

Lipider - tentafrågor per tema

Fosfolipider

S-adenosyl-metionin (SAM) behövs vid syntes av en specifik fosfolipid. Redogör (ord + enkel skiss) för den fosfolipiden. Ange den kemiska förändringen i reaktionen som involverar SAM. Ange 2 funktioner för denna fosfolipid. 2p.

Fosfatidyletanolamin omvandlas till fosfatidylkolin (FK: lecitin)
Genom att tre väten i etanolamin ersätts med motsvarande antal metylgrupper
Som doneras av SAM som då omvandlas till SAH.
FK = membrankomponent på utsidan och insidan av cellmembranet.
FK utsöndras i tarmlumen och hjälper till vid emulgeringen av fett.

Skiss visar glycerolskelettet, som m esterbindning binder två fettsyror och med en fosfoesterbindning binder en fosfatgrupp och alkoholen kolin.

Beskriv fosfo(glycero)lipiders principiella uppbyggnad (illustrera med en enkel skiss!). Beskriv också hur fosfatidyletanolamin (PE) kan omvandlas till fosfatidylkolin (PC) i levern (samtliga s + p). 2p

En glycerolmolekyl

På kol 1 är det ofta en mättat fettsyra via esterbindning

På kol 2 sitter ofta en omättat fettsyra via esterbindning

På kol 3 sitter en fosfatgrupp med en fosfoesterbindning

På denna fosfatgrupp sitter sedan olika alkoholer

PC i levern kan bildas från PE genom trimetylering (3 x SAM) varvid det bildas 3 stycken SAH (S-adenosylhomocystein).

Med utgångspunkt från en trios i glykolysen och kolin redogör för hur fosfatidylkolin bildas (samtliga s + p + e. Alternativt till enzymnamn, beskriv vad som händer).

$\text{DHAP} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NAD}^+ + \text{glycerol-3-fosfat}$
Enzym: glycerol-fosfatDH

$\text{Glycerol-3-fosfat} + \text{acylCoA} \rightarrow \text{lysofosfatidsyra} + \text{CoA}$
Enzym: acyltransferas

$\text{Lysofosfatidsyra} + \text{acylCoA} \rightarrow \text{fosfatidsyra} + \text{CoA}$
Enzym: acyltransferas

$\text{Fosfatidsyra} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{DAG} + \text{Pi}$
Enzym: fosfatas

$\text{Kolin} + \text{ATP} + \text{CTP} \rightarrow \text{CDP-kolin} + \text{ADP} + \text{Pi}$
Enzymnamn: aktivering av kolin

$\text{DAG} + \text{CDP-kolin} \rightarrow \text{fosfatidylkolin} + \text{CDP}$

Det har nyligen visat sig att enzymet diacylglycerolkinas (DAG-kinas; DGK) kan vara involverat i insulinresistensen och de biverkningar som ses vid diabetes. Vilken nyckelintermediär bildas av DAG-kinas och vad kan i sin tur bildas från denna nyckelintermediär? Beskriv kortfattat 2 principiellt olika konsekvenser för cellsignalering om funktionen av DGK är nedsatt. Ledtråd: tänk på olika signaltransduktionsmekanismer. 2p.

DGK katalyserar bildningen av nyckelintermediären fosfatidsyra varifrån man kan bilda fosfatidylinositol. I fosforylerad form kan PI delta i olika typer av cellsignalering (tex i insulins signalering och via fosfolipas C och IP3frisättning). Vid nedsatt DGK aktivitet ökar koncentrationen av DAG som deltar i signaltransduktion genom att fungera som coaktivator till olika isoformer av PKC.

Redogör för den subcellulära lokaliseringen och principiella uppbyggnaden av sfingolipider (till exempel sfingomyelin) respektive glukosaminoglykaner (till exempel dermatansulfat). 2p.

Sfingolipider såsom sfingomyelin är komponenter i cellmembraner. GAGs som ofta är byggstenar i proteglykaner återfinns i matrix eller på kärnvägg (heparansulfat) och i basofila granulocyter (heparin).

Sfingolipider (sfingomyelin) är uppbyggt av en palmitinsyrarest bunden till en serinrest (sfingosin), till sfingosin är en variabel fettsyra bunden (ceramid), till ceramid är sedan en fosfatgrupp med en kolin bunden (sfingomyelin) alternativt en eller flera sockerresten såsom i sfingolipider (glykolipider)

GAGs är uppbyggda såsom repetitiva disackaridenheter bestående av surt socker (iduron- eller glukuronsyra) och ett andra socker som är amidrat och ibland också acetylerat. Dessutom är sockerresterna ofta ytterligare modifierade med sulfatgrupper.

(3p) Kortisol/kortison har antiinflammatoriska egenskaper som bland annat beror på hämning av bildning av olika prostaglandiner, tromboxaner och leukotriener. Denna effekt medieras bland annat genom att kortisol indirekt hämmar aktiviteten hos ett cellulärt lokaliserat fosfolipas A2.

Redogör för strukturen hos det substrat som fosfolipas A2 vanligen verkar på. Redogör också för struktur på den semiessentiella produkt som frigörs från det aktuella substratet och som kan omvandlas till olika prostaglandiner, tromboxaner och leukotriener. Vad heter denna semiessentiella produkt som frigörs.

Substratet för fosfolipas A2 är glycerofosfolipiden fosfatidylkolin och fosfatidylinositol. Dessa fosfolipider är uppbyggda genom att två fettsyror genom esterbindningar är bundna till kol 1 resp. 2 på ett glycerolskelett. Till kol 3 på detta glycerolskelett är en fosfatgrupp bunden genom en fosfoesterbindning. Genom ytterligare en fosfoesterbindning till denna fosfatgrupp binder alkoholen kolin eller inositol. Fosfolipas A2 klyver esterbindningen till kol 2 på glycerolskelettet varvid fettsyran arakidonsyra frisätts. Arakidonsyra är en fleromättad semiessentiell fettsyra bestående av 20 kol med fyra cis-dubbelbindningar i position 5, 8, 11 och 14 (C20:4, delta cis 5,8,11,14).

Lipogenesen & bildning av TAG

Redogör för hur glukos, fullständigt via olika metabola vägar i levern, kan ge upphov till samtliga kol i TAGs (alla s + p). För de steg där det bildas eller åtgår energi i form av nukleotider eller steg där det på motsvarande sätt åtgår eller bildas reducerade coenzymer skall även enzymnamnen och coenzymer anges. Ange också vilka steg i syntesen som inte sker i cytosolen. 7p

Glukos + ATP → Glukos-6-fosfat + ADP + Pi? (enzym: glukokinas)

Glukos-6-fosfat → fruktos-6-fosfat

Fruktos-6-fosfat + ATP → fruktos-1,6-bisfosfat + ADP + Pi?

(enzym: fosfofruktokinas1)

Fruktos-6-fosfat → glyceraldehyd-3-fosfat + DHAP

För att göra glycerol-3-fosfat:

DHAP + NADH → NAD⁺ + glycerol 3-fosfat (enzym: glycerofosfatDH)

För att göra fettsyror:

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

(enzym: glyceraldehyd-3-fosfat DH)

1,3-bisfosfoglycerat + ADP → 3-fosfoglycerat + ATP

(enzym: fosfoglyceratkinas)

3-fosfoglycerat → 2-fosfoglycerat → PEP

PEP + ADP → ATP + pyruvat (enzym: pyruvatkinas)

Två steg som sker i mitokondriematrix:

Pyruvat + CoASH + NAD⁺ → NADH + CO₂ + acetylCoA (enzym: pyruvatDHkomplexet)

acetylCoA + oxaloacetat → CoA + citrat

Åter till cytosolen:

Citrat + CoA + ATP → oxaloacetat + acetylCoA + ADP + Pi

AcetylCoA + CO₂ + ATP → ADP + malonylCoA (enzym: acetylCoA-karboxylas)

AcetylCoA + 7 malonylCoA + 14 NADPH → 14 NADP⁺ + 14H⁺ + 7CO₂ + 6H₂O + palmitinsyra (C16:0)

Enzym: fettsyrsyntas

Palmitinsyra + CoA + ATP → AMP + PPi + palmitoylCoA

För att göra TAG:

PalmitoylCoA + glycerol-3-fosfat → lysofosfatidsyra + CoA

PalmitoylCoA + lysofosfatidsyra → fosfatidsyra + CoA

Fosfatidsyra → Pi + DAG

PalmitoylCoA + DAG → TAG

(Lågkolhydratdieter (mindre än 5 energiprocent kolhydrat) verkar genom att hålla nere koncentrationen av insulin och glukos i blodet. I fettceller så finns det stora mängder glukostransportörer i återanvändande endosomer nära cellytan. Dessa glukos-transportörer frisätts från de återanvändande endosomerna till cellytan när insulin binder till cellens insulinreceptor och tas sedan tillbaka till de återanvändande endosomerna när insulin koncentrationen sjunker. Varför tror du detta system används i fettcellerna? Flera olika typer av motiverade svar är möjliga. 1p.

För att snabbt kunna svara på en ökad insulin koncentration och glukos koncentration i blodet och få igång nyproduktion av fett. Om signalen (ökad insulin konc) skulle behöva gå från cellmembranet ner till kärnan för att aktivera produktionen av nya glukostransportörer och dessa sedan skulle behöva produceras och transporteras till cellmembranet så skulle det ta för lång tid.

Redogör för hur minskad insulinfrisättning på två viktiga sätt reducerar möjligheten att bilda TAGs i fettväven. 2p

Insulin stimulerar uttrycket av lipoproteinlipas som i fettväven spjälkar cirkulerande TAG i lipoproteinpartiklarna VLDL och kylomikroner.

Vid nedsatt insulinfrisättning som fås om man undviker kolhydrater så minskar upptaget av fettsyror i fettväven.

Vidare är glukosupptaget via GLUT4 insulinberoende i fettväv.

Fettväven, till skillnad från levern, uttrycker normalt mycket små mängder eller inte alls *glycerolkinas* varför fettväven kräver glukos för att bilda glycerolfosfat.

Vid minskad insulinfrisättning minskar därmed upptaget av glukos och därmed bildningen av glycerolskelettet.

Utgå från fritt glukos och kylomikroner och redogör för alla steg i bildningen av TAG i fettvävnad (samtliga s + p/formler). Ange också namn på alla viktiga reglerande enzymsteg samt namn på de enzymsteg som kräver coenzym i form av NAD/NADH eller där det åtgår ATP. 5p

Glukos → glukos 6-fosfat (enzym hexokinas/glukokinas) ATP → ADP
→ fruktos 6-fosfat → fruktos 1,6 bisfosfat (enzym: PFK1) ATP → ADP
→ glyceraldehyd-3-fosfat → DHAP → glycerol-3-fosfat (enzym: glycerolfosfatDH)

Triacylglycerolerna i kylomikronerna spjälkas i kapillärbädden av lipoproteinlipas till fria fettsyror (och glycerol).

Fettsyrorna aktiveras med CoA (enzym: acylCoA-syntetas) ATP → AMP + PPi
Bildas: acyl-CoA som reagerar med glycerol-3-fosfat → lysosfosfatidsyra (-CoA) + acyl-CoA
→ fosfatidsyra (-CoA) → Pi + DAG;
DAG + acyl-CoA → triacylglyceroler (-CoA).

Hur omvandlas citrat till malonyl-CoA. Utgå från citrat i mitokondrien. Ange alla intermediärer och namnge enzymerna och eventuell coenzym. Beskriv dessutom regleringen av enzymet som katalyserar bildningen av malonyl-CoA. 3p

Citrat passerar mitokondriemembranet ut till cytosolen
Citrat + CoA + ATP → ADP + Pi + oxaloacetat och acetyl-CoA (enzym: citratlyas)

Acetyl-CoA + CO₂ + ATP → malonyl-CoA + ADP + Pi (enzym acetyl-CoA-karboxylas, som kräver biotin som cofaktor).

Detta enzym hämmas allosteriskt av palmitinsyra och malonyl-CoA samt stimuleras av citrat. Enzymet regleras kovalent genom fosforylering/defosforylering medierad av glukagon, adrenalin, AMP-AMPK resp. insulin. (Enzymet regleras på gennivå av insulin och xylulos-5-P och aktivering av ChREBP).

Med utgångspunkt från cytosolärt citrat redogör för lipogenesen i kroppen genom att ange/beskriva de reaktioner (substrat och produkter) samt enzymssystem som behövs i lipogenesen. Beskriv även eventuellt coenzymberoende hos enzymerna, samt hur enzymsystemen regleras på olika andra sätt än genom xylulos-5-fosfat. Ange också vilken fettsyra som primärt bildas genom lipogenesen samt beskriv dess specifika struktur. 5p

Fettsyrasyntes leder primärt till bildning av fettsyran palmitinsyra (C16:0)
Sker ofta då det är gott om energi och citrat transporteras ut från mitokondriematrix till cytosolen för att där omvandlas till acetylCoA och oxaloacetat (enzym: citratlyas, kräver CoA och ATP och det bildas ADP + Pi)

AcetylCoA karboxyleras därefter mha acetylCoAkarboxylas (coenzym:biotin) till malonylCoA (reaktionen kräver CO₂ samt ATP och det bildas ADP + Pi).
AcetylCoA och 7 malonylCoA adderas under samtidig dekarboxylering av malonylCoA-enheter mha fettsyrasyntas (FAS).

FAS är uppbyggt av flera domäner varav två kräver coenzymet NADPH som bildas i HMP-shunten eller av "malic enzyme".

Alla dessa enzymer uppreglas av högt glukos och indirekt via xylitol-5-fosfat.

Det huvudreglerande enzymet är acetylCoAkarboxylas som regleras både kovalent genom fosforylering (inaktivering: glukagon) defosforylering (aktivering: insulin) samt allosteriskt (stimulering: citrat) och (inhibering: palmitat).

Om motsvarande leverenzymer (isoenzymer) istället skulle varit muterade skulle nysyntesen av bla fettsyror i levern kunna påverkas. 7p

a) Ge en kortfattad förklaring till att detta eventuellt skulle kunna bli resultatet

b) Med utgångspunkt från de produkter och coenzym som bildas i de två leverreaktionerna, redogör för samtliga reaktionssteg (s + p + e + coe) som leder fram till bildningen av palmitinsyra i levern (OBS bildningen av palmitinsyra behövs ej beskrivas i detalj utan enbart mha en summaformel).

a) NADPH behövs som coenzym i reaktionen som katalyseras av fettsyrasyntas (FAS), pyruvat behövs som donator för kolskeletten i palmitinsyra, ATP behövs i två cytosolära reaktioner för att bilda byggstenarna acetylCoA resp. malonylCoA.

b) Pyruvat + CoA [+NAD+] → acetylCoA + CO₂ [+NADH + H+]

Enzym: pyruvatDHkomplexet

Coenzym: TPP, liponsyra, CoA, FAD, NAD+

Acetyl CoA + oxaloacetat → citrat + CoA (enzym: citratlyas)

Acetyl CoA + CO₂ + ATP → malonyl CoA + ADP + Pi (enzym acetylCoA-karboxylas, coenzym: biotin).

c) acetylCoA + 7 malonyl CoA + 14 NADPH + 14H⁺ → palmitinsyra (C16:0) + 14 NADP⁺ + 7CO₂ + 6H₂O (enzym: FAS)

Redogör för samtliga steg i omvandlingen av glycerol till en av dessa energirika substrat som kan exporteras från levern. Samtliga s + p med namn eller strukturformler, ev. coe, samt enzymnamn skall anges. Som alternativ till enzymnamn kan den kemiska förändringen i reaktionen beskrivas. 4p

Glycerol + ATP → glycerol-3-fosfat (glycerolkinas)

Glycerol-3-fosfat + NAD⁺ → DHAP + NADH + H⁺ (glycerolfosfatDH)

DHAP ↔ glyceraldehyd-3-fosfat (triosisomeras)

DHAP + glyceraldehyd-3-fosfat → fruktos-1,6-bisfosfat (aldolas A)

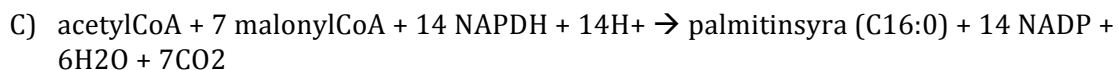
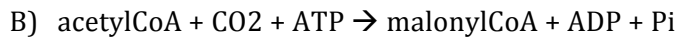
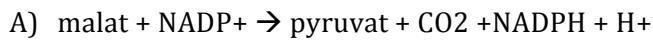
Fruktos1-,6-bisfosfat + H₂O → fruktos-6-fosfat + Pi (fruktos-1,6-bisfosfatas)

Fruktos-6-fosfat → glukos-6-fosfat (fosfoglukosisomeras)

Glukos-6-fosfat + H₂O → glukos + Pi (glukos-6-fosfatas)

I fettväv ökar genaktiviteten av "Malic enzyme" liksom acetylCoA-karboxylas samt fettsyrasyntas av T3. Paradoxalt så ökar också T3 lipolysen genom att antalet betaadrenerga receptorer ökar. Sammantaget leder detta till en ökad lipidomsättning och de metabola förändringarna som kan ses i samband med svält förstärks. 4p

- A) Redogör för den reaktion som katalyseras av Malic Enzyme (malatDH) med s + p + coe).
- B) Redogör för den reaktion som katalyseras av acetyl-CoA-karboxylas med angivande av substrat, produkt och coenzym.
- C) Beskriv dessutom med en summaformel den reaktion som katalyseras av fettsyrasyntas, med angivande av s + p + coe.



Ateroskleros

Beskriv hur LDL-partiklar (LDL-lipoproteiner) normalt tas upp i olika vävnader (i svaret ska ingå intracellulära metabolismen av partikeln samt reglering av upptaget av LDL-partiklar). Beskriv också schematiskt vad som händer LDL-partikeln när den inlagras i kärlväggen och hur detta kommer att påverka upptaget i olika celler. 3p

LDL-partikeln binds till LDL-receptorn som internaliseras via endocytos och bekläds med klatrin."

Vesiklarna som bildas förs samman, och det bildas endosomer, och klatrinet lossnar. pH:t i dessa vesiklar sjunker och LDL släpper från receptorn.

Lipoproteinet bryts ner i lysosomen och receptorn kan återvinnas och igen uttryckas på ytan.

Vid "tillräckliga" mängder av kolesterol hämmas transkriptionen av genen som kodar för receptorn och färre LDL-partiklar tas upp.

Den extracellulära koncentrationen av LDL stiger då i b.la. blodet och via icke-receptor-medierade mekanismer tas LDL-partikeln upp i kärlväggen (särskilt vid grening av kärlen).

Väl inne i kärlväggen oxideras en stor del av LDL-partiklarna och tas sedan upp av makrofager via scavengerreceptorn (och skumceller bildas).

Kolesterol (en till 5p-fråga liksom de två första här nedanför finns också)

Vilken effekt har ett högt kolesterolintag på kroppens egna syntes av kolesterol (vilket enzymatiskt steg påverkas och på vilka två principiellt olika sätt sker denna påverkan?) Redogör för kolesterolbiosyntesen från acetylCoA (i detalj till och med mevalonsyra, därefter schematiskt). Hur regleras processen hormonellt? 5p

Höga nivåer av kolesterol leder dels till alloster hämning av det hastighetsreglerande steget enzymet HMG CoA-reduktas.

Dessutom hämmar kolesterol transkriptionen av genen för detta enzym.

Syntes av mevalonsyra:

$2 \text{ acetylCoA} \rightarrow \text{acetoacetyl CoA} + \text{CoA}$

$\text{acetoacetyl CoA} + \text{acetyl CoA} \rightarrow \text{HMG CoA} + \text{CoA}$

$\text{HMG CoA} + 2 \text{ NADPH} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{mevalonsyra} + \text{CoA} + 2 \text{ NADP}^+$

$\text{Mevalonsyra} (+3 \text{ ATP}) \rightarrow \text{IPP (5-kolfragment)} + \text{CO}_2 + 3 \text{ ADP} + \text{P}_i$

$\text{IPP} \rightarrow \text{DPP}$, isomerisering

$\text{IPP} + \text{DPP} \rightarrow \text{GPP (10-kolfragment)} + \text{PP}_i$

$\text{GPP} + \text{IPP} \rightarrow \text{FPP (15-kolfragment)} + \text{PP}_i$

$\text{FPP} + \text{FPP} (+\text{NADPH}) \rightarrow \text{skvalen} + \text{NADP}^+ + 2\text{PP}_i$

$\text{Skvalen} \rightarrow \text{lanosterol} \rightarrow \text{kolesterol}$

HMG CoA-reduktas hämmas av glukagon och stimuleras av insulin.

Redogör för in situ-bildningen av kolesterol med angivande av antal kol i de olika intermediärerna samt ange hur det huvudreglerande enzymsteget påverkas av endogena faktorer. Observera: de tre första stegen i biosyntesen ska beskrivas i detalj med angivande av samtliga p + s + coe - i den fortsatta biosyntesen skall endast principerna beskrivas. 5p

1) $2 \text{ acetyl CoA} \rightarrow \text{acetoacetylCoa} + \text{CoA}$ (4 kol)

2) $\text{acetoacetyl CoA} + \text{acetylCoA} \rightarrow \text{HMG CoA} + \text{CoA}$ (6 kol)

3) $\text{HMG CoA} + 2 \text{ NADPH} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{mevalonsyra} + \text{CoA} + 2 \text{ NADP}^+$ (6 kol)

4) $\text{Mevalonsyra} \rightarrow \text{IPP}$ (5 kol) + CO_2

5) $\text{IPP} \rightarrow \text{DPP}$ (5 kol, isomerisering)

6) $\text{DPP} + \text{IPP} \rightarrow \text{GPP}$ (10 kol)

7) $\text{GPP} + \text{IPP} \rightarrow \text{FPP}$ (15 kol)

8) $\text{FPP} + \text{FPP} \rightarrow \text{skvalen}$ (30 kol)

9) $\text{Skvalen} \rightarrow \text{kolesterol}$ (27 kol) i flera trimningssteg

Det huvudreglerande enzymsteget i ©, som katalyseras av HMG CoA-reduktas,

regleras genom kovalent modifiering (fosforylering (AMPK) och defosforylering), på gennivå av insulin och glukagon, samt på gennivå av kolesterol.

Kolskelettet som bygger upp 7-dehydrokolesterol, kan fullständigt härledas till kolatomer som härstammar från glukos. Hur många glukosmolekyler går åt till kolskelettet i en 7-dehydrokolesterol? Motivera med angivande av några nyckelintermediärer i metabolismen, som omvandlar glukos till kolesterol. Ange dessutom antalet kol i nyckelintermediärerna som du väljer i din beskrivning. 3p

En molekyl glukos (6 kol) genererar 2 molekyler pyruvat (3 kol)

Från pyruvat bildas genom dekarboxylering acetyl-CoA (2 kol)

För att bilda HMG CoA/mevalonsyra (6 kol) krävs tre molekyler acetylCoA.

Från varje molekyl HMG-CoA bildas en molekyl IPP/DPP (5 kol)

Det behövs sex molekyler IPP/DPP för att bilda skvalen (30 kol)

Och därmed också 7-dehydrokolesterol, som omvandlas till kolesterol (27 kol).

Det åtgår således $6 \times 3 \text{ acetyl-CoA} = 18 \text{ acetylCoA}$ och därmed 9 glukos.

Gallsyror & gallsalter

Huvuddragen i syntesen av gallsyror och gallsalter av avser olika biokemiska förändringar. Beskriv även vilken biokemisk förändring som är hastighetsreglerande (alt. Ange enzymnamn) samt hur detta enzym påverkas av olika allosteriska faktorer. 1,5p

Trunkering av sidokedjan

Oxidation till en karboxylgrupp

Reduktion av dubbelbindningen i B-ringen

Addition av en eller flera hydroxylgrupper i position 7 (chenodeoxycholsyra) samt i position 7 och 12 (cholsyra)

Genom att gallsyrorna konjugeras med någon av a.s. glycin och taurin så bildas motsvarande gallsalter.

Kolesterol 7-alfa-hydroxylas är hastighetsreglerande, stimuleras av kolesterol och inhiberas av cholsyra.

Redogör för bildningen och de kemiska/strukturella förändringar, som sker vid metabolismen av kolesterol till gallsalter. Illustrera den principiella uppbyggnaden av ett gallsalt med en enkel skiss, samt beskriv vilken funktion de har i digestionsprocessen. 2p

Kolesterol modifieras till gallsyror i flera steg genom att

D-ringens sidokedja trunkeras och karboxyleras

B-ringen oxideras

En eller flera hydroxyleringar i position 7 och 12.

Gallsalter skiljer sig från gallsyror genom att de konjugerats till sidokedjans karboxylgrupp med någon av aminosyrorna glycin eller taurin.

Gallsalter fungerar som detergent i digestionen av lipider och bidrar till micellbildningen genom att

vända sin hydrofoba sida (ringsystemen mot de hydrofoba lipiderna) samt

den hydrofila sidans hydroxylgrupper och de konjugerade aminosyraresterna mot vattenlösningen.

Beskriv gallsyrors och gallsalters principiella uppbyggnad samt ge ett exempel på en gallsyra eller gallsalt (rita gärna!) 2p

Homocyklisk förening

3 sexringar

1 femring

trunkerad sidokedja fr kol 17 jmftr med kolesterol, med en karboxylgrupp på på kol 4 sitter en OH-grupp (den ursprungliga från kolesterol)

reducerad dubbelbindning i B-ringen

OH-grupper på kol 7 (cholsyra) eller kol 7 och 12 (chenodexychocholsyra).

I gallsalterna har en aminosyra (taurin eller glycin) adderats med amidbindning på karboxylgruppen.

Vid hepatit har patienterna ofta svårt att tåla fet mat, beroende på nedsatt förmåga att bilda gallsalter. Vilka är de två vanligaste primära gallsyrorna och hur modifieras dessa i levern och tarmen? 2p

Cholsyra och chenodeoxycholsyra

Gallsyrorna konjugeras till gallsalter i levern m addition av glycin eller taurin.

De utsöndras via gallan i duodenum

I tarmen dekonjugeras gallsyrorna av tarmbakterier

Dessutom kan gallsyrorna dehydroxyleras.

Gallsalter bildas genom att gallsyror konjugeras med en av två olika aminosyror. Vilka två aminosyror åsyftas? Hur påverkas gallsyrornas kemiska egenskaper och därmed deras fysiologiska betydelse genom konjugeringen? (Motivera genom en enkel skiss).

Taurin och glycin.

Taurin/glycin och OH-grupperna på gallsaltet är hydrofila och vänder sig utåt mot vattenmiljön i tarmlumen.

Ringskelettet är hydrofobt och vänder sig inåt mot lipiderna

Gallsalterna är alltså amfifila, vilket gör dem till bra emulgeringsmedel.

På detta vis bildas micellerna, som fraktar vattenolösliga partiklar.

Redogör för vad som händer om den enterohepatiska cirkulationen av gallsyror är störd genom sjukdomar i ileum. 2p.

Om den enterhepatiska cirkulationen är störd så att upptaget av gallsyror i ileum minskar kommer gallsyror att förloras med faeces och en minskad mängd gallsyror finns tillgängliga för fettnedbrytningen – leder till fettmalabsorption.

Nedbrytning i GI & upptag (lipoproteiner)

Redogör för nedbrytning och processning av TAGs, kolesterol & kolesterylestrar i matsmältningskanalens olika delar. Ange enzymer + andra faktorer som påverkar nedbrytningen av TAG + vad bildas i GI:s olika delar. Redogör för hur processerna styrs av olika hormoner samt hur olika nedbrytningsprocesser och lipider absorberas in i tarmepitelcellen. 4p

Munhålan & esofagus: ingen nedbrytning av kvantitativ betydelse (finns dock ett s.k. tunglipas)

Magen: Mekanisk sönderdelning, utsöndring av fosfolipider och ett gastriskt lipas från huvudceller. Detta gastriska lipas anses bryta ner ca 10-20% av TAG.

Duodenum & jejunum: I duodenum ändras pH från surt till lätt basiskt, från pankreas utsöndras pankreaslipas + colipas i inaktiv form, kolesterlysesteras och PLA2, via gallan tillförst kolesterol, gallsalter och fosfolipider som omsluter och emulgerar fett till mindre aggregat s.k. miceller.

Till micellerna binds pankreaslipaset m.h.a. aktiverat colipas.

Pankreaslipaset bryter ner ca 80% av TAGs till 2-MAG + 2FA.

Kolesterylesteraset bryter ned kolesterylestrar till kolesterol och eftersom det är ett specifikt enzym kommer ca 20% av 2-MAG att brytas ner till glycerol + FA.

Micellerna rullar efter tunntarmens vägg och successivt absorberas lipidinnehållet genom fri diffusion och faciliterad transport (FATP – främst långa fettsyror och kolesteroltransportörer)

Peptidhormonet gastrin stimulerar syrasekretionen i magen.
Peptidhormonet sekretin stimulerar bikarbonatsekretionen från pankreas.
Peptidhormonet CCK stimulerar enzymutsöndringen från pankreas, gallblåsekontraktion samt relaxationen av sfinkter Oddi.

Redogör för den normala processningen av TAGs (nedbrytningen och absorptionen) i GI-kanalen i samband med en fettrik måltid. Beskriv kortfattat hur tre andra principiellt olika störningar kan leda till steatorré. 3,5p.

I magen påbörjas en mekanisk och kemisk sönderdelning (emulgering mha fosfolipider) av de hydrofoba TAG-aggregaten.

Dessutom påbörjas nedbrytningen mha av ett maglipas.

Pga den sura miljön dissocierar dock inte de frigjorda fettsyorna från de hydrofoba aggregaten.

I duodenum sker ytterligare en emulgering genom att ytterligare fosfolipider samt gallsalter tillkommer via gallan.

Från pankreas kommer colipas (aktiveras mha trypsin) samt pankreaslipas.

TAG processas mha de två lipaserna till framförtallt 2-MAG.

Mha kolesterylesteras processas ca 20% av 2-MAG till glycerol och en ytterligare fettsyra.

Nedbrytningsprodukterna samlas i en micell tillsammans med andra lipider..

Absorptionen sker genom fri diffusion från miceller [och delvis genom fettsyretransporterande/fettsyrebindande proteiner FATP/FABP).

Det krävs ett fungerande enterohepatiskt kretslopp för att nedbrytningen ska kunna ske på ett fullständigt sätt under en fettrik måltid.

Steatorré kan orsakas av störningar i det enterohepatiska kretsloppet (t.ex. genom hämning av själva absorptionsprocessen eller genom att läkemedel binder gallsalter),

Genom hämning av pankreaslipas (orlistat)

Tumör i pankreasgången

Genom skador på slemhinnan (enterocyterna)

Redogör för processningen av de absorberade nedbrytningsprodukterna i epticellerna samt hur de olika lipiderna (oprocessade och processade) lämnar epitelcellen. 3,5 p

Korta fettsyror (<12 kol) liksom glycerol processas huvudsakligen inte, utan Exporteras vidare till blodbanan (v. porta) i oförändrad form.

Långa fettsyror (FA) aktiveras m.h.a. olika acetyl-CoA-syntetaser:

$FA + CoA + ATP \rightarrow acylCoA + AMP + PPi$

$2-MAG + 2 acylCoA \rightarrow TAG + 2CoA$ (enzym: acyltransferaser)

kolesterol + acylCoA \rightarrow kolesterylestrar

Dehydrofoba TAG-molekyler samt kolesterylestrar omges av ett amfifilt skikt av fosfolipider (lecitin), innehållande lite kolesterol, samt apolipoprotein B48. Dessa lipoproteinaggregat exporteras som kylomikroner till det lymfatiska systemet.

Redogör för transporten av dietära TAGs från mukosan i tunntarm till lagring av dessa lipider i fettväven (ange alla intermediärer: namn eller formler) samt ange de faktorer (apolipoprotein, enzymer, hormoner) som behövs för att lipiderna ska kunna tas upp och lagras. 4p.

De dietära TAG transporteras från mukosan i chylomikroner via lymfan ut i blodet.

Chylomikronerna kommer så småningom till de små kapillärerna i fettväven.

Där finns enzymet lipoproteinlipas på endotelcellernas yta.

Enzymet stimuleras av insulin och av apo C-II på chylomikronernas yta.

Apo CII tas upp av chylomikronerna från cirkulerande HDL-partiklar.

Lipoproteinlipaset spjälkar chylomikronernas TAGs till fria fettsyror och glycerol.

De fria fettsyrorerna tas upp av fettcellerna och lagras i form av triacylglyceroler.

Syntes av triacylglyceroler:

$Fri\ fettsyra + ATP + CoA \rightarrow acyl\ CoA + AMP + PPi$

$2\ acyl\ CoA + glycerol-3-fosfat \rightarrow fosfatidsyra + 2\ CoA$

$fosfatidsyra \rightarrow diacylglycerol\ (diglycerid) + Pi$

$acyl\ CoA + diacylglycerol \rightarrow triacylglycerol + CoA$

Redogör för reaktionerna som katalyseras av 1) lipoproteinlipas och 2) glukos-6-fosfat DH genom att ange samtliga substrat och produkter samt eventuella coenzymmer. Ge en motiverad förklaring till varför dessa enzymer på olika sätt är av betydelse för fettomsättningen i kroppen. Ange dessutom var i kroppen (organ/vävnad och i vilken del av cellen dessa enzymer är verksamma).

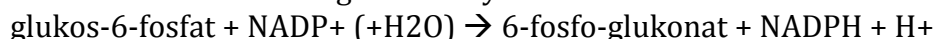
3p.

a) Enzymet lipoproteinlipas som stimuleras av kortisol i fettväv sitter i kapillärväggen och katalyserar reaktionen



Och därmed upptaget av fettsyror i specifika fettdepåer.

b) enzymet glukos-6-fosfatDH katalyserar den huvudreglerande reaktionen i den s.k. HMP-shunten som äger rum i cytosolen:



c) NADPH som bildas i reaktion b) behövs för lipogenes och bildning av fettsyror [såsom palmitinsyra som katalyseras av fettsyrasyntas]. Lipaset behövs för att TAGs bundna till VLDL och kylomikroner skall kunna brytas ner till fettsyror som behövs för TAG-syntes i fettväv.

Redogör för nedbrytningen av TAG i tunntarmen med avseende på s + p + e + coe samt övrig andra ämnen som behövs för att denna nedbrytning skall kunna ske. Med utgångspunkt från digestionsprocessen och den normala hanteringen av fett i tarmen ange 4 principiellt olika orsaker till steatorré (förutom nedsatt leverfunktion). 3p

När partiellt nedbrutna hydrofoba aggregat av TAG [vilka innehåller även andra lipider] kommer ner i duodenum omges de av fosfolipider och gallsalter som tillförs via gallan.

Från exokrina pankreas kommer colipas och pankreaslipas, som associerar till fosfolipidskiktet och gallsalterna, varvid nedbrytningen av TAG påbörjas vilket leder till micellbildning.

Nedbrytningen av TAGs kommer huvudsakligen generera två fria fettsyror och 2-monoacylglycerol.

Steatorré kan orsakas av:

enzymbrist,

brist på gallsalter,

brist på fosfolipider,

fysisk blockad av gall- pankreassekretionen,

nedsatt återabsorption av gallsalter

skadad slemhinna

LDL tas upp av LDL-receptorer på cellytan och är ett exempel på receptormedierad endocytos. Beskriv hur den receptormedierade endocytosen av LDL går till. 3p

LDL-receptorer vid cellytan binder fritt extracellulärt LDL och ansamlas i klatrintäckta gropar ("coated pits").

När tillräckligt många LDL-receptorer med bunden LDL har ansamlats så invagineras den klatrintäckta gropen till en klatrintäckt vesikel.

Klatrinet faller av snabbt och den nakna vesikeln går vidare mot en tidig endosom där LDL-receptorer och LDL skiljs åt.

LDL-receptorer återgår till cellmembranet men LDL går vidare

via sena endosomer till lysosomer där nedbrytning av LDL:s proteinkappa sker

och kolesterol frisätts i cellen.

Vid fasta eller svält sker också ett gravis ökande inflöde av fettsyror till levern. Hur transporteras fettsyror i blodet från fettväv? Vad händer med fettsyror i leverceller under natten? Redogör för de steg som krävs för att fettsyror ska kunna börja metaboliseras i leverns mitokondrier. Vilken slutprodukt bildas vid B-oxidation av fettsyror? OBS i frågan ingår ej redogörelse av B-oxidationen. 3p

Fettsyror transporteras bundna till albumin.

Inne i levercellerna aktiveras de till acyl-CoA.

Detta är en energikrävande process där ATP omvandlas till AMP + P_{Pi}.

Intransport till mitokondrien mha karnitinskytteln (CPTI, translokas/antiport, CPTII). För detaljer se fig 16.16 s 191.

Därefter B-oxidation. Därefter acetyl-CoA.

Ketonkroppar

(3p) Ketonkroppar är alternativa energisubstrat för många vävnader då tillgången av glukos minskar. Var i kroppen (organ och cellulärt) bildas huvudsakligen ketonkroppar? Redogör med angivande av samtliga substrat, produkter, enzym och coenzym för hur de två energiinnehållande ketonkropparna metaboliseras i målvävnader till och med den första intermediären som bildas i citronsyracykeln.

Ketonkroppar bildas huvudsakligen i leverns mitokondrier. Av ketonkropparna är det acetoacetat och 3-hydroxybutyrat som kan metaboliseras i mitokondrieinnehållande celler till energi enligt följande:

- 3-hydroxybutyrat + NAD⁺ → acetoacetat + NADH + H⁺ (enzymnamn: 3-hydroxybutyratdehydrogenas)
- acetoacetat + succinylCoA → acetoacetylCoA + succinat (enzymnamn: tioforas)
- acetoacetylCoA → 2 acetylCoA (enzymnamn: tiolas)
- acetyl CoA + oxaloacetat → citrat + CoA (enzymnamn: citratsyntas)

(3p) Med utgångspunkt från en "aktiverad" tvåkolsförening, som kan bildas i mitokondrien, redogör för bildningen av de energimässigt viktiga ketonkropparna (substrat och produkter; enzym och coenzym enbart för redoxreaktioner). Med utgångspunkt från ketonkropparnas kemiska egenskaper/struktur förklara också varför förekomsten av dessa i urinen kan bidra till ökade urinvolymmer.

acetylCoA + acetylCoA → acetoacetylCoA;
acetoacetylCoA + acetylCoA [+ H₂O] → HMGCoA;
HMGCoA → acetylCoA + acetoacetat;
acetoacetat + NADH + H⁺ → 3-hydroxybutyrat + NAD⁺
(enzym: 3-hydroxybutyratdehydrogenas).

Ketonkropparna är sura då de innehåller en karboxylgrupp. Karboxylgruppen på ketonkropparna bidrar till att binda vatten genom bl.a. jon-dipolinteraktioner och vätebindningar.

(3p) Redogör för hur dessa alternativa substrat fullständigt metaboliseras i hjärnan till och med första intermediär i citronsyracykeln. Ange samtliga substrat och produkter och vad som krävs cellulärt och enzymatiskt (specifikt enzym) för att olika andra vävnader skall kunna utnyttja sig av ketonkroppar som alternativt bränsle till glukos.

Metabolism av ketonkroppar kräver celler med mitokondrier som innehåller enzymet tioforas [saknas i levermitokondrier].
3-hydroxybutyrat + NAD⁺ → acetoacetat + NADH + H⁺
acetoacetat + succinylCoA → acetoacetylCoA + succinat (Enzym: tioforas)
acetoacetylCoA + CoASH → 2 x acetylCoA
acetylCoA + oxaloacetat → citrat + CoASH

(2p) Vilka är ketonkropparna, när, var och hur bildas de, och varför? (Inga strukturformler behövs).

Acetoättiksyra (acetoacetat),
3-hydroxysmörtsyra (3-hydroxybutyrat) och
aceton.
Bildas i levern.

Acetoättiksyra bildas genom sammanslagning av två acetyl-CoA. Efterföljande reduktion ger 3-hydroxysmörtsyra medan dekarboxylering ger aceton.

Bildas vid svält, samt vid obehandlad diabetes typ 1. Fungerar som näringsämne för celler i hjärnan, samt för hjärtats muskelceller.