

# Tentafrågor proteiner per tema

## Hemoglobin & kollagen & övrigt om proteiners struktur

**Redoför för det fetala hemoglobinet uppbyggnad med användande av strukturnivåer, proteinkemiska begrepp och eventuella cofaktorer. Förklara också varför det fetala hemoglobinet har högre affinitet för syrgas än det adulta. 2p**

Det fetala hemoglobinet är ett globulärt protein uppbyggt av 4 subenheter (2 alfa och 2 gamma). Varje subenhet består av 8 stycken alfa-helixar och i en hydrofob ficka i varje subenhet finns en hemgrupp komplexbunden till en proximal histidin. [varje proteinkedja består av drygt 100 aminosyrarester]

Det adulta hemoglobinet saknar gamma-subenheterna och har istället två beta-subenheter, som innehåller ett antal basiska aminosyrarester som m.h.a. jonbindningar kan binda den allosteriska regulatorn 2,3-BPG.

2,3-BPG, som är en sur molekyl, sänker affiniteten för syrgas vid inbindning till de basiska aminosyraresterna i beta-kedjorna.

Vid inbindning blir hela HbA:s struktur mera kompakt.

**Redogör för hemoglobins uppbyggnad (både proteindelen och prostetisk grupp) m.h.a. proteinkemiska begrepp samt hur och varför strukturen påverkas vid inbindning av syre. 3p.**

HbA – består av 4 subenheter (2 alfa, 2 beta) som parvis (alfa + beta) hålls hårt ihop i form av dimerer.

Varje subenhet är uppbyggd av 8 stycken alfa-helixar.

I en hydrofob ficka i vardera subenheten finns en hemgrupp som är komplexbunden till en proximal histidin m.h.a. Fe<sup>2+</sup> som sitter centralt i hem.

Denna järnjon ligger litet utanför det plan som protoporfyrinskelettet bildar och till vilken Fe<sup>2+</sup>-jonen också är komplexbunden via fyra kväven.

Då syre binds till järnatomen i en hem-grupp dras denna in i planet,

varvid det samtidigt dras

i den proximala histidinresten och

därmed i hela subenhetens primärstruktur på sådant sätt att hela dess 3D-struktur påverkas.

Denna påverkan leder till att vissa bindningar mellan dimerarna bryts varvid det successivt blir lättare och lättare att binda in ytterligare syremolekyler – ett fenomen som kallas kooperativitet.

**Beskriv hur ökande mängder av 2,3-bisfosfoglycerat (2,3-BPG) påverkar det fetala kontra det vuxna hemoglobinet affinitet för syre. Förklara! 2p**

Den negativt laddade molekylen 2,3-BPG reglerar hemoglobins affinitet för syre.

Den binder allosteriskt till basiska aminosyror på beta-subenheterna hos den vuxna individens hemoglobin (HbA) varvid 3D-strukturen blir mera kompakt och affiniteten för syre minskar.

Det fetala hemoglobinet har gamma-subenheter istället för beta-subenheter till vilka 2,3-BPG inte kan binda, eller binder med mycket lägre affinitet, vilket medför att HbF har en mera relaxerad struktur än HbA och därmed högre affinitet för syre.

**I de röda blodkropparna bildas genom en cellspecifik alternativ metabol väg en allosterisk regulator till hemoglobin (HbA). Redogör med ord och enkel skiss för HbAs uppbyggnad och vart den åsyftade allosteriska regulatorn binder till HbA. Redogör med angivande av substrat och produkt för**

**bildningen av den åsyftade allosteriska regulatören samt hur den mera specifikt binder till HbA (typ av bindning och två specifika exempel på aminosyrarester som den allosteriska regulatören kan binda till). Inbinding av den aktuella allosteriska regulatören till HbA kommer att påverka HbAs syremättnadskurva, det vill säga HbA:s förmåga att binda och frigöra syre. På vilket sätt kommer dessa funktioner hos HbA att påverkas av ökade mängder av den åsyftade allosteriska regulatören? 3p**

HbA är ett tetramert protein bestående av två alfa- och två beta-subenheter med en hemgrupp i vardera subenhet.

Den allosteriska regulatören som åsyftas är 2,3-BPG som bildas genom en isomerisering av den glykolytiska intermediären 1,3-BPG.

En molekyl 2,3-BPG binder med jonbindningar mellan de två beta-subenheterna och mera specifikt till basiska aminosyrarester (t.ex. lysin, histidin och/eller arginin) i dessa subenheter.

Inbinding av 2,3-BPG leder till en tätare HbA-struktur och att syremättnadskurvan för HbA förskjuts till höger. Denna högerförskjutning innebär att inbindingen av syre försvåras samtidigt som avgivandet av syrgas vid ett givet syrgastryck underlättas.

**Hur fungerar 2,3-bis-fosfoglycerat som allosterisk effektor av hemoglobin? Vilken fysiologisk betydelse har detta?**

2,3-bis-fosfoglycerat är en allosterisk inhibitor och binder till deoxyformen av hemoglobin och stabiliserar denna. Bindning av 2,3-BPG minskar alltså syreaffiniteten vilket gör att proteinet lättare kan lämna syre till vävnad med lågt syretryck.

**Beskriv kortfattat de molekylära proteinförändringarna i kollagen som är beroende av C-vitamin. Vilka aminosyror påverkas och på vilket sätt modifieras de? Förklara dessutom varför en utebliven C-vitaminberoende posttranslaterisk modifiering påverkar struktur och stabilitet hos kollagen. Redogör också för uppbyggnaden av en kollagenhelix och förklara de bakomliggande molekylära orsakerna till varför denna struktur bildas. 3p**

För att ett starkt kollagenprotein (t.ex. typ 1) skall bildas måste proteinkedjorna genomgå flera posttranslateriska modifieringar.

En sådan modifiering är hydroxylering av de modifierade aminosyraresterna hydroxyprolin respektive hydroxylysin.

De enzymer som katalyserar dessa reaktioner kräver C-vitamin för att de skall återgenereras efter den katalytiska reaktionen då en järnjon i det aktiva centret oxideras från 2+ till 3+.

Hydroxyleringen behövs för fortsatt posttranslaterisk modifiering i form av glykosyleringar som leder till aggregation av tropokollagenmolekyler som i slutändan skapar förutsättningar för kovalenta korsbindningar i form av allylsinbryggor.

Hydroxyprolin och hydroxylysin skapar också förutsättningar för vätebindningar.

Den färdiga kollagenmolekylen (tropokollagen) består av tre proteinkedjor.

Beroende på det stora inslaget av Pro- och Hyp-rester (hydroxyprolin), och den ringslutna sidokedjan i dessa aminosyrarester och de rymdgeometriska vinklar som detta medför, gör att dessa proteinkedjor bildar kollagenhelixar, som är vänstervridna helixar med tre aminosyrarester/varv (Gly-X-Y<sub>300</sub> där X och Y ofta är prolin och hydroxyprolin eller hydroxylysin).

**4p) Vid sårhäkning måste matrix återbildas. Ett viktigt protein i sammanhanget är kollagen. Bildningen av kollagen (typ 1) kräver bland annat vitamin C. Redogör med ord och skiss för strukturen av kollagen typ1 med hjälp av strukturnivåer och andra proteinkemiska begrepp. Redogör också för vitamin C:s funktion och betydelse för bildning av ett starkt kollagen. Redogör även för vilka andra posttranslateriska förändringar som detta protein genomgår.**

Primärstruktur: ca 333 repetitiva tripletter av aminosyraresterna Gly-X-Y: där X ofta är Pro och Y ofta Hyp/Hyl.

Sekundärstruktur hos vardera subenheten i det färdiga proteinet: vänstervriden helix med 3 aminosyrarester/varv.

Tertiärstruktur: fibröst/långsträckt protein.

Kvartärstruktur: tropokollagen tre subenheter.

Vitamin C behövs för att cofaktorn (järn) i enzymerna (*prolyl-* och *lysylhydroxylas*), som katalyserar hydroxyleringen av vissa specifika Pro och Lys-rester till Hyp respektive Hyl, skall kunna återreduceras ( $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$ ).

Därmed kan enzymerna bibehålla sin katalytiska förmåga.

Andra posttranslatoriska modifieringar är: glykosylering, bildande av disulfidbryggor, avklyvning av N- och C-terminaler extracellulärt, bildning av allysinrester, korsbryggebildning mellan tropokollagenmolekyler m.h.a. kovalenta lysin-allysinbryggor.

**(1p) Karaktärisera den omodifierade aminosyraresten glutamat vad avser funktionell grupp i sidokedjan samt indikera också med en enkel skiss i vilken typ av bindningar som aminosyran kan delta i.**

Glutamat har normalt en karboxylgrupp i sidokedjan och kan delta i jon- och vätebindningar till andra laddade aminosyrarester (även N- och C-terminaler) resp. andra aminosyrarester som i sina sidokedjor innehåller de elektronegativa atomslagen syre och/eller kväve med fria elektronpar.

## I magen:

**Redogör för nedbrytningen och processning av proteiner i matsmältningskanalens olika delar. Ange enzymer och andra faktorer som påverkar nedbrytningen av proteiner och vad som bildas i de olika delarna av matsmältningskanalen. 2p**

[Munhålan och esofagus: ingen signifikant påverkan.]

Magen: denaturering p.g.a. surt pH, det sura pH:t aktiverar pepsinogen till pepsin, som i sin tur kan aktivera andra pepsinogenmolekyler. Under inverkan av pepsin bildas huvudsakligen peptider.

Duodenum och jejunum: [genom inverkan av peptidhormonet sekretin neutraliseras pH:t i duodenum och genom inverkan av peptidhormonet kolekystokinin (CCK) stimuleras frisättningen av proteaser i zymogen form]. I

duodenum aktiveras zymogenet trypsinogen av enteropeptidas till trypsin. Trypsin i sin tur aktiverar de andra två zymogena serinproteaserna (kymotrypsinogen och proelastas) samt procarboxypeptidas (metalloproteaset) till motsvarande aktiva proteaser.

Från tunntarmslemhinnan utsöndras också aminopeptidaser. Sammantaget klyver dessa enzymer, med start i duodenum och under den fortsatta transporten i jejunum, peptiderna till fria aminosyrarester samt di- och tripeptider.

[Dessa nedbrytningsprodukter absorberas via sekundär aktiv transport tillsammans med natriumjoner resp. vätejoner.]

**Redogör för var och hur ett protein bryts ned till olika mindre produkter i matsmältningskanalen med angivande av relevanta enzymer och bildade produkter. 2p**

I magens sura miljö denatureras proteiner och pepsinogener aktiveras till pepsin som bryter ned proteiner till peptider. I tunntarmen frisätts under inverkan av CCK olika proteaser i inaktiv form (zymogener) från pankreas och i duodenums lätt basiska miljö (uppnås via sekretin som påverkar exokrina pankreas att utsöndra bikarbonat) aktiveras trypsinogen av enteropeptidas till trypsin, som i sin tur aktiverar kymotrypsin, elastas och karboxypeptidas C till aktiva proteaser; från tarmväggen frisätts aminopeptidas.

Dessa aktiverade proteaser, bryter ned peptiderna till fria aminosyror samt di- och tripeptider.

# METABOLISMEN av PROTEINER

## Enkolpoolen

**Redogör med angivande av samtliga s+p+coE för reaktionen som katalyseras av enzymet metioninsyntas. Ge dessutom en motiverad förklaring till varför purinsyntesen kan komma att påverkas vid nedsatt funktion av det aktuella enzymet. 2p**

L-homocystein + N5-metyltetrahydrofolat → L-metionin + THF

THF behövs för att bilda N10-formyl-THF. Denna form av THF bidrar med två kol till purinskelettet.

**Brist på vitamin B12 skulle teoretiskt kunna ge upphov till ryggmärgsbråck vilket kan bero på THF-brist. Redogör kortfattat för den molekylära och metabola orsaken till detta. 2p**

Detta beror på den s.k. folatfällan. Den enzymatiska omvandlingen av homocystein + N5-metyl-THF → THF och metionin (enzym: metioninsyntas) kräver vitamin B12 som cofaktor.

Vid B12-brist sker ingen regenerering av THF (folatfälla) och därmed minskar syntesen av puriner och dTMP som behövs för delande celler.

**Folsyrabrist kan leda till anemi hos den vuxna individen och missbildningar hos ett foster. Ange**

**a) hur folsyran modifierats för att den skall vara aktiv hos människa och**

**b) vilken övergripande molekylär funktion folsyra har i kroppen.**

**Redogör också kortfattat för det molekylära underlaget till varför folsyra kan orsaka megaloblastanemi och ha effekter på andra delande celler. 2p.**

I kroppen eller i mikroorganismer reduceras folsyran (dihydrofolatreduktas + 2NADPH) till tetrahydrofolsyra (THF)

Olika former av THF fungerar som bärare av s.k. enkolsfragment.

Enkolsfragment behövs b.l.a. vid syntesen av tymidin och puriner [& fosfatidylkolin & adrenalin]

Brist på folsyra kommer därför primärt att uppmärksammas i delande celler, som blodceller, och under olika faser av fostertillväxt.

**Metylering av DNA kräver DNA-metyltransferaser vilka använder sig av S-adenosylmetionin (SAM) som metyldonator. Folat samt vitamin B12 och B6 kan på olika sätt kopplas till omsättningen och bildningen av SAM. Redogör med angivande av s+p+e+coE för**

**a) hur SAM bildas samt**

**b) hur tillgången av folat och vitamin B12 metabolt kan hänga samman med att mängden SAM som bildas kan påverkas av tillgången på dessa ämnen och därmed i förlängningen DNA-metyleringen.**

"Svar se fig. 20.8 i CHF fjärde upplagan"

# Hemmetabolism

**En av intermediärerna i citronsyracykeln (TCA-cykeln) bidrar tillsammans med en annan molekyl till samtliga kol i hem. Redogör för den reaktion i hemsyntesen där denna TCA-cykel-intermediär ingår som ett av substraten med angivande av samtliga s+p+e. Beskriv också hur den aktuella reaktionen regleras endogent. 2p**

Glycin + succinyl-CoA  $\rightarrow$  ALA + CoA + CO<sub>2</sub>

Enzym: ALAS-I, ALAS-II

Endogen reglering: inhiberas av hem och järn

**Ökad nedbrytning av röda blodkroppar ger också upphov till anemi. Ibland kan det bildas antikroppar som binder till röda blodkroppar. Dessa antikroppar kan bildas vid till exempel vissa infektioner eller vid intag av läkemedel. De antikroppsbeklädda blodkropparna bryts ner i mjälten. Redogör för hur hemgrupper bryts ned och utsöndras från kroppen (s+p). 3p.**

Se bild 21.10 i biochem

Hem  $\rightarrow$  biliverdin (kräver O<sub>2</sub>, frisätts CO)

Biliverdin  $\rightarrow$  bilirubin

$\rightarrow$  konjugeras i levern till bilirubindiglukuronid (kräver 2UDP-glukuronsyra, frisätts 2UDP)

$\rightarrow$  omvandlas vidare i tarmen till bilirubin  $\rightarrow$  urobilinogen och utsöndras som sterkobilinogen i faeces eller som urobilin i urinen.

**Olika mutationer i de gener som kodar för enzymer involverade i syntesen av hem, kan ge upphov till olika typer av porfyrier. Vi de allra flesta porfyrierna, men inte alla, blir patienten känslig för ljus något som resulterar i klåda. Med utgångspunkt från de kemiska förändringar som sker under hemsyntesen ge en strukturell bakgrund till när patientens porfyri inte leder till ljuskänslighet såsom vid akut intermittent leverporfyri. 1p**

Porfyrier är samlingsnamn för en grupp av sällsynta sjukdomar med fel i hemsyntesen som leder till ansamling av olika former av hemintermediärer. Om enzymmutationen leder till ansamling av olika tetrapyrollintermediärer är patienten känslig för ljus troligen beroende på bildningen av syreradikaler. Mutationer tidigare tidigare i biosyntesen leder ej till ljuskänslighet. [lite dässigt svar va?]

**Det finns många olika orsaker till porfyri. Vilken primär metabolismväg är störd om man lider av porfyri? Vad är man som porfyripatient ofta känslig för? 1p**

Det är fel på hembiosyntesen. Man är ofta känslig för solljus.

**\*\*Redogör kortfattat för syntesen av hem (till exempel var i kroppen och i cellen, enkla byggstenar) och hur den regleras. 3p.**

8 st succinyl-CoA, 8 st glycin och en Fe<sup>2+</sup>

$\rightarrow$  hemmolekyl (protoporfyrinskelett med en Fe<sup>2+</sup>-jon centralt)

Åtta enzymer behövs för denna syntes som huvudsakligen sker i lever- och benmärgsceller.

Det första enzymet samt de tre sista enzymerna är lokaliserade mitokondriellt, medan övriga enzymer finns i cytoplasman.

Om det vid syntesen av hem uppstår ett överskott av hem som inte tas upp i globinmolekyler, Oxideras järnet i hem till Fe<sup>3+</sup> - hemin bildas och verkar feedbackinhiberande på ALA-syntas (aminoleuvulinsyntas), som katalyserar det första steget i biosyntesen nämligen kondensationen av glycin och succinyl-CoA. [halvdässigt svar]

**Ikterus uppkommer på grund av ansamling av en metabolit, som bildas vid nedbrytningen av den prostetiska gruppen i hemoglobin. Redogör för metabolismen av den prostetiska gruppen fram till och med utsöndringen av slutprodukterna. 3p**

Hemoglobinet bryts ned till hem och globin.

Hem klyvs med hemoxygenas och NADPH till biliverdin (en kedja, järn frisätts)

Som reduceras med NADPH till bilirubin.

Till levern transporteras det hydrofoba bilirubinet bundet till albumin.

I levern konjugeras bilirubin med 2 UDP-glukuronsyra till bilirubindiglukuronid som utsöndras i galla.

I tarmen omvandlas konjugatet till urobilinogen som oxideras till sterkobilin (via sterkobilinogen).

Sterkobilin lämnar kroppen via faeces, som därigenom får sin färg.

En liten del av urobilinogenet reabsorberas från tarmen och går med blodet till njurarna där det omvandlas till urobilin som ger urinen dess färg.

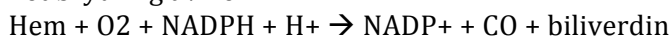
(En liten del av urobilinogenet reabsorberas från tarmen och går med blodet till levern och recirkulerar via gallan tillbaka till tarmen.)

**Enzymet UDP-glukosdehydrogenas katalyserar bildningen av en specifik aktiverad uronsyra (oxiderat socker). Ge en metabol förklaring hur brist på detta enzym skulle kunna leda till gulsot. Ledtråd: tänk på principer för hur enzymnamn gives för att initialt lista ut vilken reaktion som katalyseras av det aktuella enzymet. Vilken reaktion katalyseras av enzymet UDP-glukosdehydrogenas? (ange s+p+coe). Redogör för hur nedbrytningen av den substans som leder till den gula färgen vid gulsot. 3p.**

Enzymet i fråga katalyserar reaktionen:



Två molekyler UDP-glukuronsyra behövs för att konjugera bilirubin i levern. Bilirubin bildas genom nedbrytning av hem:



**Ikterus (gulsot) delas in i prehepatisk, hepatisk och posthepatisk. Hur yttrar sig sjukdomen och vad är den grundläggande metabola orsaken. För var och en av dessa ikterstyper, ange en funktionell eller molekylär förklaring. 2p.**

Den grundläggande orsaken till ikterus är att något är fel i hemnedbrytningen, något som manifesteras genom bland annat att huden liksom ögonvitan gulfärgas.

Prehepatisk – ökad produktion ofta p.g.a. hemolys, minskat upptag i levern

Hepatisk – nedsatt leverfunktion, nedsatt konjugationsförmåga

Posthepatisk – stopp i gallflödet (cancer, gallsten).

# Biosyntesen

## Aminotransferaser

Patienter med uttalad obesitas har ofta också fettinlagringar i levern. Laboratoriemässigt kan det visa sig som förhöjda mängder av transaminaser i blodet. Vanliga transaminaser är ALAT (=ALT eller GPT) och ASAT (=AST eller GOT). Förklara hur förhöjda mängder av transaminaser är ett mått på leverskada. Redogör också för vilka reaktioner som ALAT respektive ASAT katalyserar. Ange dessutom vilket vitamin/coenzym som krävs i dessa reaktioner samt beskriv vilken funktion som coenzymet har i reaktionerna. 3p.

Skadas levercellen läcker intracellulära enzymer (såsom transaminaser) ut i blodet.

ALAT: Alanin + a-kg  $\leftrightarrow$  pyruvat + glutamat

ASAT: Aspartat + a-kg  $\rightarrow$  oxaloacetat + glutamat (KOLLA UPP)

Coenzym pyridoxin/pyridoxalfosfat har en gruppöverförande funktion då det binder aminogruppen under reaktionen. [Har ett vitamin B6-derivat kovalent bundet till aktiva centrumet som gör detta]

Redogör för den reaktion (substrat + produkter samt ev. coe) som normalt katalyseras av ALAT i levern i samband med fasta eller svält. 1p.

Alanin + alfa-ketoglutarat  $\leftrightarrow$  pyruvat + glutamat (coenzym: pyridoxalfosfat)

**\*\*Vilket vanligt aminotransferas katalyserar bildningen av en aminosyra som behövs i ureacykeln. Vad donerar denna aminosyra nettomässigt till urea? Redogör för reaktionen där den aktuella aminosyran bildas samt för reaktionen där den bildade aminosyran deltar i ureacykeln. 2p**

*Aspartataminotransferas* (ASAT) katalyserar den aktuella transamineringen och bildningen av aminosyran aspartat:

Oxaloacetat + glutamat  $\leftrightarrow$  aspartat + alfa-ketoglutarat

Aspartat bidrar med en av aminogrupperna i urea.

I ureacykeln reagerar aspartat med citrullin under bildning av arginosuccinat

[enzym: argininosuccinatsyntetas (namn?), kräver ATP som omvandlas till AMP + PPi]

Redogör för hur aminosyran alanin i levern kan metaboliseras till en intermediär i glykolysen, som i sin tur vid ett välfött tillstånd kan omvandlas vidare till fett. Ange samtliga s+p+e i den aktuella reaktionen (OBS den fortsatta metabolismen för den i glykolysen bildade intermediären skall ej beskrivas).

Den andra produkten som bildas i den aktuella reaktionen kommer genom fortsatt metabolism ge upphov till en kväveförening. Redogör även för bildningen av denna kväveförening med angivande av s+p+e+coe.

Alanin + alfa-ketoglutarat  $\rightarrow$  pyruvat + glutamat

Enzym: alaninaminotransferas (ALAT)

Genom oxidativa deamineringen av glutamat frisätts alfa-aminogruppen i form av ammoniak som protoneras till ammonium medan kolskelettet blir till alfa-ketoglutarat.

Glutamat + NAD<sup>+</sup>  $\rightarrow$  alfa-ketoglutarat + NADH + NH<sub>3</sub>

Enzym: glutamatDH

NH<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>  $\rightarrow$  NH<sub>4</sub><sup>+</sup>

## Ureacykeln

I kroppen finns två olika karbamoylfosfatsyntetaser (CPS). I vilka olika generella metaboliska processer deltar de i? Var är de subcellulärt lokaliserade? Hur regleras de allosteriskt på ett positivt sätt? 2p

CPS1 – kväveeliminering i levern finns i mitokondriematrix, regleras positivt allosteriskt av N-acetylglutamin.

CPSII – pyrimidinbildning, cytosolärt, aktiveras allosteriskt av ATP och PRPP.



**Redogör med angivande av samtliga s+p och en enkel skiss för bildningen av urea. Utgå från den kväveinnehållande produkten som bildas i frågan ovan. Enzymnamn behöver endast anges för det enzym som reglerar ureacykelns hastighet. Markera i din figur vilka delar som sker i mitokondrien och vilka delar som sker ute i cytosolen. Beskriv också, hur ureacykel och citronsyracykel hänger ihop?**

**På vilket annat sätt kan kväve bundet till alfa-kolet utsöndras via njurarna och hur bidrar denna molekyl till syra-bas-balansen i njurarna. 6p**

I den oxidativa deamineringen frisätts alfa-aminogruppen hos glutamat i form av ammoniak som protoneras till ammonium medan kolskelettet blir till alfa-ketoglutarat.  
Enzymet är *glutamatDH*. [NAD<sup>+</sup> reduceras till NADH + H]

Ammonium, vätekarbonat och ATP utgör sen substrat för enzymet *karbamylfosfatsyntetas* som ger karbamylfosfat.

Denna reaktion utgör reglerpunkt i ureabildningen och *karbamylfosfatsyntetas* stimuleras av N-acetylglutamat, som bildas från glutamat och acetyl-CoA i respons till inflöde av aminosyror, t.ex. i samband med mat.

Karbamylfosfat kondenserar med ornitin så att citrullin bildas. Citrullin kondenserar i sin tur med aspartat i en reaktion som kräver ATP och ger argininosuccinat som spjälkas till fumarat och arginin.

Slutligen spjälkas arginin mha vatten till urea och ornitin där det senare kan påbörja ett nytt varv av ureacykeln. Urea går över i blodet och transporteras till njurarna för utsöndring.

Stegen fram t.o.m. citrullin-bildning sker i mitokondrien vartefter citrullin passerar ut i cytosolen där resterande steg fram t.o.m. urea-avspjälkningen sker.

Det ena kvävet i ureamolekylen kommer från den oxidativa deamineringen medan det andra härrör från aspartat.

Oxaloacetat i citronsyracykeln kan transamineras till aspartat som kan passera ut i cytosolen och där kondensera med citrullin.

Fumarat som spjälkas från argininosuccinat kan omvandlas till malat i cytosolen och sedan passera in i mitokondrien och där ansluta till citronsyracykeln och omvandlas till oxaloacetat som kan transamineras till aspartat osv.

Glutamin i njuren kan bilda ammoniak genom *glutaminas*-reaktionen där amidkvävet på sidokedjan avspjälkas. Ammoniaken protoneras till ammoniumjon och reaktionen har på så vis betydelse för syrabasbalansen i njuren. (Glutaminas-reaktionen är också av stor betydelse för buffringen av tarmmukosan).

## Protolysen

Vid svält och metabol acidosis exporteras glutamin från proteolysen i muskulatur, men också proportionellt mera från levern, för vidare metabolism i speciellt ett organ. Vilket är organet? Vilka två metabola funktioner kan glutamin ha i det aktuella organet under dessa metabola betingelser? Redogör för metabolismen av glutamin i detta organ till en intermediär i citronsyracykeln (samtliga s+p+e+coe, obs citronsyracykeln skall ej beskrivas). 3p

Njuren.

Under dessa metabola betingelser deltar glutamin både i syra-bas regleringen och i glukoneogenesisen.

Glutamin + H<sub>2</sub>O → Glutamat + NH<sub>3</sub>. Enzym: glutaminas

Glutamat + NAD<sup>+</sup> → alfa-ketoglutarat + NH<sub>3</sub> + NADH + H<sup>+</sup>. Enzym: glutamatdehydrogenas

Från vilken vävnad kommer huvudsakligen aminosyran alanin vid detta svälttillstånd? Beskriv hur de olika delarna av alaninmolekylen tas om hand i leverceller och omvandlas till två olika föreningar som exporteras från levern (samtliga steg i dessa processer ska anges, strukturformler erfodras inte). 6p

Alaninet kommer från skelettmuskulaturen (eller från tarmen där glutamin genomgått omvandling till alanin).

- 1) Transaminering av alanin (mha ALAT) till pyruvat. Aminogruppen tas bort av alfa-ketoglutarat, som därigenom omvandlas till glutamat.
- 2) Pyruvat går in i glukoneogenesisen. Processen ska anges stegvis, pyruvat in i mitokondrien, pyruvat + CO<sub>2</sub> + ATP → oxaloacetat + ADP + Pi, Oxaloacetat + NADH → malat + NAD, ut till cytosolen Malat + NAD<sup>+</sup> → oxaloacetat + NADH Oxaloacetat + GTP → PEP + GDP + CO<sub>2</sub>

Därefter glukoneogenesisen till glukos. Export av glukos till blodet.

- 3) Aminogruppen in i ureacykeln ... se fig 19.14
- 4) Export av urea till blodet (för utsöndring via njurarna).

Karbamylfosfatsyntas I i mitokondrien, stimuleras av N-acetylglutamat som det bildas mer av vid överskott på aminosyror.

- A) katalyserar NH<sub>4</sub><sup>+</sup> + CO<sub>2</sub> + 2ATP → karbamoylfosfat + 2ADP + Pi
- B) Karbamylfosfat + Ornitin → citrullin, ut ur mit
- C) Citrullin + Aspartat + ATP → Argininosuccinat + AMP + PPi
- D) Argininosuccinat → arginin + fumarat
- E) Arginin + H<sub>2</sub>O → Urea + Ornitin

Förutom att påverka genaktiviteten hos många proteiner stimulerar T3 också nedbrytningen av muskelproteiner, vilket resulterar i frisättning av bland annat aminosyrorna alanin och glutamin. Redogör för hur aminosyran alanins kolskelett tas om hand i leverceller och omvandlas till en förening som exporteras från levern. Samtliga steg i dessa processer, med angivande av s+p+e+coe, skal anges till och med steget som katalyseras av fosfoenolpyruvatkarboxykinas. Därefter skall processen enbart beskrivas principiellt och inga reaktionsformler erfodras. 4p

(Alaninet kommer från skelettmuskulaturen (eller från tarmen där glutamin genomgått omvandling till alanin).

- 1) Transaminering av alanin (mha ALAT) till pyruvat. Aminogruppen tas upp av alfa-ketoglutarat, som därigenom omvandlas till glutamat.
- 2) Pyruvat går in i glukoneogenesisen. Glukoneogenesisen ska anges stegvis: Pyruvat in i mitokondrien Pyruvat + CO<sub>2</sub> + ATP → oxaloacetat + ADP + Pi (enzym: pyruvatkarboxylas)

Oxaloacetat + NADH + H<sup>+</sup> → malat + NAD<sup>+</sup> (enzym: malatdehydrogenas)

Uttransport av malat till cytosolen

Malat + NAD<sup>+</sup> → oxaloacetat + NADH + H<sup>+</sup> (enzym: malatdehydrogenas)

Oxaloacetat + GTP → PEP + GDP + CO<sub>2</sub> (enzym: fosfoenolpyruvatkarboxykinas)

Därefter omvänd glykolys (glukoneogenes). Export av glukos till blodet.

**Redogör i detalj för hur aminosyror och ammoniak som bildats genom olika protolytiska reaktioner, kan omvandlas till framförallt aminosyrorna alanin och glutamin innan de exporteras från skelettmuskulatur? 3p.**

Transaminering av de flesta aminosyrorna med alfa-ketoglutarat och olika transaminaser leder till bildning av olika alfa-ketosyror och glutamat.

Fortsatt transaminering av en del glutamat med enzymet ALAT och pyruvat leder till återbildning av alfa-ketoglutarat samt bildning av alanin.

En del glutamat kommer också i en ATP-krävande process m.h.a. *glutaminsyntetas* reagera med NH<sub>3</sub> under bildning av glutamin + ADP + Pi.

### Översiktsfrågor

**Alkoholmissbruk kan leda till skrumplever (levercirros) vilket i sin tur kan leda till "levercoma" bland annat genom att ammoniumjoner når för hjärnan toxiska nivåer. Vilken process i levercellerna är nedsatt eller utslagen i samband med levercoma? Med utgångspunkt från alfa-aminosyror redogör för de metabola processer (s+p) som sker i levern, till utsöndringsprodukten samt för den senare, ange varifrån de två kväveatomerna i denna struktur härrör! I redogörelsen skall anges subcellulär lokalisering för de olika reaktionerna, cofaktorer, reglering. 4p.**

Se CHF kap 19 för detaljer

Svaret skall innehålla:

Transamineringar

Oxidativ deaminering

Karbamoylfosfatsyntetasreaktionen

Ureacykeln

Kväve från ammoniumjoner resp. aspartat (glutamat)

Att en alkoholist har leverskador (cirros) vilket leder till att det bildas cirkulation runt levern. Detta resulterar i att porta-blodet går direkt in i blodomloppet istället för till levern. Därför kan inte ammoniak i blodet omvandlas via urea-cykeln utan stiger i blodet istället. För höga nivåer av ammoniak i blodet är neurotoxiskt och kan i höga koncentrationer orsaka koma och död.

# Speciella aminosyror

## Serotonin

Det är viktigt att klargöra orsaken till obesitas (överikt) eftersom rätt diagnos kan leda till framgångsrik behandling. Depression kan ibland vara orsaken till obesitas (genom tröstätning). Antidepressiv behandling kan därför vara till stor hjälp för vissa patienter. Serotonin är en viktig transmittor (signalsubstans) i hjärnan som påverkar sinnesstämningen. Redogör för hur serotonin bildas (samtliga s+p+e och coe) och nedbryts i centrala nervsystemet. Ange också om man har relativt låga eller höga nivåer av serotonin vid depression (ledtråd: tänkt på seminariet om aminosyrametabolism). 2p.

Tryptofan + O<sub>2</sub> + BH<sub>4</sub> → H<sub>2</sub>O + BH<sub>2</sub> + 5-hydroxytryptofan

Enzym: hydroxylas

Cofaktor: BH<sub>4</sub> (tetrahydrobiopterin) på substratsidan, på produktsidan: BH<sub>2</sub> (dihydrobiopterin)

5-hydroxytryptofan → serotonin + CO<sub>2</sub>

Enzym: dekarboxylas (m PLP i mina anteckningar, d.v.s pyridoxalfosfat, vit B6-derivat??)

→ → 5-hydroxyindolättiksyra (5-HIAA).

Låga nivåer vid depression.

**Serotonin bildas från en aminosyra på ett principiellt likartat sätt som där dopamin bildas från tyrosin. Beskriv kortfattat hur serotonin (5-HT, 5-hydroxytryptamin) bildas. Ange s+p+ ev. coe i de reaktioner som leder fram till bildningen av 5-HT. Ange också vilka modifiering som sker i de olika reaktionsstegen. 2p**

När aminosyran tryptofan hydroxyleras på sexringen

m.h.a. molekylärt syre (O<sub>2</sub>) och coenzymet tetrahydrobiopterin

då bildas 5-HT och vatten. [och dihydrobiopterin]. [Enzymet heter hydroxylas]

När 5-hydroxytryptofan därefter dekarboxyleras bildas serotonin (5-HT).

[Där krävs PLP, pyridoxalfosfat, som coenzym. Enzymet heter dekarboxylas]

[serotonin bryts ner av MAO]

## Arginin

**Beskriv med angivande av samtliga s+p+CoE reaktionen som katalyseras av eNOS. 1p**

Arg + O<sub>2</sub> + NADPH + H<sup>+</sup> → NO + NADP + citrullin

(enzymet heter också??? NOSyntas)

(NO spelar roll i kärldilutation)

## Katekolaminer

**De flesta nyfödda i Sverige testas för en enzymdefekt som kan leda till fenylketonuri. Redogör för den reaktion som katalyseras av det aktuella enzymet som man vanligen testas för (samtliga s+p+e). 1p.**

Fenylalanin + tetrahydrobiopterin + O<sub>2</sub> → tyrosin + dihydrobiopterin + H<sub>2</sub>O

Enzym: fenylalaninhydroxylas

**I Sverige screenas de flesta nyfödda barn för mutationer i ett specifikt enzym som då det är muterat kan leda till fenylketonuri (PKU). Redogör för reaktionen som normalt katalyseras av det aktuella enzymet (samtliga s+p+e+coe). 1p.**

Phe + tetrahydrobiopterin + O<sub>2</sub> → Tyr + dihydrobiopterin + H<sub>2</sub>O

Enzym: fenylalaninhydroxylas

**Dopamin (DA) kan endogent bildas från den essentiella aminosyran fenyalanin (Phe). Med utgångspunkt från Phe, redogör för bildningen av DA genom att ange samtliga s+p+e i de olika reaktionsstegen [alternativt till enzymnamn beskriv den kemiska förändring som sker i reaktionssteget]. 2p**

$\text{Phe} + \text{O}_2 + (\text{tetrahydrobiopterin (THB)}) \rightarrow \text{Tyr} + \text{H}_2\text{O} + (\text{dihydrobiopterin (DHB)})$

Enzym: Fenylalanin-hydroxylas

$\text{Tyr} + \text{O}_2 + (\text{tetrahydrobiopterin, THB}) \rightarrow \text{DOPA} + \text{H}_2\text{O} + (\text{dihydrobiopterin DHB})$

Enzym: Tyrosin-hydroxylas

$\text{DOPA} \rightarrow \text{Dopamin} + \text{CO}_2$

Enzym: dopa-dekarboxylas [coenzym pyridoxalfosfat]

**Noradrenalin (NA) och adrenalin (A) är strukturellt mycket närbesläktade signalmolekyler som bildas på olika ställen i kroppen. Från vilken essentiell aminosyra bildas dessa båda signalmolekyler och var i kroppen bildas huvudsakligen respektive signalsubstans? Vilken molekylär förändring sker vid omvandlingen av noradrenalin till adrenalin – vilket annat substrat behövs och vilken annan produkt bildas? 2p.**

Både NA och A bildas från den essentiella aminosyran fenyalanin (avdrag för Tyr som ej är en essentiell aminosyra).

Vävnads- och/eller cellspecifik expression erhålls genom att det enzym som katalyserar bildningen av A från NA inte uttrycks.

Adrenalin bildas huvudsakligen i binjuremärgens kromaffina celler medan NA huvudsakligen bildas i specifika neuron.

Den molekylära omvandlingen som sker vid omvandlingen av NA till A är en metylering

där SAM fungerar som metyldonator och det bildas SAH. [enzym: transferas]

**Nedbrytning av triacylglyceroler i fettväv stimuleras bland annat av noradrenalin. Redogör för bildningen av noradrenalin med utgångspunkt från aminosyran tyrosin. Samtliga s+p+coe+e. Som alternativ till enzymnamn kan den kemiska förändringen i reaktionen beskrivas. 2p**

$\text{Tyrosin} + \text{O}_2 + \text{THB} \rightarrow \text{L-DOPA} + \text{H}_2\text{O} + \text{DHB}$

Enzym: tyrosinhydroxylas

$\text{L-DOPA} \rightarrow \text{dopamin} + \text{CO}_2$

Enzym: dopa-dekarboxylas

$\text{Dopamin} + \text{O}_2 + \text{askorbat} \rightarrow \text{noradrenalin} + \text{H}_2\text{O} + \text{dehydroaskorbat}$

Enzym: dopamin-Beta-hydroxylas [kräver också  $\text{Cu}^{2+}$ ]