltning med en endopeptidase omdannes til det aktive enzym.

Fordøjelsen af proteiner foregår i maven og i tarmen.

I maven udskilles proenzymet pepsinogen, der i lumen omdannes til det aktive enzym, pepsin. Denne spaltning sker som følge af den lave pH samt autokatalytisk af pepsin selv.

I tarmen udskilles en række peptidaser fra pancreas som proenzym. Eksempler på disse proenzym er trypsinogen, chymotrypsinogen, proelastase og procarboxypeptidaser. Fra/på tarmcellerne findes enzymet, enterpeptidase (enterokinase), der aktiverer trypsinogen til trypsin. Trypsin aktiverer de øvrige enzymer, som beskrevet ovenfor. De derved dannede aktive enzymer er alle endopeptidaser på nær carboxypeptidaserne, der er exopeptidaser, som angriber peptidernes C-terminale ende. (Amino-peptidaser, som angriber den N-terminale ende, udskilles fra tarmceller).

Kombinationen af endo- og exopeptidase fører til aminosyrer (og peptider).

Aminosyrer optages ved symport med  $\text{Na}^+$ -ioner.

### b)

Under faste vil det være nødvendigt at opretholde blodglucoseniveauet, da visse væv, specielt hjernen, behøver glucose. Glycogen vil kun kunne dække glucoseforsyningen for en kort tid. Derfor overtager gluconeogenesis en stadig større del af glucoseforsyningen. Under faste vil protein nedbrydes, og de frigivne aminosyrer omsættes. Glycogene aminosyrer vil kunne anvendes som substrat for gluconeogenesis, mens ketogene aminosyrer vil kunne omdannes til ketonstoffer. Under faste vil ketonstoffer kunne kompensere for en væsentlig del af hjernens glucosebehov.

### c)

Når transaminerbare aminosyrer omsættes, sker det i første omgang ved transaminering, hvor aminosyrenitrogenet overføres til glutamat. Glutamat kan derefter afgive  $\text{NH}_4^+$  katalyseret af glutamat dehydrogenase.

Urea er en  $\text{N}_2$ -forbindelse, der dannes i leveren. Som før omtalt kan glutamat frisætte  $\text{NH}_4^+$ , der derefter videreomsættes til carbamoylphosphat. Glutamat kan tillige transaminere sit N over på aminosyren aspartat. Carbamoylphosphat og aspartat donere hver et N-atom ind i ureacyklus. Den ultimate ureafrigivende reaktion katalyseres af arginase i leveren her omdannes arginin til ornitin og urea. Urea transporteres herefter med blodet til nyrerne, hvor det udskilles.

Ammoniumioner er for toksiske til at cirkulerer, hvorfor de indkorporeres i glutamin ved hjælp af det ATP-forbrugende enzym, glutamin synthetase. Dannelse af de udskilte ammoniumioner sker derefter i nyrerne katalyseret af enzymet glutaminase, der hydrolyserer glutamin til glutamat og  $\text{NH}_4^+$ .

## **27. maj 2004 Problemløsningsopgave 3**

**a)**

Thrombin er en endopeptidase, der spalter peptidstykker fra fibrinogen, hvorved fibrinmonomeren dannes.

**b)**

Fibrinmonomeren er, modsat fibrinogen, i stand til at polymerisere. Den polymeriserede fibrin stabiliseres yderligere af tværbindinger (mellem glutamin og lysin katalyseret af faktor XIIIa).

**c)**

Enzymreaktionen er proteolytisk spaltning (zymogen aktivering). Vævsfaktor er den fysiologiske udløser af koagulationskaskaden.

**d)**

Vitamin K virker i leveren, hvor den medvirker til posttranslationel modifikation af aminosyreenheder (glutamat til  $\gamma$ -carboxyglutamat) i de centrale koagulationsfaktorer (II, X, VII og IX). Uden denne modifikation er de koagulationsfaktorerne ufunktionelle. Warfarin kan anvendes in vivo til at hæmme nysyntese af koagulationsfaktorer, men kan ikke anvendes in vitro, da det ikke virker på cirkulerende koagulationsfaktorer, der jo allerede er færdigsyntetiserede (dog ikke aktiverede).

Calciumioner fikserer koagulationsfaktorer på negativt ladede membranoverflader (phospholipid) via koagulationsfaktoreernes  $\gamma$ -carboxyglutamatenheder. Dette er vigtigt for effektiv aktivering af næste koagulationsfaktor. EDTA kan anvendes in vitro, men ikke in vivo, da fjernelse af cirkulerende calcium ikke vil være muligt, at denne har vigtige funktioner for vævene (f.eks. signaltransduktion).

## 23. juni 2004 Essay 1

a)

Fedtsyresyntesen og fedtsyreoxidationen følger parallelle veje, som det også fremgår af stofskifteplanchen, i hvilken syntesen beskriver første forlængelse ( $C_2 \rightarrow C_4$ ) mens oxidationen beskriver en vilkårlig forkortelse ( $C_2 \rightarrow C_{n-2}$ ).

Butyryl-ACP ( $C_4$ )	Acyl-CoA ( $C_n$ )
← <b>NADPH</b>	→ <b>FADH<sub>2</sub> (UQH<sub>2</sub>)</b>
Crotonyl-ACP	Enoyl-CoA
← H <sub>2</sub> O	→ H <sub>2</sub> O
Hydroxybutyryl-ACP	Hydroxyacyl-CoA
← <b>NADPH</b>	→ <b>NADH + H<sup>+</sup></b>
Acetoacetyl-ACP	Ketoacyl-CoA
← <b>Malonyl-CoA</b>	→ <b>Acetyl-CoA</b>
Acetyl-ACP ( $C_2$ )	Acyl-CoA

På figuren er forskellene fremhævet. Af andre forskelle er de vigtigste at syntesen foregår i cytosol mens oxidationen foregår i mitochondriematrix samt at fedtsyrene under syntesen er bundet til et multifunktionelt enzym, der katalyserer alle delreaktionerne mens fedtsyrene under oxidationen er bundet til coenzym A, og at en lang række enzymer katalyserer de forskellige trin.

b)

Når glucose omdannes til palmitat sker det i følgende delprocesser (reaktionerne er ikke afstemt):

### Cytosol

Glucose phosphoryleres og omdannes glycolytisk til 2 pyruvat (noget ledes gennem pentosephosphatvejen, men det er ikke pensum). De irreversible trin i denne proces er:

Glucose → glucose-6-phosphat (glucokinase)

Fructose-6-phosphat → fructose-1,6-bisphosphat (phosphofruktokinase)

PEP → pyruvat (pyruvatkinase)

### Mitochondriematrix

Pyruvat transporteres ind i mitochondrierne, hvor det omdannes til acetyl-CoA. Da acetyl-CoA skal videreomsættes i cytosol, skal det ud af mitochondrierne. Denne sker ved omdannelse til citrat, der derefter transporteres ud. De irreversible trin sker således:

Pyruvat → acetyl-CoA (pyruvat dehydrogenase)

Acetyl-CoA + oxaloacetat → citrat (citratsynthase)

### Cytosol

I cytosol omdannes acetyl-CoA til malonyl-CoA ved carboxylering, hvorpå fedtsyresyntesen omdanner dette til palmitat. De irreversible trin er:

Acetyl-CoA  $\rightarrow$  malonyl-CoA (acetyl-CoA carboxylase)

Acetyl-CoA + 7 malonyl-CoA  $\rightarrow$  palmitat (fedtsyresyntesen)

### **Udskillelsesform fra lever**

Fedtsyrer indkorporeres i triacylglycerol, der sammen med phospholipider, kolesterol og proteiner (apolipoproteiner) danner VLDL, der udskilles til blodet.

### **c)**

Under faste frisættes fedtsyrer fra fedtvæv. I lever oxideres disse til acetyl-CoA.

Denne proces giver FADH<sub>2</sub> og NADH, der i respirationskæden oxideres under dannelse af ATP, der bl.a. anvendes til gluconeogenese.

Den dannede acetyl-CoA kan oxideres til CO<sub>2</sub> i citronsyrecyklus, men en stadig større del vil under faste omdannes til ketonstoffer. Disse kan anvendes til brændstof for ekstrahepatisk væv, specielt hjernen.

## **23. juni 2004 Problemløsningsopgave 3**

### **a)**

Pyruvat carboxylase (eller acetyl-CoA carboxylase)

Pyruvat (eller acetyl-CoA) + CO<sub>2</sub> (/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) + ATP  $\rightarrow$  oxaloacetat (eller malonyl-CoA) + ADP + Pi

Biotin.

### **b)**

Aminotransferase (alanin aminotransferase)

Aminosyre (f.eks. alanin) +  $\alpha$ -ketoglutarat  $\rightleftharpoons$  ketosyre (f.eks. pyruvat) + glutamat

Pyridoxalphosphat.

### **c)**

Pyruvat dehydrogenase

Pyruvat + NAD<sup>+</sup> + CoA  $\rightarrow$  Acetyl-CoA + NADH + H<sup>+</sup> + CO<sub>2</sub>

Foruden NAD og CoA er der følgende prostatiske grupper: Thiamin pyrophosphat, lipoat og FAD.

### **d)**

Pyridoxalphosphat: Pyridoxin (B<sub>6</sub>-vitamin)

NAD: Niacin

CoA: Panthotensyre

Thiamin pyrophosphat: Thiamin (B<sub>1</sub>-vitamin)

Lipoat: (ingen vitamin)

FAD: Riboflavin (B<sub>2</sub>-vitamin).

## 21. december 2004 Essay 1

a)

Fordøjelsen af triacylglycerol (TAG) starter i ventriklen, hvor syrestabile lipaser fra spyt og fra venkriklen selv virker. Herved dannes amfifile molekyler, f.eks. monoacylglycerol (MAG) og fedtsyrer, der medvirker til reduktion af fedtdråbernes størrelse og dermed forøgelse af disses samlede overflade (disse lipaser er ikke specifikt nævnt i Elliott).

I duodenum blandes fødes med galdesalte (f.eks. glycocholat og taurocholat) tilført fra leveren via galdegangen. Disse er amfifile og øger emulsionsdråbernes overflade yderligere. Fra pancreas tilføres pancreaslipase, der hydrolyserer TAG til MAG og fedtsyrer samt en colipase, der hjælper pancreaslipasen til at trænge gennem galdesaltlaget og virke på TAG i emulsionsdråbens indre (colipasen omtales ikke i Elliott).

Emulsionsdråberne bliver stadig mindre, idet de tømmes for triacylglycerol, og tilbage er de amfifile hydrolyseprodukter: monoacylglycerol, fedtsyrer.

b)

De ultimate lipidfordøjelsesprodukter er foruden monoacylglycerol og frie fedtsyrer tillige kolesterol, phospholipid og fedtopløselige vitaminer. Disse vil sammen med galdesaltene nu udgøres af blandingsmiceller, der er væsentlig mindre end emulsionsdråberne, da de ikke har en lipofil kerne, men består af amfifile med deres hydrofile del udad og lipofile del indad.

Blandingsmicellerne kommer i kontakt med tarmcellernes overflade, hvorfra enkeltkomponenterne optages ved diffusion. Galdesaltene optages længere nede i tarmen.

I tarmepithelcellerne reforestres monoacylglycerol til triacylglycerol, der er hovedkomponenten i chylomicroner.

Chylomicroner store lipoproteinpartikler, hvis indre består af TAG (og cholesterolester), mens deres amfifile overflade består af phospholipid, frit kolesterol samt særlige proteiner (apolipoproteiner).

Chylomicroner afgives fra tarmen til lymfen, hvorfra de videregives til blodet.

c)

De fedtopløselige vitaminer er A-, D-, E- og K-vitamin.

Vigtigste kilder til A-vitamin er grøntsager (hvis indhold af  $\beta$ -caroten endogent omdannes til retinol) og mælkefedt (som indeholder retinol).

D-vitamin findes specielt meget i de fleste (fede) fisk, men også i kød. D-vitamin er således et typisk animalsk vitamin, men dannes også endogent i huden efter udsættelse for sollys.

E-vitamin findes hovedsagligt i fedtprodukter, f.eks. margarine.

K-vitaminbehovet (findes især i grøntsager) dækkes af mikrobiel syntese i tarmen.

### **21. december 2004 Problemløsningsopgave 3**

a)

$$100 \times 17 + 50 \times 17 + 215 \times 38 = 10.720 \text{ KJ}$$

$$6 \times 17 + 150 \times 38 = 5.802 \text{ KJ}$$

b)

Proteiner hydrolyseres til aminosyrer, hvoraf nogle, de glycogene, kan omdannes til glucose.

Triacylglycerol hydrolyseres til fedtsyrer og glycerol. Glycerol, men ikke fedtsyrer, kan omdannes til glucose.

Processen hvormed glucose kan dannes ud fra ikke-kulhydrater som aminosyrer, glycerol og laktat kaldes gluconeogenese.

c)

På den første fastedag produceres der glucose nok til dækning af både anaerobe vævs og hjernens energibehov.

På den syvende fastedag produceres kun 58 g glucose. Da anaerobe vævs energibehov skal dækkes af glucose, er der kun 18 g tilbage til hjernen. Resten af hjernens energibehov dækkes af ketonstoffer (acetoacetat og  $\beta$ -hydroxybutyrat).

## 30. maj 2005 Essay 1

### a)

Efter et kulhydragtigt måltid stiger blodglucose som resultat af absorption af glucose (og andre kulhydrater) fra tarmen. I forlængelse heraf ses en stigning i insulinniveauet (stigning i insulin/glucagon-ratioen).

I såvel lever som muskel vil insulin stimulere omdannelsen af glucose til glycogen. Dette sker blandt andet ved at insulin fremmer dephosphorylering og dermed aktivering af glycogensynthase.

For ekstrahepatiske væv som muskler og fedtvæv stimulerer insulin glucoseoptaget ved aktivering af glucosetransporteren (GLUT4) i plasmamembranen (translokation af denne fra vesikler til plasmamembranen (Elliott 263)).

I lever er glucosecarriren insulinafhængig, men nettoglucoseoptag fremmes ved øget niveau af det glucosephosphorylerende enzym, glucokinase.

Ved højt glucoseindtag vil ovenstående forhold både føre til glycogenlagring som til at vævene forbrænder glucose frem for fedt, der i stedet lagres.

Da der er grænser for hvor meget glycogen, der kan lagres i lever og muskel, vil eventuelt overskydende glucose kunne omdannes til fedt (de novo lipogenese). Ved denne proces, der især foregår i leveren, vil glucose omsættes glycolytisk til pyruvat, der videreomsættes til acetyl-CoA i mitochondrierne. Acetyl-CoA kan videreomsættes til fedtsyrer, der ender som triacylglycerol i fedtvæv. Enzymet acetyl-CoA carboxylase aktiveres af insulin gennem dephosphorylering.

### b)

Ved kortvarig faste vil blodglucoseniveauet kunne opretholdes ved mobilisering af leverens glycogenreserver. Således vil den faldende insulin/glucagonratio føre til phosphorylering og dermed aktivering af glycogenphosphorylase i lever.

Leverens glycogendepoter rækker ikke til mere end et døgn faste, hvorfor glucoseforsyningen ved længerevarende faste er overtaget af gluconeogenesen, i hvilken glucose produceres ud fra non-kulhydrat forbindelser som aminosyrer, lactat og glycerol. Aminosyrer tilvejebringes ved nedbrydning af kropsprotein, specielt i muskler. Glycerol dannes ved hydrolyse af fedtvævenes triacylglycerol. Lactat dannes af anaerobe væv (f.eks. erythrocytter), men producerer ikke mere glucose end hvad disse væv selv forbruger.

For at undgå for stort tab af kropsprotein nedsættes kroppens glucoseforbrug mest muligt. Muskler og de fleste andre ekstrahepatiske væv går over til fedtforbrænding som energikilde, blandt andet ved hæmmet optag af glucose, da deres glucosecarrier som tidligere nævnt er insulinafhængig.

Hjerne og centralnervesystem, som ikke kan forbrænde fedtsyrer, nedsætter også gradvist glucoseforbruget i takt med at de dækker en stadig større del af deres energibehov med ketonstoffer.

### 30. maj 2005 Problemløsningsopgave 3

#### a)

(1) Isocitrat +  $\text{NAD}^+ \rightarrow \alpha\text{-ketoglutarat} + \text{NADH} + \text{H}^+ + \text{CO}_2$

(2)  $\alpha\text{-ketoglutarat} + \text{NAD}^+ + \text{CoA} \rightarrow \text{succinyl-CoA} + \text{NADH} + \text{H}^+ + \text{CO}_2$  (coenzym: NAD, TPP, FAD og lipoat)

(3)  $\text{Glutamat} + \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \alpha\text{-ketoglutarat} + \text{NADH} + \text{H}^+ + \text{NH}_4^+$

(4)  $\text{Alanin} + \alpha\text{-ketoglutarat} \rightleftharpoons \text{pyruvat} + \text{glutamat}$  (coenzym: pyridoxalphosphat)

#### b)

En essentiel aminosyre kan vi ikke selv syntetisere.

En nonessential aminosyre kan dannes ud fra andre næringsstoffer, f.eks. glucose, og en anden aminosyre.

En glycoly aminosyre kan omdannes til forbindelser, der kan indgå i gluconeogenesisen.

En ketogen aminosyre kan kun omdannes til forbindelser (f.eks. acetyl-CoA), der kan omdannes til ketonstoffer (men ikke til glucose).

Både alanin og glutamat er nonessentielle, da deres ketosyrer (pyruvat og  $\alpha\text{-ketoglutarat}$ ) kan dannes ud fra glucose, hvorefter de transamineres til de to aminosyrer.

Både alanin og glutamat er glycoly, da begge kan omdannes til gluconeogenesis-intermediæren oxaloacetat (pyruvat med enzymet pyruvat carboxylase,  $\alpha\text{-ketoglutarat}$  med reaktioner i citronsyre cyklus).



## 23. juni 2005 Essay 1

### a)

Cholesterol syntetiseres ud fra acetyl-CoA. I to reaktioner kondenseres 3 acetyl-CoA til HMG-CoA. HMG-CoA omdannes derpå til mevalonat under forbrug af 2 NADPH katalyseret af enzymet mevalonat-reductase. Mevalonat videreomsættes til kolesterol gennem mange trin. Omdannelsen af HMG-CoA til mevalonat regnes for det vigtigste regulatoriske trin, idet kolesterol hæmmer syntesen af enzymet (feedback regulering), som desuden reguleres covalent, idet phosphorylering af enzymet hæmmer dette (i Elliott 2. udgave side 131 beskrives tillige et eksempel på regulation af HMG-CoA synthasen).

### b)

Galdesaltene syntetiseres i leveren ud fra kolesterol. Syntesen indebærer blandt andet hydroxyleringer og dannelse af en carboxylgruppe. Galdesaltene udskilles til galden konjugeret med enten glycin eller taurin.

I tarmkanalen vil de amfifile galdesalte medvirke til at emulgere fedtet, idet de øger overfladen af fedtdråberne ved at sønderdele disse i mange små emulsionsdråber. Slutproduktet af fedtfordøjelsen er blandingsmiceller, der ud over galdesalte blandt andet indeholder fedtsyrer, monoacylglycerol og kolesterol. Efter at de øvrige bestanddele er optaget bliver hovedparten af galdesaltene aktivt optaget ( $\text{Na}^+$ -cotransport) og sendt til leveren, hvor de igen bliver konjugeret og udskilt til galden (det enterohepatiske kredsløb). Da dette kredsløb forløber mange gange, bliver galdesaltene i sidste ende udskilt med fæces.

### c)

Der findes fire hovedtyper af lipoproteiner: chylomicroner (CM), VLDL, LDL og HDL. Disse er opbygget af protein og lipid. Apolære lipider som triacylglycerol (TAG) og kolesterol(ester) (CE) findes i centrum af disse, mens amfifile lipider som frit kolesterol og Phospholipider findes på overfladen af disse. Hertil kommer en række særlige apolipoproteiner, der er indlejret i phosphorlipider.

CM er langt de største efterfulgt af VLDL, der igen er efterfulgt af LDL og HDL.

Det relative proteinindhold er størst i HDL efterfulgt af  $\text{LDL} > \text{VLDL} > \text{CM}$ . Samme rækkefølge gælder for densiteten, da protein har højere densitet end lipid.

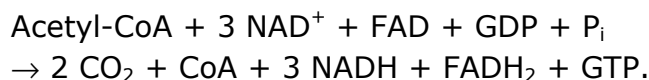
I CM og VLDL er triacylglycerol det dominerende lipid, mens kolesterol(ester) dominerer i LDL og HDL.

Chylomicroner dannes i tarmcellerne af først og fremmest triacylglycerol (dannet ud fra optaget monoacylglycerol og frie fedtsyrer) samt phospholipid, kolesterol og apolipoproteiner. Chylomicroner udskilles til lymfen og går derfra videre ud i blodet. I vævene tømmes CM for triacylglycerol takket være lipoproteinlipasen i kapillærendothelet. Fedtsyrerne optages i vævene mens den TAG-tømte CM-rest optages i leveren ved endocytose.

VLDL dannes i leveren af samme komponenter som CM. Dog har fedtsyredelen af TAG andre kilder (f.eks. fedtsyrer optaget fra plasma, lipoproteinrester eller de-novo syntese). VLDL's omsætning i vævene sker på samme måde som med chylomicroner, og den TAG-tømte VLDL-rest (IDL) kan også optages i leveren. IDL kan også omdannes til LDL, der først og fremmest transporterer kolesterol til vævene.

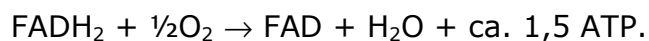
### **23. juni 2005 Problemløsningsopgave 3**

**a)**



**b)**

NADH og FADH<sub>2</sub> omsættes i respirationskæden under O<sub>2</sub>-forbrug og ATP-produktion:



Dette giver sammen med GTP ca. 10 ATP (3x2,5 + 1x1,5 + 1).

**c)**

Alle citronsyrecyklus intermediære kan omdannes til oxaloacetat, der kan omdannes til phosphoenolpyruvat (PEP) af enzymet PEP-carboxykinase og videre til glucose.

Acetyl-CoA kan ikke føre til nettoomdannelse af oxaloacetat, da dens omdannelse til citrat forbruger lige så meget oxaloacetat, som dette citrat kan omdannes til. Omdannelse af acetyl-CoA i citronsyrecyklus fører således kun til CO<sub>2</sub> jævnfør ligningen i spørgsmål 1. besvarelse.

Pyruvatdehydrogenasen er irreversibel.

## 21. december 2005 Essay 1

1.

### Mitochondriel dannelse

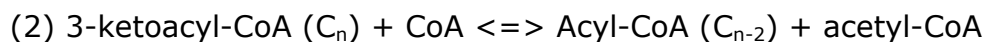
Acetyl dannes i mitochondrierne ad flere veje. De kvantitativt vigtigste er pyruvatoxidation og fedtsyreoxidation. Andre muligheder er ketonstofom-sætning.

a. Pyruvatoxidationen katalyseres af enzymet pyruvat dehydrogenase, der katalyserer reaktionen:

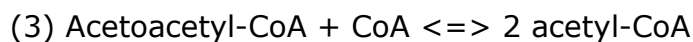


Enzymet er et multienzymkomplex, der blandt andet indeholder de prostetiske grupper: triaminpyrophosphat (TPP), lipoat og FAD.

b. Fedtsyreoxidationen ( $\beta$ -oxidationen) er en trinvis oxidationscyklus, hvor hver cyklus forkorter en fedtacyl-CoA med to C-atomer under dannelse af 1  $\text{FADH}_2$ , 1 NADH samt 1 acetyl-CoA. Frigivelsen af acetyl-CoA sker ved thiolytisk spaltning:



Sidste oxidationscyklus afsluttes med reaktionen:



c. Reaktionen (3) bidrager også med acetyl-CoA fra ketonstoffer.

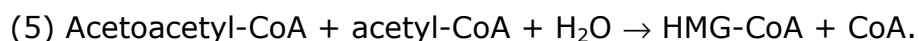
### Mitochondriel videreomsætning

a. I alle aerobe væv kan acetyl-CoA oxideres til  $\text{CO}_2$  i tricarboxylsyrecyklus. Første trin i denne er følgende reaktion katalyseret af citrat synthase:



Udover videreoxidation i TCA-cyklus kan citrat fungere som kilde til cytosolært acetyl-CoA (se spørgsmål b).

b. Alternativt kan acetyl-CoA i leveren omdannes til ketonstoffer. Første irreversible trin i denne omsætningsvej er dannelsen af HMG-CoA katalyseret af enzymet HMG-CoA synthase:



Denne spaltes derefter af enzymet HMG-CoA lyase til acetoacetat og acetyl-CoA, således at der netto forbruges 2 acetylCoA til syntese af ketonstoffet acetoacetat.

2.

### Cytosolær dannelse

a. Den vigtigste kilde til cytosolært acetyl-CoA er enzymet ATP-citratlyase, der katalyserer reaktionen:



Citrat dannes som tidligere beskrevet af mitochondrielt acetyl-CoA (reaktion (4)).

b. (andre kilder kan være acetat, der f.eks. kan stamme fra alkoholomsætning, men herom skriver lærebogen ikke meget).

### **Cytosolær videreomsætning**

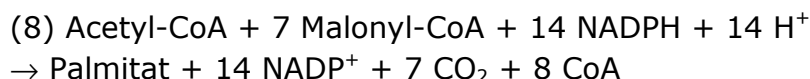
Fedtsyresyntese involverer to vigtige enzymer, hvor acetyl-CoA er substrat:

a. Acetyl-CoA carboxylase katalyserer reaktionen:



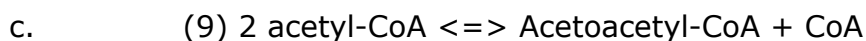
Dette enzym har biotin som prosthetisk gruppe.

b. Fedtsyresynthasen katalyserer følgende overordnede reaktion:



Enzymet har phosphopantethein som prosthetisk gruppe.

Cholesterolsyntesen indledes med to reaktioner hvori acetyl-CoA indgår. Disse er cytosolærudgaver af reaktioner, der også indgår i den mitochondrielle ketogenese:



I cytosol omsættes HMG-CoA videre til kolesterol via en kompleks serie af reaktioner.

## **21. december 2005 Problemløsningsopgave 3**

a)

Glutamat dehydrogenase katalyserer reaktionen:



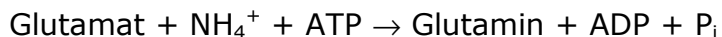
Aminotransferaser katalyserer reaktionen:



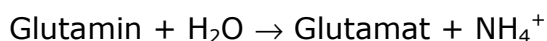
Forskellige aminotransferaser transaminerer forskellige aminosyrer. De har alle pyridoxalphosphat som prosthetisk gruppe.

b)

Glutamin synthetase katalyserer reaktionen:



Glutaminase katalyserer reaktionen:



### 30. maj 2006 Essay 1

a)

Stivelse er en homopolymer af glucose, og omfatter det uforgrenede amylose og det forgrenede amylopectin.

Kulhydratfordøjelsen starter i munden med spytamylase, der spalter  $\alpha$ 1-4-bindinger i stivelse. I tarmen fortsætter fordøjelsen med pancreas-amylasen, der ligeledes spalter  $\alpha$ 1-4-bindinger. Da disse amylaser ikke spalter  $\alpha$ 1-6-bindinger og  $\alpha$ 1-4-bindinger nær forgreningerne og i enderne, bliver deres ultimate produkt maltose, maltotriose og græsedextriner. Sidstnævnte er oligomerer på ca. 5-8 glucoseenheder omkring en  $\alpha$ 1-6-binding.

Den videre nedbrydning til glucose sker med enzymerne maltase og isomaltase i fællesskab, hvor sidstnævnte er i stand til at spalte  $\alpha$ 1-6-bindinger.

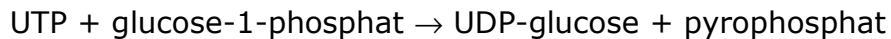
Den derved dannede glucose optages i tarmcellerne ved  $\text{Na}^+$ -glucose symport.

b)

Fra blodet optages glucosen i vævene. Her omdannes den overskydende glucose, især i lever- og muskelvæv, til glucogen. Efter optagelsen i cellerne phosphoryleres glucose katalyseret af hexokinase (i muskel) eller glucokinase (i lever).



Glucose-6-phosphat isomeriseres til glucose-1-phosphat af enzymet phosphoglucomutase, der videreomdannes til UDP-glucose ved følgende proces:



Denne proces er irreversibel når pyrophosphat hydrolyseres i phosphat.

Endelig påsættes glucoseenheden på et voksende glycogenmolekyle ved hjælp af enzymet, glycogensynthase:



Under væksten af glycogenmolekylet sker desuden forgrening af glycogenkæderne ved at et stykke af en uforgrenet kæde flyttes til en 6-OH ved hjælp af et forgreningsenzym.

Glycogensyntesen er under hormonel kontrol.

I lever stimulerer insulin glycogensyntesen ved øgning af aktiviteten af glucokinase og glycogensynthase – sidstnævnte ved enzymdephosphylering. I muskel stimulerer insulin ligeledes glycogensyntesen. Her sker stimulationen ved aktivering af glucosetransport – ved translokation af transportere i intracellulære vesikler til plasmamembranen samt aktivering af glycogensynthasen ved dephosphylering lige som i lever.

c)

I lever har glycogen til formål at opretholde blodglucosekoncentrationen mellem måltiderne og ved op til ca. 24 timers faste. Når tarmen ikke længere forsyner blodet

med glucose, vil insulin/glucagon-ratioen falde, og dette vil bevirke aktivering af glycogenolysen ved aktivering af glycogenphosphorylase ved enzymphosphorylering.

(Denne phosphorylering er katalyseret af phosphorylasekinase, der igen aktiveres af høj cytosolært calcium og/eller covalent med cAMP-stimuleret phosphorylering).

I muskler tjener glycogenet til effektivt og hurtigt energilager for arbejde. Specielt ved anaerobt arbejde er glycogen en effektiv energikilde, da en glycogenenhed fra glycogen kan give 3 ATP ved anaerobt arbejde, hvor fri glucose kun kan give 2 ATP.

I muskler stimuleres glycogenmobiliseringen også af cAMP og  $\text{Ca}^{2+}$  samtidig er et signal muskelkontraktion. Også AMP kan stimulere glycogenphosphorylase i muskler.

### 30. maj 2006 Problemløsningsopgave 3

Acyl-CoA (cyt) + carnitin (cyt)  $\xrightarrow{\text{(carnitin acyltransferase 1)}}$   
Acyl-carnitin (cyt) + CoA (cyt).

Acyl-Carnitin (cyt)  $\rightarrow$  Acyl-carnitin (mit).

Acyl-carnitin (mit) + CoA (mit)  $\xrightarrow{\text{(carnitin acyltransferase 1)}}$   
Acyl-CoA (mit) + carnitin (mit).

Optagelsen af fedtacylgrupper i mitochondrierne er udgangspunkt for den mitochondrielle fedtsyreoxidation ( $\beta$ -oxidationen).

Acetyl-CoA (mit) + oxaloacetat (mit) +  $\text{H}_2\text{O}$   $\xrightarrow{\text{(citrat synthase)}}$   
Citrat (mit) + CoA (mit).

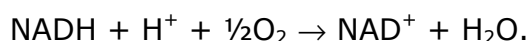
Citrat (mit)  $\rightarrow$  Citrat (cyt).

Citrat (cyt) + oxaloacetat (cyt) + ATP (cyt)  $\xrightarrow{\text{(ATP-citratlyase)}}$   
Acetyl-CoA (cyt) + oxaloacetat (cyt) + ADP (cyt) +  $\text{P}_i$  (cyt).

Cytosolært acetyl-CoA er i leveren udgangsstof for fedtsyre- og cholesterolsyntesen.

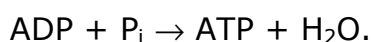
Respirationskæden foregår i mitochondriernes indermembran, hvor den sørger for aerob oxidation af reducerede coenzym koblet til ATP-dannelse (oxidativ phosphorylering).

Oxidation og phosphorylering er to koblede reaktioner. For oxidation af NADH er den oxidative proces:



Processen sker under elektrogen translocation af (ca. 10)  $\text{H}^+$  fra matrix til intermembranrummet/cytosol.

Phosphoryleringsreaktionen er:



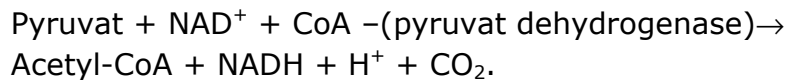
Denne proces er i alt koblet til translocation af ( $4 \text{ H}^+$ ) fra intermembranrummet/cytosol til matrix. ( $3 \text{ H}^+$  til  $\text{F}_0\text{F}_1$ -ATP'asen –  $1 \text{ H}^+$  til elektrogen nettotransport af ATP, ADP og  $\text{P}_i$  over intermembranen).

Således dannes ca.  $2\frac{1}{2}$  ATP ved aerob oxidation af 1 NADH.

## 22. juni 2006 Essay 1

a)

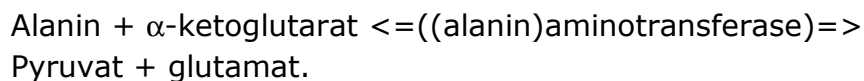
Thiamins coenzym hedder thiamin-pyrophosphat (TPP) og en coenzym for oxidativ decarboxylering af  $\alpha$ -ketosyrer som pyruvat og  $\alpha$ -ketoglutarat:



Riboflavin indgår i coenzymerne FMN og FAD (flavin mono-/di-nucleotid). FAD indgår i førnævnte pyruvatdehydrogenasereaktion.

Niacin indgår i coenzymerne NAD og NADP. NAD indgår også i førnævnte reaktion.

Pyridoxin indgår i coenzymet pyridoxalphosphat (PLP). Dette coenzym indgår i transamineringsreaktioner. F.eks.



b)

TPP, FAD og PLP er prostetiske grupper, hvis betydning for reaktionerne ikke ses af reaktionsligningerne. NAD er et substratcoenzym, som ændres under reaktionen ( $\text{NAD}^+$  til  $\text{NADH}$ ).

Glycolyseemzymerne har ingen prostetiske grupper, men NAD indgår, idet omdannelsen af glucose til 2 pyruvat danner 2  $\text{NADH}$ .

Pyruvatoxidation er gennemgået under spørgsmål a). Her er både TPP, FAD og NAD involveret.

Fedtsyreoxidation involverer både FAD og NAD.

Citronsyrecyklus involverer både NAD og FAD (da den danner 3  $\text{NADH}$  og 1  $\text{FADH}_2$ ). Da cyklen desuden har en  $\alpha$ -ketosyre-dehydrogenase, er TPP også vigtig her.

I den overordnede aminosyreomsætning er transaminaser centrale, og dermed pyridoxalphosphat.

c)

Coenzymvitamerne fås typisk fra basallevnedsmidler som kornprodukter, mælkeprodukter og kød.

Data fra "Danskernes kortvaner, LST 1995":

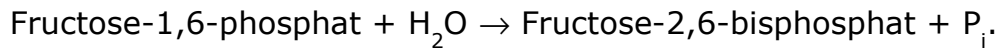
	Thiamin ( $B_1$ )	Riboflavin ( $B_2$ )	Niacin	Pyridoxin ( $B_6$ )
Kornprodukter	34	13	11	17
Mælk, ost	15	42	19	15
Kød og fisk	31	17	32	25
Frugt og grønt	15	9	12	30



## 22. juni 2006 Problemløsningsopgave 3

Det bifunktionelle enzym phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase katalyserer både irreversibel phosphorylering af fructose-6-phosphat til fructose-2,6-bisphosphat og irreversibel dephosphorylering af fructose-2,6-bisphosphat til fructose-6-phosphat.

a)



b)

Phosphofructokinase:



c)

Insulin øger niveauet af fructose-2,6-bisphosphat og stimulerer dermed glycolysen.

Glucagon mindsker niveauet af fructose-2,6-bisphosphat og hæmmer dermed glycolysen.

Glucagon stimulerer phosphorylering af det bifunktionelle enzym, hvorved F26BP hydrolyse stimuleres og F26BP syntese hæmmes. Insulin gør det modsatte ved dephosphorylering af det bifunktionelle enzym.