

# **KOLHYDRATER**

## **Tentafrågor per tema**

## Om dokumentet

Det är frågor tagna från "Tentafrågor DFM1: Kolhydratmetabolismen". Jag har lyft ut vad frågan frågar efter, och skippat ev. introtext & bakgrund (ibland är den fullständiga frågan med under svaret, annars rekommenderar jag att söka efter det i tentafråge-dokumentet).  
Står det t.ex. (s + p + e) så ska substrat, produkter, enzymer anges.  
Står det t.ex. (s + p + e + coe) så ska substrat, produkter, enzymer & coenzymer anges.

## Figurer i CHF, 4:e som refereras till (ej helt fullständig)

6.8: organisation & uppbyggnad ETC. Hänvisas till i 3 tentasvar.

6.13: protongradienten ETC. Hänvisas till i 3 tentasvar.

8.7 + 8.8 samt 17.8: signaltransduktionsvägar noradrenalin & acetylkolin nämns

## Översiktsfrågor

Redogör för de reaktioner där det bildas CO<sub>2</sub> när glukos fullständigt bryts ner.

S+p+e+coe.

I pyruvatdehydrogenaskomplexet (PDH) genereras första molekylen CO<sub>2</sub> (se nedan)

I citronsyracykeln genereras ytterligare 2 CO<sub>2</sub> i två oxidativa dekarboxyleringssteg (se nedan) som katalyseras av *isocitratDH* respektive *a-ketoglutaratDH*

1. Pyruvat + CoA + NAD<sup>+</sup> → acetylCoA + NADH + H<sup>+</sup> + CO<sub>2</sub>
2. Isocitrat + NAD<sup>+</sup> → a-ketoglutarat + NADH + H<sup>+</sup> + CO<sub>2</sub>
3. A-ketoglutarat + NAD<sup>+</sup> + CoA → succinyl-CoA + NADH + H<sup>+</sup> + CO<sub>2</sub>

Fullständig fråga: (3p) Vid fullständig metabolism av glukos till H<sub>2</sub>O bildas det koldioxid i flera reaktioner. Redogör för de reaktioner där det bildas CO<sub>2</sub>. Samtliga substrat, produkter, enzymer och coenzymer (som kan omvandla energi) skall anges i dessa reaktioner.

---

**Starta från  $\alpha$ -ketoglutarat och redogör för bildningen av glukos via glukoneogenesen. Alla reaktionssteg med substrat + produkt. Enzymer för huvudreglerande steg. Coenzym ska anges, samt om ATP/GTP bildas. Med utgång i redoxstatus på de bildade coenzymerna och turnover av energiäkvivalenterna (ATP/GTP) ge en motiverad förklaring till om det åtgår eller frigörs energi vid bildningen av glukos från  $\alpha$ -ketoglutarat.**

$\alpha$ -ketoglutarat + CoA + NAD<sup>+</sup> → succinyl CoA + CO<sub>2</sub> + NADH + H<sup>+</sup>  
enzym:  $\alpha$ -ketoglutaratDHkomplexet

succinyl CoA + GDP + Pi → succinat + GTP + CoA

succinat + FAD → fumarat + FADH<sub>2</sub>

fumarat → malat  
uttransport från mitokondrien till cytosolen

malat + NAD<sup>+</sup> → oxaloacetat + NADH + H<sup>+</sup>

oxaloacetat + GTP → fosfoenolpyruvat (PEP) + GDP + Pi + CO<sub>2</sub>  
enzym: PEP-karboxykinas

PEP → 2-fosfoglycerat → 3-fosfoglycerat

3-fosfoglycerat + ATP → 1,3-bisfosfoglycerat (1,3-BPG) + ADP

1,3-BPG + NADH + H<sup>+</sup> → glyceraldehyd-3-fosfat + NAD<sup>+</sup>

glyceraldehyd-3-fosfat → dihydroxyacetonfosfat (DHAP)

[fram till detta steg åtgår det 2  $\alpha$ -ketoglutarat för att göra en molekyl glukos]

glyceraldehyd-3-fosfat + DHAP → fruktos-1,6-bisfosfat

fruktos-1,6-bisfosfat → fruktos-6-fosfat + Pi  
enzym: fruktos-1,6-bisfosfatas

fruktos-6-fosfat → glukos-6-fosfat  
glukos-6-fosfat → glukos + Pi  
enzym: glukos-6-fosfatas

Nettomässigt bildas det flera reducerade coenzymmer än det åtgår: 1FADH<sub>2</sub> + 1NADH per molekyl  $\alpha$ -ketoglutarat, som motsvarar ca 5ATP ekvivalenter.

*Fullständig fråga: (6p) Som inledningsvis nämnts stimulerar kortisol proteolysen och även glukoneogenesen genom att vissa enzymer i den senare processen uppregleras. I levern omvandlas många av de aminosyror som frisätts vid muskelnedbrytning till pyruvat eller -ketoglutarat. Med utgångspunkt från den senare intermediären i citronsyracykeln (-ketoglutarat), redogör för bildningen av glukos. Samtliga reaktionssteg skall beskrivas med angivande av substrat- och produktnamn. För de huvudreglerande stegen skall även enzymnamnen anges. I reaktionerna skall också eventuella coenzymmer anges samt om det åtgår eller bildas energiäkvivalenter i form av ATP/GTP. Med utgångspunkt från redoxstatus på de bildade coenzymerna och*

turnover av energiekvivalenterna ge en motiverad förklaring till om det åtgår energi eller frigörs energi vid bildningen av glukos från -ketoglutarat.

## Glykolysen inkl. anaerob resp.

**Redogör för omvandlingen fruktos-6-fosfat → fruktos-1,6-bisfosfat och vice versa, enzymernas namn och hur de regleras.**

Fruktos-6-fosfat → fruktos-1,6-bisfosfat

Enzym: fosfofruktokinas1.

Stimuleras av: fruktos-2,6-bisfosfat, AMP och insulin

Hämmas av: citrat, ATP, vätejoner och glukagon.

Fruktos-1,6-bisfosfat → fruktos-6-fosfat

Enzym: fruktos-1,6-bisfosfat

Stimuleras av: citrat och glukagon

Hämmas av: fruktos-2,6-bisfosfat, AMP och insulin

*Fullständig fråga: (2p) Den normala kroppstemperaturen upprätthålls framförallt genom den värme som frigörs vid olika reaktioner. Man har spekulerat i att det finns vissa reaktioner som spelar en speciellt viktig roll för värmeproduktionen (reaktionerna fungerar som små värmepumpar). En sådan reaktion är omvandlingen av fruktos-6-fosfat till fruktos-1,6-bisfosfat och vice versa. Vad heter enzymerna som katalyserar dessa reaktioner och hur regleras deras aktivitet (det vill säga frågan gäller både bildning och nedbrytning av fruktos-1,6-bisfosfat).*

---

**Det sista reglerade enzymsteget i glykolysen + första enzymsteget i HMP-shuntens, med s + p + e. Och hur kan två så olika biokemiska reaktioner ge samma patofysiologiska konsekvens i de röda blodkropparna (hemolytisk anemi?)**

$PEP + ADP \rightarrow \text{pyruvat} + ADP$

Enzym: pyruvatkinas

$\text{Glukos-6-fosfat} + NADP^+ (+H_2O) \rightarrow \text{fosfoglukonat} + NADPH + H^+$

Enzym: glukos-6-fosfatdehydrogenas

NADPH som bildas i den senare reaktionen behövs som coenzym för glutationreduktas, som behövs för att reducera den oxiderade formen av glutation som bildats då den röda blodkroppen utsätts för oxidativ stress – brist på NADPH leder till hemolys. Minskad aktivitet hos pyruvatkinas leder till minskad substratfosforylering och därmed energibrist och i slutändan till hemolys.

*Fullständig fråga: (3p) Mutationer i det sista reglerade enzymsteget i glykolysen respektive i det första enzymsteget i HMP-shuntens är exempel på sådana förändringar, som på olika sätt kan ge upphov till hemolytisk anemi. Redogör med angivande av samtliga substrat, produkter, enzym och enzymnamn för de två biokemiska reaktionerna som åsyftas. Förklara också hur två så olika biokemiska reaktioner på olika sätt kan ge samma patofysiologiska konsekvens i de röda blodkropparna. [Ledtråd: Den röda blodkroppen saknar mitokondrier och cellkärna].*

**Glukos fullständig metabolisering anaerobt. Endast reaktionssteg som kostar energi i form av nukleotider och/eller reducerade coenzymer, eller där sådana energiformer bildas, ska beskrivas. För dessa reaktioner: s + p + e + ev. coe. Ange också mängd ATP vid anaerob vs aeroba förhållanden för 1 glukosmolekyl.**

Glukos + ATP → Glukos-6-fosfat + ADP *Glukokinas/hexokinas*

Fruktos-6-P + ATP → fruktos-1,6-bisfosfat + ADP *Fosfofruktokinas I*

Glyceraldehyd-3-P + Pi + NAD<sup>+</sup> → 1,3-BPG + NADH + H<sup>+</sup> *glyceraldehyd-fosfatDH*

1,3-BPG + ADP → 3-fosfoglycerat + ATP *Fosfoglyceratkinas*

Fosfoenolpyruvat (PEP) + ADP → pyruvat + ATP *Pyruvatkinas*

Pyruvat + NADH + H<sup>+</sup> → laktat + NAD *Laktatdehydrogenas*

2 ATP vs. 36/38 ATP anearobt vs aerobt.

*Fullständig fråga: (4p) Redogör för hur glukos fullständigt metaboliseras under anaeroba betingelser för att skapa energi hos cancercellerna. Endast de reaktionssteg som kostar energi i form av nukleotider och/eller reducerade coenzymer, eller där sådana energiformer bildas, skall beskrivas. För dessa reaktioner skall samtliga substrat och produkter enzymnamn samt eventuella coenzymer anges. Ange också hur mycket ATP som bildas under anaeroba betingelser gentemot aeroba betingelser vid fullständig förbränning av en molekyl glukos?*

---

# Glykogen

Med utgångspunkt från den nyckelintermediär i glykolysen, som också kan ingå i HMP-shunt, redogör för glykogenbildning i levern vid uttömda depåer. Ange s + p. Beskriv också hur det huvudreglerade enzymet i processen regleras hormonellt och allosteriskt, samt ange namn eller princip för övriga enzymer i processen. Redogör också för glykogens struktur med ord och enkel skiss. 4p.

Glukos-6-fosfat  $\rightarrow$  glukos-1-fosfat + UTP  $\rightarrow$  PPi + UDP-glukos,  
Glykogenin korsvis autoglykolysering till ca 8-11 glukosresters längd  
Sen adderar *glykogensyntas* successivt glukosrester samtidigt som UDP avspjälkas.

Efter ett tag kommer "debranching enzyme" att klyva en  $\alpha(1-4)$ -bindning i den växande kedjan och flytta en oligosackarid i riktning mot glykogenin  
SAMTIDIGT som den skapar ett greningsställe med en  $\alpha(1-6)$ -bindning.

Processen upprepas nu ett flertal gånger och *glykogensyntas* adderar nu glukosenheter genom att skapa nya  $\alpha(1-4)$ -bindningar i många riktningar (ca ett greningsställe var 8e glukosenhet).

*Glykogensyntas* aktiveras hormonellt av insulin genom defosforylering medierad av ett *proteinfosfat* (?) (PP1).

*Glykogensyntas* inhiberas hormonellt av glukagon och adrenalin genom fosforylering medierad via PKA.

*Glykogensyntas* aktiveras genom "feed-forward"-stimulering medierad av glukos-6-fosfat (glukos kan också godkännas).

*Fullständig fråga: (4p) Med utgångspunkt från den nyckelintermediär i glykolysen, som också kan gå in i HMP-shunt, redogör för glykogenbildning i levern vid uttömda depåer. Ange samtliga substrat och produkter med namn i biosyntesen. Beskriv också hur det huvudreglerade enzymet i processen regleras hormonellt och allosteriskt av olika faktorer samt ange namn eller princip för övriga enzymer i processen. Redogör också för glykogens struktur med ord och enkel skiss.*

---

# TCA

De två reaktionerna i TCA där kolen i acetylCoA elimineras (s+p+e+coe) och vad hämmar dessa steg

Isocitrat + NAD<sup>+</sup>  $\rightarrow$   $\alpha$ -ketoglutarat + CO<sub>2</sub> + NADH + H<sup>+</sup>  
Enzym: isocitrat DH  
Hämmas av: ATP och NADH

$\alpha$ -ketoglutarat + NAD<sup>+</sup> + CoA  $\rightarrow$  succinylCoA + CO<sub>2</sub> + NADH + H<sup>+</sup>  
Enzym:  $\alpha$ -ketoglutarat DH complex (kräver TPP, liponsyra, FAD)  
Hämmas av: ATP och NADH

*Fullständig fråga: (3p) AcetylCoA är en nyckelintermediär i metabolismen, som bland annat metaboliseras i citronsyracykeln (TCA-cykeln). Redogör för de två reaktionerna i TCAcykeln där kolen i acetylCoA elimineras med angivande av samtliga substrat, produkter, enzymnamn och coenzymer. Beskriv också hur dessa två enzymsteg hämmas.*

---

# Andningskedjan

Beskriv dess uppbyggnad, lokalisation samt hur ATP bildas genom oxidativ fosforylering.

4 komplex

1, 3, 4 transporterar protoner ut till intermembranösa rummet när...

...elektroner från NADH (substrat för komplex 1) resp. FADH<sub>2</sub> (substrat för komplex 2) passerar genom ECT.

Två mobila carriers (coenzym Q och cytokrom C) sköter elektrontransporten till komplex 3 resp. komplex 4.

I komplex 4 reduceras en ½ O<sub>2</sub> till H<sub>2</sub>O.

Återflödet av 4 H-joner från det intermembranösa rummet till mitokondriematrix via ATPsyntas (komplex 5) genererar ca en moleky ATP från ADP + Pi.

En antiport ombesörjer intransporten av ADP till mitokondriematrix och uttransporten av ATP till intermembranösa rummet (fosfatjoner transporteras in i matrix genom antiport)

*Fullständig fråga: (4p) Med utgångspunkt från de två produkter som bildas cytosolärt vid hydrolys av ATP, redogör för hur dessa två produkter kan återbildas till ATP genom oxidativ fosforylering. Tips: redogörelsen skall bland annat innehålla en beskrivning av andningskedjans uppbyggnad, lokalisation, samt hur ATP bildas genom oxidativ fosforylering.*

---

**Beskriv principen i oxidativ fosforylering.**

Genom den oxidativa fosforyleringen bildas den största mängden ATP i kroppen.

Detta sker genom ATP-syntas som är en jonkanal i det inre mitokondriemembranet.

Energin kommer från elektrontransportkedjan som pumpar ut H<sup>+</sup> från mitokondriematrix till mellanrummet mellan de två mitokondriemembranen.

På detta sätt bildas det en pH-gradient över det inre mitokondriemembranet, som frikopplas då jonkanalen i ATP-syntaset öppnas och protonerna rusar tillbaka till mitokondriematrix.

På detta sätt fås energi som gör att ATP kan bildas från ADP.

*Fullständig fråga: (2p) Kroppens vanligaste energimoleky ATP kan genereras enligt två principer beroende på metabola omständigheter och celltyp substratfosforylering och oxidativ fosforylering. Beskriv principen för oxidativ fosforylering, som förekommer i de allra flesta celler i kroppen.*

---

**(6p) Redogör för hur andningskedjan fungerar, dess uppbyggnad och organisation. Redogör också (s + p + coe) för de reaktionssteg i glycerol-fosfat-skytteln, B-oxidationen och citronsyracykeln som "direkt" kopplar till andningskedjan på olika ställen. OBS! Beskriv ej hela processerna för dessa tre processer utan enbart de steg som kopplar till andningskedjan.**

Andningskedjan består av 4 komplex samt ett 5e komplex ATPsyntas, samt två mobila carriers coenzym Q och cytokrom C. Komplex I och III och IV pumpar vätejoner/protoner till det intermembranösa rummet och bygger därmed upp en proton- och laddningsgradient över det inre mitokondriemembranet (hög protonkoncentration på utsidan av detta membran). När protoner strömmar in genom ATP-syntas, vars jonkanal öppnas, utjämnas den elektrokemiska gradienten (protongradienten) och ATP bildas i mitokondriens matrix. I komplex II sker ingen uttransport av vätejoner.

Komplex I samt komplex II (TCA-skytteln inkoppling), glycerol-3-fosfatskytteln samt B-oxidationens första steg kopplar alla direkt till coenzym Q via olika FAD/FADH<sub>2</sub>-beroende enzymer.

CoenzymQ överför elektroner och protoner till komplex III. Mellan komplex III och IV finns sedan den andra "mobila carriern" cytokrom c.

Mitokondriellt glycerol-3-fosfat omvandlas i det inre mitokondriemembranet till DHAP m.h.a. *glycerol-3-fosfat-dehydrogenas* och samtidig omvandling av FAD → FADH<sub>2</sub> som direkt lämnar över sina elektroner och protoner till coenzym Q.

På motsvarande sätt lämnar *succinatdehydrogenas* (komplex II), som katalyserar reaktionen succinat → fumarat, över sina elektroner från FADH<sub>2</sub> till coenzym Q.

Via en liten längre, indirekt koppling, så lämnas också elektronerna från FADH<sub>2</sub> i B-oxidationens första steg (fettacylCoA → enoylCoA), som katalyseras av acylCoAdehydrogenas, över till coenzym Q.

---

**23 (4p) Redogör i detalj med ord och en skiss för det molekylära underlaget till oxidativ fosforylering genom att beskriva andningskedjans uppbyggnad och organisation samt genom att beskriv hur energi i form av ATP kan skapas från NADH respektive FADH<sub>2</sub> i dessa processer. Beskriv också på vilket sätt dessa processer skiljer sig från dem i vit fettväv och därmed kan användas för att generera värme i brun fettväv.**

Fem komplex, två mobila "carriers" (coenzym Q) mellan komplex I/II och III, samt cytokrom C mellan komplex III och IV.

Komplexen innehåller redoxpar, hemkomplex och FeS-komplex, som på ett organiserat sätt stegvis har högre affinitet för elektroner som levereras av de reducerande coenzymerna (NADH-till komplex I; FADH<sub>2</sub> till komplex 2).

I komplex IV reduceras ½ O<sub>2</sub> till H<sub>2</sub>O.

I komplexen I, III och IV medför elektronöverföringen att 4,4 resp. 2 protoner pumpas ut till det intermembranösa rummet.

Detta skapar en pH- och laddningsgradient över det inre mitokondriemembranet.

När sedan vätejonerna strömmar tillbaka genom komplex V (ATP-syntaset) bildas ca en molekyl ATP per fyra vätejoner.

Eftersom komplex II inte pumpar några vätejoner så blir energibildningen mindre (ca 1 ATP) för FADH<sub>2</sub> gentemot NADH (2 resp. 3 ATP bildas enligt CHF, 1,5 resp. 2,5 bildas enligt Berg et al).

I brunt fett finns också UCP1 ("uncoupling protein"), som tillåter att vätejonerna strömmar tillbaka över inre mitokondriemembranet utan att passera ATP-syntaset med följd att mindre ATP utvinns/reducerat coenzym och stället bildas det värme.

---



# Insulin

Beskriv hur olika enzym i olika metabola vägar påverkas av minskat/inget insulin (glykolysen, glukoneogenesen, glykogenes, glykogenolys, lipogenes, lipolys). För varje metabol väg, ange målenzym som regleras av insulin (och dess s+p+) - (detta görs inte här).

Aktiviteten hos enzymer i:

*Glykolysen och glykogenesen reduceras*

e.g. hexokinas, FFK1, FFK2 och pyruvatkinas resp. glykogensyntas

*Lipogenesen reduceras*

e.g. citratlyas, acetylCoA carboxylas, fettsyrsyntas samt i kolesterolbiosyntesen HMGCoA-reduktas och i HMP-shuntens glukos-6-fosfatDH

*Glukoneogenesen och glykogenolysen ökar*

e.g. PEP-karboxykinas, fruktos-1,6-bisfosfatas och glukos-6-fosfatas resp. glykogenfosforylas och glykogensyntaskinas

*Lipolysen ökar*

e.g. hormonkänsligt lipas, CAT1 i karnitinskytteln, acylCoA-DH i B(?) -oxidationen, HMGCoAsyntas i ketonkroppsbildningen.

## **Insulins signaltransduktionsmekanism (från receptorprotein till olika generella målproteiner)**

Insulin binder till dimera tyrosin-kinasreceptor

Korsvis autofosforylering

Fosforylering av IRS1, som fungerar som adapterprotein

Vissa proteiner som binder till IRS1, initierar av signaltransduktionskaskad

→ genaktivering + ökad produktion av olika målenzymer

Andra proteiner som PI-3-kinas (PI-3K) aktiverar en snabb transduktionsväg:

PI-3K katalyserar fosforyleringen av membranbundet PIP2 till PIP3

PIP3 känns igen av Akt (PKB), som i fosforylerad form aktiverar olika vägar:

- Aktivering av Akt → rekrytering av GLUT4 (i skelettmuskulatur & fettväv)

- fosforylering av GSK i hepatocyter

- och/eller fosforylering av olika andra målproteiner som på olika sätt leder till aktivering av olika fosfataser i många olika celler och vävnader

## **Hur vanligt glukosupptag styrs "direkt" av insulin i vissa specifika vävnader, och hur insulin även "indirekt" kan öka/påskynda glukosupptaget i b.l.a. levern.**

Insulin stimulerar rekryteringen av GLUT4 till cellytan i fettväv, muskulatur + hjärta

Insulins signaltransduktion leder dessutom till att olika fosfataser aktiveras, som i sin tur defosforylerar och aktiverar flera olika enzymer som deltar i intermediärmetabolismen.

Insulin ökar också transkriptionen av olika gener. Eftersom glukosupptaget i levern sker m.h.a. högkapacitetstransportörer (GLUT2) kommer flödet och upptaget även i levern påverkas genom att enzymsaktiviteten i t.ex. glykolysen, glykogenesen, HMP-shuntens och fettsyrsyntesen ökar.

### **Redogör för den signaltransduktionsmekanism genom vilken insulin verkar (från receptorproteinets struktur till snabb påverkan på valfritt enzym i glykogenomsättningen).**

Dimeriserad tyrosinkinasreceptor, autofosforylering, som leder till att receptorn fosforylerar IRS1. IRS1 känns igen av PI-3K, som då allosteriskt aktiveras och fosforylerar PIP2 till PIP3.

PIP3 känns igen av PKB som leder fram till aktivering av ett fosfatase som defosforylerar t.ex. *glykogensyntas*.

### **Redogör för insulins signaltransduktionsmekanism från receptorprotein till målprotein i muskelns glykogensyntes.**

Receptorn är uppbyggd av två subenheter (vardera består av 2 domäner sammanhållna med en disulfidbrygga), sammanfogade med en disulfidbrygga.

Inbinding av insulin till en  $\alpha$ -domän leder till strukturförändring i den intracellulära domänen. Och korsvis autofosforylering av Tyr-rester i domänerna.

Hela receptorligandkomplexet fungerar nu som ett kinas och kan fosforylera ett "dockningsprotein" IRS (insulin-receptor-substrat), som känns igen av olika andra proteiner, t.ex. PI-3K.

PI-3K kan fosforylera PIP2 till PIP3,

som i sin tur känns igen av PKB (Akt) som i aktiverad form (PKB-P) kan katalysera olika reaktioner såsom fosforylering GSK, rekrytering av GLUT4 från en intracellulär vesikelpool (i skelettmuskulatur, fettväv och hjärta).

Aktivt PKB kan via flera steg aktivera olika fosfataser som defosforylerar t.ex. *glykogensyntas*.

## **Andra hormoner/signalsubstanser**

### **Redogör kortfattat signaltransduktionsvägen för noradrenalin och acetylkinolin.**

Gemensamt: 7-TM-receptor, G-protein. GÅ TILLBAKA. S.6

### **Glukagons signaltransduktion, från receptorproteinets uppbyggnad fram t.o.m. aktivering av första intracellulära cytoplasmiskt lokaliserade målenzymet.**

7-TM-receptor

Trimert G-protein där G binder GDP

Utbyte av GDP mot GTP

Dissociation av G-GTP som binder till och aktiverar enzymet adenylatcyklas

Adenylatcyklas katalyserar omvandling av ATP till cAMP + P<sub>i</sub>

cAMP binder till regulatoriska subenheter på det tetramera enzymet PKA (två regulatoriska subenheter och två katalytiska).

Inbindingen av cAMP till de regulatoriska subenheterna leder till strukturförändring och dissociation av de katalytiska subenheterna som därmed aktiveras, och kan fosforylera olika målenzymer.

# NAD<sup>+</sup>, NADP<sup>+</sup> & FAD

## Tre olika FAD-beroende överföringar av e<sup>-</sup> till coenzym Q i ECT (s+p+e+coe)

Succinat + FAD → fumarat + FADH <sub>2</sub>	enzym: succinatDH
AcylCoA + FAD → enoylCoA + FADH <sub>2</sub>	enzym: acylCoADH
Glycerol-3-fosfat + FAD → DHAP + FADH <sub>2</sub>	enzym: glycerofosfatDH bundet till mitokondrie- membranet

## Varför utvinns mindre energi ur FADH<sub>2</sub> än NADH

Elektronerna passerar bara genom två av andningskedjans komplex som bidrar till att pumpa vätejoner till det intermembranösa rummet.

## NADPH – redogör med p + s + e + coe för valfri reaktion där detta coenzym bildas

- 1) glukos-6-fosfat + NADP<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O → 6-fosfoglukonat + NADPH + H<sup>+</sup>  
enzym: glukos-6-fosfatDH
- 2) 6-fosfoglukonat + NADP<sup>+</sup> → ribulos-5-fosfat + NADPH + H<sup>+</sup> + CO<sub>2</sub>  
enzym: 6-fosfoglukonatDH
- 3) malat + NADP<sup>+</sup> → pyruvat + CO<sub>2</sub> + NADPH + H<sup>+</sup>  
enzym: "malic enzyme" eller cytosolärt-NADP<sup>+</sup>-beroende malatDH)

## Hur NADH förs in i mitokondrien efter alkoholmetabolismen i levercytosolen, för att ett maximalt energiutbyte ska se!

För att maximalt energiutbyte ska erhållas skall energiöverskottet i NADH flyttas m.h.a. malat-aspartatcytteln:  
MER INFO BEHÖVS

# Enzymer

## Pyruvatkinas: substrat, produkter + reglering

PEP + ADP → pyruvat + ATP  
Stimuleras av: fruktos-1,6-bisfosfat och insulin.  
Hämmas av ATP, alanin, glukagon

# Andra monosackarider & övrigt

**Glukos → galaktos, alla reaktionssteg + nyckelenzym. + hur är sockrena olika.**

Glukos → glukos-6-fosfat → glukos-1-P → UDP-glukos → UDP-galaktos  
Enzym i sista steget: UDP-hexos-4-epimeras

**Uppbyggnaden för laktos med ingående monosackarider och bindningstyper.**

D-galaktos och D-glukos, bundet med B(1—4)- glykosidbindning.

**Hur bilda laktos från glukos. S + p + e. Note to self: laktos = disackarid.**

En laktosintolerant mamma kan bilda laktos även om hon undviker dietärt intag av galaktos (den huvudsakliga källan för galaktos är laktos) genom att om hon är frisk utnyttjar sitt

*UDP-4-galakto-glykosyl-epimeras*

Som omvandlar UDP-glukos till UDP-galaktos.

Glukos → Glukos-6-fosfat

*hexokinas/glukokinas*

Glukos-6-fosfat → glukos-1-fosfat

*fosfoglukomutas*

Glukos-1-fosfat + UTP → UDP-glukos + UDP

*UDP-glukospyrofosforylas*

UDP-glukos → UDP-galaktos

*galakto-glykosyl epimeras*

[UDP-galaktos + glukos → laktos + UDP

*UDP-galaktos; glukos-galaktosyltransferas) ?*

**Bildningen av fruktos från glukos, ange s+p+e**

Glukos → sorbitol

Enzym: aldoseduktas

Sorbitol → fruktos

Enzym: SorbitolDH

**Bildningen av sorbitol och dess fortsatta metabolism i de flesta celltyper i kroppen**

Glukos + NADPH + H<sup>+</sup> → sorbitol + NADPH<sup>+</sup>

Enzym: aldoseduktas

Sorbitol + NAD<sup>+</sup> → fruktos + NADH + H<sup>+</sup>

Enzym: sorbitolDH (SDH)

Oxidativ stress och/eller osmotiska effekter av sorbitol i de vävnader som saknar SDH uppvisar ofta s.k. senefekter i samband med diabetes.

**Redogör för hur glukos kan omvandlas till fruktos och den fortsatta metabolismen av fruktos till två triosor i glykolysen, som sedan i glykolysen kan metaboliseras vidare. S + p + e + coe.**

Glukos + NADPH + H<sup>+</sup> → sorbitol + NADP<sup>+</sup>

Enzym: *aldoseduktas*

Sorbitol + NAD<sup>+</sup> → fruktos + NADH + H<sup>+</sup>

Enzym: *sorbitolDH*

Fruktos + ATP → fruktos-1-fosfat + ADP + Pi

Enzym: *Fruktokinas*

Fruktos-1-fosfat → DHAP + glyceraldehyd

Enzym: *Aldolas B*

Glyceraldehyd + ATP → glyceraldehyd-3-fosfat

Enzym: *trioskinas / glyceraldehydfosfat-kinas*

**5p Beskriv hur fruktos → ATP: s+p+coe för de metabola steg där det åtgår eller avges energi i form av trifosfatnukleotider eller reducerade coenzym, samt hur dessa reducerade coenzym i mitokondrien blir ATP. Plus energiutbytet (ekvivalenter ATP/molekyl fruktos) vid fullständig aerob metabolism av fruktos till CO<sub>2</sub> och H<sub>2</sub>O.**

Fruktos + ATP → Fruktos-1-fosfat → DHAP + glyceraldehyd;  
DHAP → glyceraldehyd-3-fosfat (glyceraldehyd + ATP → glyceraldehyd-3-fosfat)

Glyceraldehyd-3-fosfat → 1,3-bisfosfoglycerat + NADH

3-fosfoglycerat + ATP → PEP → pyruvat + ATP;

pyruvat → acetylCoA + NADH →  
isocitrat → α-ketoglutarat + NADH;

α-ketoglutarat → succinylCoA + NADH →  
succinat + GTP →  
fumarat + FADH<sub>2</sub> → malat → oxaloacetat + NADH

I mitokondrien omvandlas varje molekyl NADH i ECT komplex och ATPsyntas till c:a 2,5-3 ATP molekyler och FADH<sub>2</sub> på motsvarande sätt till 1,5-2 ATP molekyler. Det totala energiutbytet för fruktos blir c:a detsamma som för glukos, d.v.s. 8 i glykolysen, 6 i PDC, 24 i TCA = 38/36 ATP, beroende på vilken skyttel som användes för mitokondriellt upptag av cytosolärt NADH.

#### **Varför man mäter HbA<sub>1c</sub> hos diabetiker?**

Vid förhöjda blodglukosvärden kommer en större andel av HbA i de röda blodkropparna att glykeras. P.g.a. de röda blodkropparnas livslängd om 120 dagar ger mätning av HbA<sub>1c</sub> ett integrativt mått på blodglukos över tiden.

#### **Diabetes: 1) beskriv två vanliga förklaringar till de patologiska förändringar som dokumenterats vid diabetes i vissa speciellt känsliga vävnader, till följd av långvarigt förhöjda glukoskoncentrationer intra- och extracellulärt.**

- 1) Glykering av proteiner (ickeenzymatisk och ospecifik proteinglykosylering) beror på ökad koncentration av glukos som ej befinner sig i pyranosform. Den öppna formen av glukos kan ospecifikt reagera med t.ex. aminogrupeer i proteiner (t.ex. HbA<sub>1c</sub>) och därmed komma att påverka proteiners funktion.
- 2) Reduktion av aldehydgruppen i glukos till sockeralkoholen sorbitol m.h.a. aldoreduktas (coenzym: NADPH + H<sup>+</sup> → NADP<sup>+</sup>). I vävnader som saknar enzymet sorbitoldH ansamlas osmotiskt aktivt sorbitol med resultat att vävnadens funktion och förmåga till sårhäkning antagligen påverkas.

#### **Rangordna kolhydrater, lipider, proteiner och alkohol: kcal/gram + hur stort.**

Kolhydrater och proteiner ca 4 kcal/g, alkohol ca 7kcal/g, lipider ca 9 kcal/g.

**Börja med glukos, redogör med s + p (e & coe endast vid redoxreaktioner) för hur en minskad cytosolär tillgång på GAPDH kan → ökad bildning av sorbitol & DAG.  
Och: förklara hur sorbitol & DAG kan → sena komplikationer i samband med diabetes mellitus.**

Glukos + NADPH + H<sup>+</sup> → sorbitol + NADP<sup>+</sup>

Enzym: aldoseduktas

Sorbitol anses ha en osmotisk effekt i de vävnader som saknar enzymet *sorbitolDH*. Dessutom förbrukas NADPH något som leder till ytterligare ökad oxidativ stress.

Glyceraldehyd-3-fosfat som också kan ansamlas vid minskad cytosolär tillgång av GAPDH kan omvandlas till DHAP, som sedan i flera steg omvandlas vidare till DAG:

DHAP + NADH + H<sup>+</sup> → NAD<sup>+</sup> + glycerol-3-P

Enzym: glycerol-3-fosfatDH

Glycerol-3-P + acylCoA → lysofosfatidsyra + CoA

Lysofosfatidsyra + acylCoA → fosfatidsyra + CoA

Fosfatidsyra + H<sub>2</sub>O → DAG + Pi

DAG kan fungera som coaktivator till PKC [som fosforylerar bl.a. olika transkriptionsfaktorer något som leder till nedreglering av eNOS].

#### **Förklara varför glukosuri kan leda till ökade urinmängder**

Om njurtröskeln för glukos i urinen överskrids, (dvs då koncentrationen av glukos i urinen överstiger transportkapaciteten hos njurens glukotransportörer ca 10mM), kommer glukos p.g.a. osmotiska effekter (hydratisering) att dra med sig vatten ut.

Den här frågan har att göra med andningskedjan, det svaret är inte utskrivet, utan man kan få lite mer info just om hexokinas II här bara... från tentasvaret...:

**Hexokinas II ("det mitokondriellt associerade hexokinas II anses vara kopplat via proteinproteininteraktioner (kallad för "ATP-syntassomen") till den oxidativa fosforyleringen och produktionen av ATP. Redogör för andningskedjans uppbyggnad och hur den oxidativa fosforyleringen normalt funkar.**

[ATP som bildas m.h.a. ATP-syntaset och som transporteras ut via ATP/ADP translokaset, anses genom den fysiska närheten i ATP-syntassomen direkt användas av hexokinas II, som i de allra flesta celler står för den initiala fosforyleringen av glukos och bildningen av glukos-6-fosfat. En hämning av ATP-syntassomen utgör en annan ny metabol farmakologisk angreppspunkt för att minska energibildningen hos cancerceller.]

## ÖVRIGT

**(2p) Den tillväxthämmande effekten av 2-DG på tumörer påverkas av det dietära intaget av glukos och möjligen också av det dietära intaget av fruktos. Med utgångspunkt från den intracellulära hanteringen och hormonella påverkan av dessa kolhydrater (glukos respektive fruktos), resonera kortfattat kring hur effekten av 2-DG kan komma att påverkas av respektive kolhydrat.**

Ett ökat dietärt intag av glukos kommer att medföra en konkurrens om isomeraset och att relativt flera "vanliga" molekyler glukos-6-fosfat kommer att metaboliseras på vanligt sätt i glykolysen och eller via HMP-shunten. Glukos kommer dessutom att stimulera frisättningen av insulin och därmed ökar aktivitet hos de regulatoriska enzymerna i glykolysen och HMPshunten vilket också bidrar till att minska den hämmande effekten av 2-DG. Fruktos kommer att metaboliseras m.h.a. fruktokinas till fruktos-1-P och vidare till DHAP och glyceraldehyd.

M.h.a. glyceraldehydkinas bildas glyceraldehyd-3-fosfat, som sedan kan metaboliseras vidare i glykolysen. Eftersom 2-DG därför inte alls kan hämma energibildningen efter intag av fruktos bör man antagligen undvika intag av fruktos. Å andra sidan anses fruktos inte stimulera frisättningen av insulin och därmed påverkas inte de reglerade glykolytiska enzymerna på samma sätt som av glukos.

**(1,5p) Redogör med angivande av substrat, produkter, enzym för den specifika glukoneogenetiska reaktion som kräver biotin samt ange vilken specifik funktion som biotin har i denna katalytiska reaktion.**

Pyruvat + CO<sub>2</sub> + ATP → oxaloacetat + ADP + Pi (enzym: *pyruvatkarboxylas*). Biotins funktion är gruppöverförande och mera specifikt binder biotin det andra substratet koldioxid.