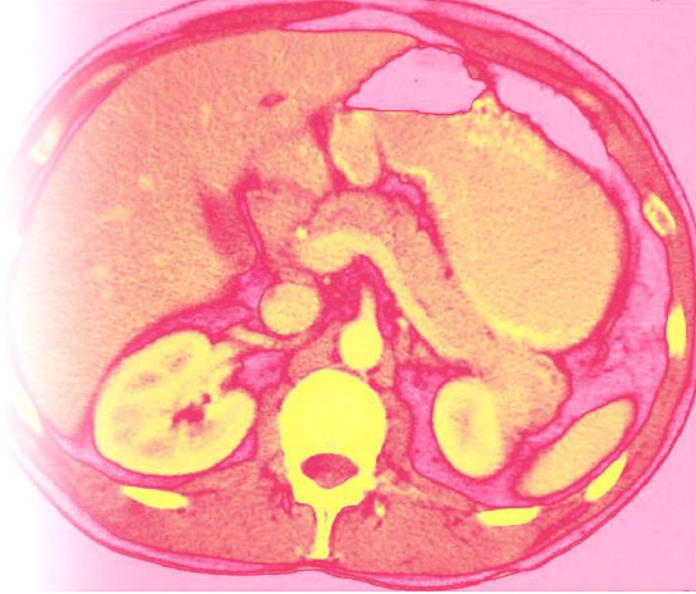
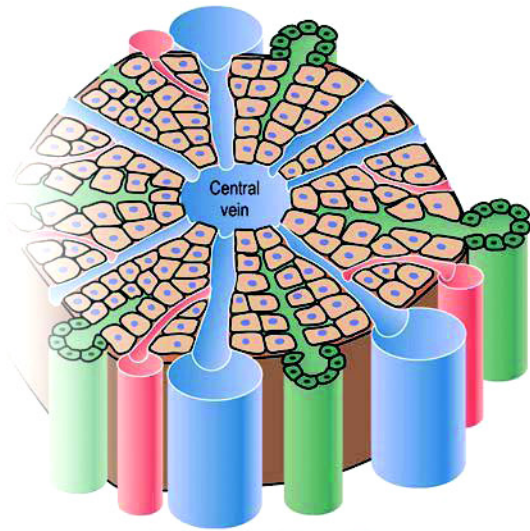


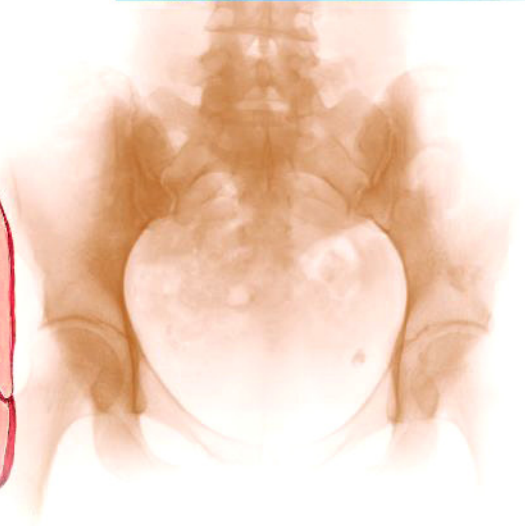
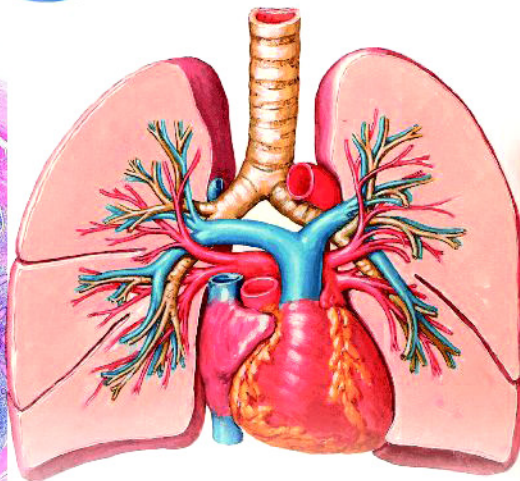
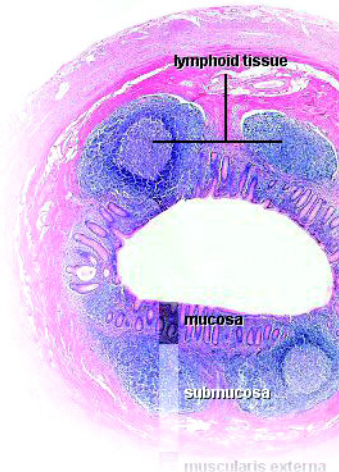
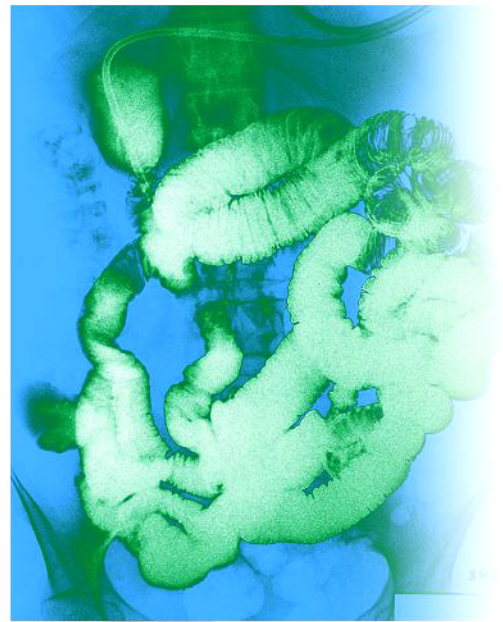
Kompendium



Termin 1A



Kull
'04



Håkon Bue
Erlend Refsdal
Torkild Skaar
Kari Thoresen
Ingvild Vatten

Kompendium for termin 1A ved Det Medisinske Fakultet, Trondheim, er skrevet fra november 2004 til april 2005. Teksten er satt sammen av en gruppe på fem personer. Kildene til hvert tema er i all hovedsak fagbøker, supplert med opplysninger hentet fra nettet. Illustrasjonene er hentet fra nettet. Teksten er kvalitetssikret på best mulig vis, men ingen garanti gis mot feil eller mangler som fremdeles kan være i teksten. Ny forskning kan erstatte den viten som er lagt til grunn for det faglige innholdet i kompendiet. Les teksten med normal kildekritikk, så vil du finne mye nyttig informasjon her.

Etter gjennomgang av læringsmålene er det gjengitt hva fakultetet legger i ordvalg og kriterier i forbindelse med spørsmål til eksamen.

Sist i kompendiet er det også en anatomisk tabell som dekker behovet for termin 1B.

Komplette læringsmål, termin 1A

1.0 Studieteknikk

- 1.1 Anvende problembasert læring for å definere egne læringsmål
- 1.2 Delta i arbeidet i PBL-gruppen på en positiv måte og gi konstruktiv evaluering av egen og medstudentenes innsats i gruppearbeidet
- 1.3 Bruke medisinsk bibliotek til å finne informasjon og innhente ny kunnskap

2.0 Medisinsk biologi

Biokjemi og genetikk

- 2.1 Beskrive den generelle strukturen til karbohydrater, lipider, aminosyrer og nukleinsyrer,
- 2.2 Forklare stoffenes fysikalsk-kjemiske egenskaper ut fra dette
- 2.3 Beskrive den genetiske koden, replikasjon, transkripsjon og translasjon
- 2.4 Beskrive prinsipper for regulering av genekspresjon
- 2.5 Gjøre rede for hovedfunksjonene til karbohydrater, lipider, nukleinsyrer og proteiner
- 2.6 Forklare hvordan aminosyrene kan deles inn i ulike klasser, og forklare hvordan proteinenes egenskaper avhenger av hvilke aminosyrer de består av
- 2.7 Beskrive detaljert nedbrytingen av disakkarider, monosakkarider og fettsyrer – og forklare hvordan denne er koblet til dannelsen av ATP
- 2.8 Forklare hva som menes med essensielle aminosyrer og fettsyrer
- 2.9 Definere begrepene vitamin og mineral, angi de viktigste mineraler og vitaminer – og beskrive deres biologiske funksjoner
- 2.10 Beskrive lipoproteinenes struktur og funksjon
- 2.11 Beskrive oppbygningen av kromosomer
- 2.12 Forklare hva en karyotype er og beskrive de viktigste cytogenetiske metoder
- 2.13 Forklare ulike typer mutasjoner og kromosomfeil – og forklare hvordan ulike typer mutasjoner kan påvirke produksjon og funksjon av proteiner
- 2.14 Beskrive den generelle oppbygningen av gener, og forklare prinsippene for Mendelsk arv – og arv av mitokondrielt DNA

Cellebiologi

- 2.15 Beskrive oppbygningen av prokaryote og eukaryote celler
- 2.16 Beskrive de ulike organeller i pattedyrceller og gjøre rede for deres funksjoner
- 2.17 Beskrive biologiske membraner, reseptorer og hormoner
- 2.18 Beskrive cellesyklus, mitose og meiose
- 2.19 Beskrive hovedtrekkene i hvordan de store organene i pattedyr er oppbygd og angi deres lokalisasjon
- 2.20 Innstille og bruke et vanlig lysmikroskop, og forklare dets oppbygning og virkemåte
- 2.21 Identifisere og ulike typer celler og ekstracellulære komponenter i mikroskopiske preparater fra epitel, bindevev, muskelvev og nervevev

3.0 Medisinske grunnbegreper

Medisinsk etikk

- 3.1 Gjøre rede for grunnleggende medisinsk-etiske prinsipper og vise hvordan disse kan anvendes på etiske problemer innen medisinsk praksis
- 3.2 Forklare hva som ligger i skillet mellom teoretisk og anvendt etikk

-
- 3.3 Angi de fire prinsipper for helseetikk, forklare hva prinsippene innebærer og anvende prinsippene til å foreslå mulige løsninger i oppgitte situasjoner
 - 3.4 Forklare hva som menes med henholdsvis pliktetikk, nytteetikk (utilitarisme) og kasuistisk etikk
 - 3.5 Forklare hva taushetsplikten innebærer, og gjøre rede for grunner til at taushetsplikten har den plass den har innen den medisinske kultur
 - 3.6 Forklare hvordan medisinsk vitenskap og praksis kan sies å bygge både på naturvitenskapelige og humanistiske fagtradisjoner
 - 3.7 Beskrive ulike oppfatninger av helse og sykdom, og drøfte hvordan ulik forståelse av disse begrepene kan føre til ulike prioriteringer og ulike arbeidsmåter i helsevesenet
 - 3.8 Forklare hva som menes med paradigmer, paradigmeskifter og ulike forståelsesmåter innen medisinen
 - 3.9 Beskrive de viktigste idéer og politiske krefter som har ledet til utviklingen av de nordiske velferdsstatene
 - 3.10 Forklare hva som menes med «hypotese» og «hypotesetesting» i statistikken
 - 3.11 Definere begrepene «signifikans» og «signifikanssannsynlighet» – og ut fra oppgitt signifikanssannsynlighet diskutere resultatene av enkle undersøkelser

Medisin, miljø og samfunn

- 3.12 Definere elementære begreper som beskriver sykdomsforløp og prognose
- 3.13 Definere vanlig brukte mål for forekomst av sykdom og anvende disse på empiriske tallmaterialer
- 3.14 Gjøre rede for ulike betydninger av uttrykket «årsak til sykdom»
- 3.15 Angi og forklare ved hjelp av eksempler hva som kan brukes til å definere en sykdom eller en medisinsk diagnose
- 3.16 Definere begrepene «symptom» og «tegn» – og bruke disse begrepene i beskrivelse av sykdomsbilder
- 3.17 Angi de sentrale verdier som helsetjenesten bygger på og forklare hva disse innebærer
- 3.18 Skissere hovedlinjene i hvordan helsevesenet i dagens Norge er bygget opp
- 3.19 Gjøre rede for ulike syn på forebyggingens plass i dagens helsetjeneste
- 3.20 Angi og beskrive hovedelementene i Folketrygden

4.0 Klinisk medisin

- 4.1 Samtale med pasient og derved fremskaffe opplysninger om vedkommendes helsetilstand, symptomer og de konsekvenser slike plager har for funksjonsnivået
- 4.2 Beskrive gangen i en konsultasjon
- 4.3 Beskrive hvilke holdninger og forventninger som pasienter kan ha til legen, og diskutere hvordan dette definerer en legerolle
- 4.4 Forklare hva de viktigste terapeutiske modaliteter innebærer og angi skjematisk hvilken plass de har i behandling av vanlig forekommende typer av sykelige tilstander
- 4.5 Definere elementære begreper som beskriver sykdomsforløp og prognose, og bruke disse begrepene i beskrivelser av sykdomsbilder
- 4.6 Definere og gi en enkel karakteristikk av: graviditet, trisomi 21, diabetes mellitus, kreft, hemofili
- 4.7 Forklare skjematisk hvordan psykologiske forhold og kroppslige tilstander gjensidig kan påvirke hverandre
- 4.8 Diskutere hvordan psyke, atferd og sosiale forhold kan påvirke helsetilstanden

5.0 Tillegg til læringsmål for 1A

- 5.1 Forklare proteiners primær,- sekundær,- tertiær- og kvartærstruktur, og beskrive fysiske og kjemiske mekanismer som bestemmer slik struktur
- 5.2 Forklare hvordan proteiner kan interagere med andre proteiner og nukleinsyrer, og gi eksempler på den rolle slike interaksjoner spiller i organismen
- 5.3 Forklare prinsipper for separasjon og analyse av proteiner og nukleinsyrer ved elektroforese og kromatografi
- 5.4 Forklare enzyms hovedfunksjon, og definere begrepene K_m og V_{max}
- 5.5 Forklare hvordan enzyms aktivitet kan reguleres i cellene
- 5.6 Forklare omsetningen av aminosyrer i kroppen og spesialiserte funksjoner av noen aminosyrer
- 5.7 Beskrive cellens cytoskjelett og dets funksjoner
- 5.8 Beskrive gamatogenese og befruktning
- 5.9 Beskrive hovedtrekkene i utviklingen av embryo fra befruktet eggcelle til dannelsen av tre kimlag, og angi hvilke strukturer de tre kimlagene gir opphav til

2.1/2.2 Struktur og fysikalsk-kjemiske egenskaper

Karbohydrater

Kilder: Har lagt vekt på Lippincott kapittel sju, stoffet er sjekket opp mot forelesning om karbohydrater, men det er ikke lagt vekt på å få med alt som ble tatt opp der da dette alt er oppsummert godt i forelesningskompendiet.

Karbohydrater

Karbohydrater er det mest overveldende stoffet i naturen. De har en rekke funksjoner, som å bidra til en signifikant del av energien i dietten til mange organismer, tjene som energilager i kroppen (glukogen), og som cellemembrankomponenter.

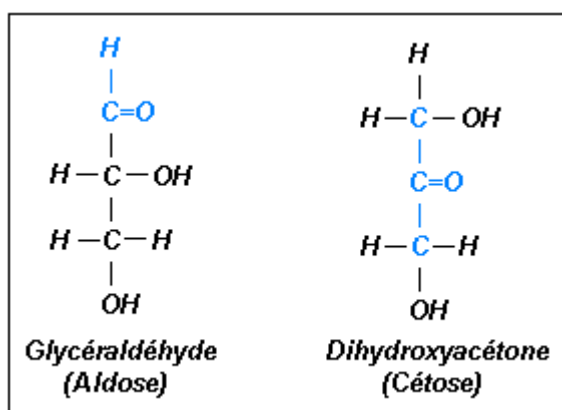
Karbohydrater består av karbon, hydrogen og oksygen, og har empirisk formel $(CH_2O)_n$, og derav navnet, hydrater - av - karbon.

Monosakkarider er enkle karbohydrater med multiple $-OH$ -grupper, og er monomeren som bygger opp *disakkarider* som består av to kovalent bundne monosakkarider. Flere monomerer kan også bindes sammen. Sakkarider bestående av noen få enkle enheter kalles *oligosakkarider*, 3-12 (disakkarider kan betraktes som oligosakkarider, men dette tar bort mye av begrepets mening). Større sammenheter av sakkarider benevnes *polysakkarider* (+12 til flere hundre, disse tallene kan variere noe).

Monosakkarider kan bli klassifisert i forhold til antallet karbonatomer de inneholder. Eksempelvis er ribose en pentose, og glukose en hexose.

Karbohydrater hvor den mest oksiderte funksjonelle gruppen er en aldehydgruppe, kalles aldoser (eks. Glyceraldehyd, fra TCA). Tilsvarende for keton, ketoser (eks. dihydroxyacetone, fra TCA).

Man navngir karbonatomene i forhold til enden som inneholder karbonyl-karbon, det vil si aldehyd eller ketongruppen.



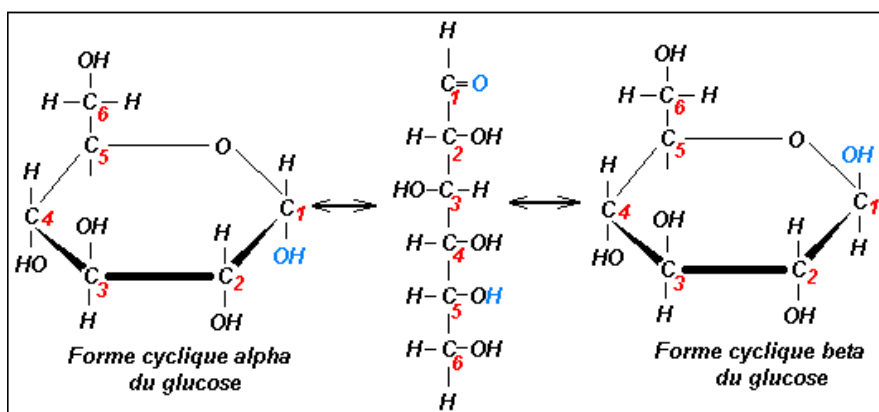
Kjemiske forbindelser med samme formel men ulik struktur kalles *isomerer*. Fruktose, galaktose, manose og glukose er alle isomerer av hverandre. Om denne ulikheten bare rommer konfigurasjonen rundt *ett* karbonatom, betegnes de som *epimerer* – de er fortsatt også isomerer. Eksempelvis er glukose og galaktose C-4 epimerer, deres strukturelle ulikhet er posisjoneringen av $-OH$ gruppen på C-4.

En særegen isomerform er å finne blant karbohydrater som er speilbilder av hverandre, *enantiomerer*. Disse begrepsfestes som L- og D-utgaver. (D-glyceraldehyd)

L: levo rotatory (roterer polarisert lys mot venstre)

D: dextro rotatory (roterer polarisert lys mot høyre)

For å bestemme hvilke utgave man har å gjøre med, ser man på hvilken vei hydroksylgruppen er plassert. Er den på venstre side har vi å gjøre med en L-utgave. For karbohydrater med mer enn ett asymmetrisk karbonatom, vil D- eller L-formen referere til karbonatomet lengst borte fra karbonylgruppen. D-formen er den vanligste formen i mennesket.



Karbohydrater kan finnes i både kjede og ringform. Ringformen er vanligst (+99%). Ringen benevnes *pyranose-ring* oppkalt etter det ringformede molekylet pyran. I ringform har aldehyd eller ketongruppen reagert med en alkoholgruppe i sammen sukkermolekylet. Da dannes et *anomerisk* karbonatom, karbon-1 for aldoser (eks. glukose) og karbon-2 for ketoser. Stereoisimorene kalles *anomerer* – C med hydroksylgruppen henholdsvis *under* (α -utgaven) og *over* (β -utgaven) ringen (gjelder for D-karbohydrater).

Enzymer er i stand til å skille mellom disse utgavene. Glukogen syntetiseres fra α -D-glukopyranose, mens cellulose utgangspunkt er β -D-glukopyranose. Anomere er i likevekt med hverandre og kan bli spontant konvertert, *mutarotering*.

Om oksygenet på den anomere gruppen ikke er tilknyttet noen annen struktur, er sukkeret et reduserende sukker. Et reduserende sukker kan reagere med andre kjemiske reagenter, redusere disse, og den anomere gruppen blir da oksidert.

Karbohydrater kan bindes med *glykosidbinding* (den anomere hydroksylgruppen og hydroksylgruppen til et annet karbohydrat eller forbindelse) til andre karbohydrater, men ikke til karbohydratstrukturer, puriner og pyriminider (nukleinsyrer), aromatiske ringer (steroider), proteiner (glukoproteiner, glukosaminoglukaner), og lipider (glukolipider).

Glykosidbindinger navngis i forhold til numrene på de involverte karbonatomene og til plasseringen av den anomere hydroksylgruppen, eksempelvis er laktose bestående av β -galaktose og glukose med $\beta(1-4)$ glykosidbånd. (Merk at her er det galaktose hydroksylgruppen i bindingen som er den anomere hydroksylgruppen i bindingen. Glukosen er fremdeles et reduserende sukker).

Glykosaminoglykaner er store komplekser av negativt ladede hetropolysakkaridkjeder. De er generelt forbundet med en liten mengde proteiner og danner da proteoglykaner, som typisk består av over 95 prosent karbohydrater. Glykosaminoglykaner har den spesielle evnen å kunne binde store mengder vann, og er derved med på å produsere det gelélignende nettveket som danner ekstracellulær matrix, EM. Dette nettverket holder celler på plass, og skaper porøsitet, slik at næringsstoffer og oksygen kan diffundere til cellene.

Den viskøse, smørende delen av mukus (slim) skyldes også glukosaminoglykaner. Stoffet er komponert av repeterende disakkaridenheter [syresukker- aminosukker]. Aminosukkeret (en amino-gruppe er heftet på sukkeret i stedet for en hydroksylgruppe) er enten en D-glukoseamin eller D-galaktoseamin, hvor aminogruppen ofte er acetylt (acetyl [eddiksyre CH_3COOH] er heftet på aminogruppen).

Aminosukkeret kan også være sulfatert på karbon 4 eller 6 eller på et ikke-acetylt nitrogen. Syresukkeret er enten D-glucuronic acid eller L-iduronic acid. Syre- og sulfatgruppene gir glykosaminoglykanene deres sterke negative ladning.

På grunn av sine store antall negative ladninger tenderer heteropolysakkaridkjedene til å være utstrakt i løsninger. De frastøter hverandre og omgis av et skjell av vannmolekyler. Når de kommer i nærheten av hverandre, «glir» de fra hverandre mye på samme måte som magneter med samme ladning som kommer i nærheten av hverandre.

Dette gir slimsekretet dets spesielle egenskaper. Når stoffet klemmes blir vannet skviset ut, når trykket lettes kommer glykosaminoglykanene tilbake til sin naturlige form på grunn av frastøtelsen av de heterofile negative ladningene. Dette bidrar til spensten i synovialvæsken og den glassaktige konsistensen til øyet.

Alle glykosaminoglykanene bortsett fra hyaluronsyre er kovalent bundet til proteiner. Dette gjør dem til proteoglykaner, som vi finner i en rekke av kroppens bestanddeler. Brusk består av proteoglykan dannet rundt et kjerneprotein med haler av glykosaminoglykaner holdt fra hverandre av de negative ladningen. Dette gir en børsteform. Syndecan er integralmembran proteoglykaner, versican og aggrecan er de dominerende ekstracellulære proteoglykanene, og neurocan og cerebrocan finnes hovedsakelig i nervesystemet. Glykosaminoglykanene brytes ned i lysosomer som inneholder hydrolyserende enzymer. Ekstracellulære eller celleoverflatekomponenter må først inn i cellen ved fagocytose, og danner da en vesikkel.

Mucopoly glykoproteiner er proteiner hvor oligosakkarider er kovalent bundet på proteinet. De skiller seg fra proteoglykaner (som dog kan betraktes som en spesiell type glykoproteiner) ved at lengden av sakkaridene er relativt korte (ofte 2-10 monomerer) I tillegg er det her ikke snakk om repeterende disakkaridenheter, og karbohydratkjedene er ofte forgrenede i stedet for lineære, og trenger ikke være negativt ladede. Mengden karbohydrater varierer sterk.

Oligosakkaridet er koblet til proteinet enten gjennom en N- eller O-sammenføyning. I det første tilfellet er sukkerkjeden koblet til amidgruppen av en aspargin sidekjede (sammenkoblingen skjer i endoplasmatiske retikulum). I O-sammenføyninger er sukkerkjeden koblet til en hydroksylgruppe av enten serin eller threonine R-gruppe.

For kollagen er det en O-glykosid sammenføyning mellom galaktose eller glukose og hydroksylgruppen til hydroksylisin). O-koblet glykosylering skjer i Golgi. Et glykoprotein kan inneholde begge eller bare den ene typene sammenføyninger. De O-bundne har ett eller flere av mange ulike sukker bundet til seg i lineære eller forgreinede former. De finnes ofte som membrane glykoproteinkomponenter eller som ekstracellulære glykoproteiner. For eksempel har de en avgjørende rolle i forhold til determinanter til A B O blodgruppene.

De N-sammenføyde oligosakkaridene faller på sin side inn i to grupper: komplekse oligosakkarider og høy-mannose oligosakkarider. Begge inneholder de samme kjerne-pentasesakkaridene, men de komplekse oligosakkarider inneholder mange ulike sakkarider i tillegg, mens restbestandelen i høy-mannose oligosakkarider i stor grad er mannose.

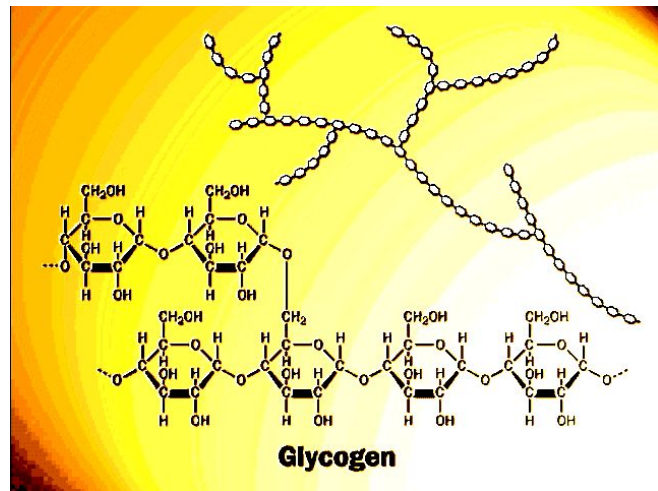
Modifisering av N-koblede oligosakkarider skjer i Golgi, «trimming» av de oligosakkaridene som opprinnelig ble satt på i ER og påkobling av nye sukkermolekyler.

Glykoproteiner finner vi i kroppen i en lang rekke sammenhenger, blant annet celleoverflate-gjenkjenning (av andre celler, hormoner eller virus). Celleoverflateantigenisitet (lager antistoff, immunforsvar) som komponenter i den ekstracellulære matriks, og i musin (slim) i gastrointestinal og urogenital tractus, hvor de tjenestegjør som beskyttende biologisk smøring. I tillegg er omtrent alle globulære proteiner i humant plasma glykoproteiner.

Mange sammenkoblede monomerer begrepsfester polysakkarider. I forhold til denne gruppen kan det nevnes at planter lagrer glukose som amylose eller amylopektin, fellesbetegnelsen er stivelse. Amylose er en glukosepolymer med $\alpha(1-4)$. Amylopektin er en glukosepolymer med mest $\alpha(1-4)$ bindinger, men også forgreininger dannet av $\alpha(1-6)$ i forgreiningspunktet.

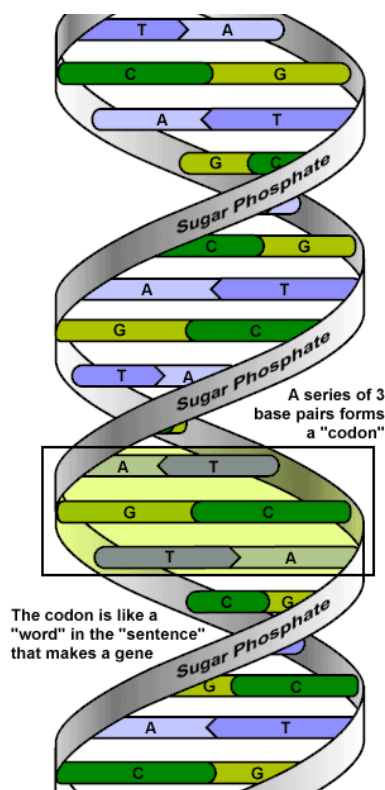
Stivelse spaltes av amylase, et enzym som skilles ut av spyttkjertlene og pankreas (bukspyttkjertelen). Det er verdt å merke seg at mennesker ikke kan nyttiggjøre seg energien i cellulose da dens $\beta(1-4)$ bånd ikke kan brytes ned av menneskelige enzymer.

I mennesker og dyr lagres glukose som glykogen. Strukturen er lik amylopektin, men glykogen har flere forgreininger. Dette øker hurtigheten av frigjøring av energi.



2.1/2.2 Struktur og fysikalsk-kjemiske egenskaper

Nukleinsyrer



Nukleinsyrer er nødvendig for lagring og uttrykk av genetisk informasjon. Det er to kjemisk atskilte typer nukleinsyrer:

deoksyribonukleinsyre (DNA)

ribonukleinsyre (RNA)

DNA, lageret for genetisk informasjon finnes ikke bare i cellekjernene til eukaryote organismer, men også i mitokondrier og plantenes kloroplast.

Prokaryote celler, uten kjerne, har et enkelt kromosom, men inneholder også noen ganger ikke kromosomalt DNA i form av plasmider. Cellene uttrykker bare de delene av DNA som dekker deres oppgave i å opprettholde funksjonen i organismen. I denne selekteringen av mulige uttrykk spiller RNA hovedrollen. Flyten av informasjon fra DNA til RNA til protein er det sentrale dogmet i molekylærbiologien, og er beskrivende for alle organismer med unntak av noen virus, som har RNA som oppbevaringssted for sine gener.

DNA er et polydeoksyribonukleotid, som inneholder mange monodeoksyribonukleotider kovalent bundet med 3'→5' fosfodiesterbindinger. Med unntak av noen virus som inneholder enkeltstreng DNA, eksisterer DNA som en dobbeltstreng, hvor de to strengene kveiler seg til en dobbel-helix struktur.

Oppbygging av nukleinsyrer skjer ved kondensasjonsreaksjon, på tilsvarende måte som for mange av de andre makromolekylene i

kroppen. Nukleotidene er monomerer satt sammen av tre forskjellige molekyler. Disse er monosakkarider med fem karbonatomer, en fosfatgruppe og en base som inneholder nitrogenatomer.

DNA har nukleotider som inneholder monosakkaridet deoksyribose, mens sukkeret i RNA er ribose. Nitrogenbasene i nukleinsyrene kan deles inn i to grupper, pyrimidiner og puriner. Molekylskelettet i pyrimidene danner en ringstruktur, mens purinene består av to sammenkoblede ringer.

Pyrimidene benevnes Uracil, Tymin, Cytosin – purinene benevnes guanin og adenin. Uracil finnes bare i RNA og tymin blir dens motstykke som vi kun finner i DNA.

La oss nå ta for oss DNA for seg selv først. Fosfodiesterbindingene knytter sammen 5'-hydroksylgruppen fra deoksyntose på et nukleotid med 3'-hydroksylgruppen på et annet nukleotid, gjennom et fosfatmolekyl. Dette resulterer i lange uforgreinede kjeder, med polaritet i både 3'-enden og 5'-enden som ikke er knyttet til andre nukleotider.

3'-er og 5'-er-ene kan vi bestemme ved å se hvilke hydroksylgrupper som er frie i enden. Den frie hydroksylgruppen setter navn på enden. I dobbelhelixen er kjedene parent antiparallelt, 5'-enden på den ene tråden er parent med 3'-enden på den andre tråden. I DNA-helixen er den hydrofile ryggraden av deoksyribose og fosfat på utsiden av molekylet, mens de hydrofobe basene utgjør innsiden. Den endelige strukturen minner om en spiraltrapp. Den spesifikke strukturelle sammenhengen i helixen, med store og små gap i helixen, gir adgang for reguleringsproteiner som saumfarer DNATråden for å utføre ulike oppgaver.

Basene i de to trådene i helixen pares med hverandre, adenin med tymin og cytosin med guanin. De to trådene er komplementære til hverandre, og basesekvensene i den ene tråden determinerer dermed sekvensen i den andre tråden. Baseparene holdes sammen av hydrogenbånd.

Disse hydrogenbåndene og de hydrofobe egenskapene og interaksjonen til basene stabiliserer helixstrukturen. De to trådene i dobbelthelixen separeres når hydrogenbåndene mellom baseparene

brytes. Dette kan gjøres i laboratorium ved å øke pH i DNA-løsningen slik at nukleotidbasene blir ionisert, eller ved å varme opp løsningen. Oppløsning av DNA-strukturen kalles denaturering.

La oss så vende over til RNA. Det er tre hovedtyper med RNA som deltar i prosessen med proteinsyntese: ribosomaltRNA (rRNA), transferRNA (tRNA) og messenger RNA (mRNA).

Som med DNA er dette uforgreinede polymeriske molekyler komponert av monosakkarider og holdt sammen av fosfodiesterbånd.

Likevel atskiller de seg fra DNA på mange måter, for eksempel er de langt mindre enn DNA, og de inneholder Uracil i stedet for tymin. Ulikt DNA eksisterer det meste av RNA i enkelttråder, og kan folde seg i komplekse strukturer.

De tre typene RNA varierer også i størrelse, funksjon og spesifikke strukturelle modifikasjoner. RibosomaltRNA finnes i assosiasjon med ulike proteiner som komponenter av ribosomene – de komplekse strukturene som tjener som byggested for proteinsyntesen.

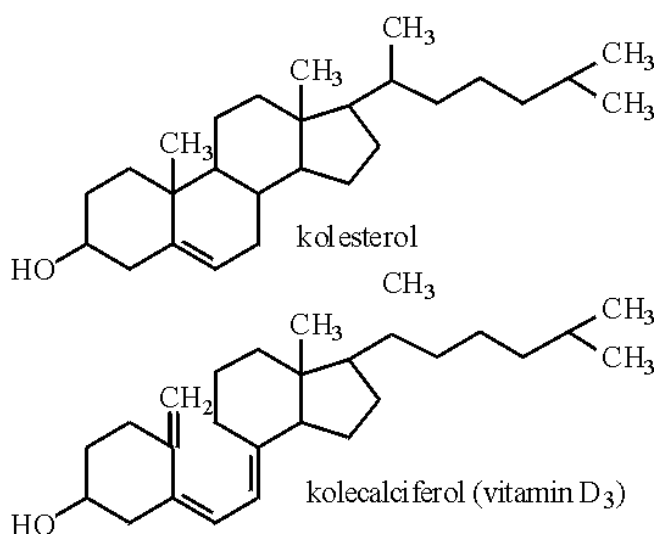
Det er tre ulike typer rRNA i eukaryote celler og fire ulike typer i prokaryote celler. Til sammen utgjør rRNA omlag åtti prosent av RNA i cellen.

TransferRNA, det minste av de tre hovedtypene av RNA-molekyler, har mellom 74 og 95 nukleotidlevninger. Det er minst en type tRNA for hver av de 20 aminosyrene som vanligvis finnes i proteiner, og samlet utgjør det femten prosent av total RNA i cellene.

Hvert tRNA tjener som adaptormolekyler som bringer inn spesifikke aminosyrer i proteinsyntesen, som bindes kovalent til deres 3'-ende til plassen for proteinsyntesen. Der gjenkjennes det genetisk kodeordet som koder for den spesielle aminosyren og som så blir føyd inn i den voksende peptidkjeden.

MessengerRNA utgjør bare omlag fem prosent av det totale RNA-innholdet i cellen, men det er det mest hetrogene RNA-utgaven med hensyn til størrelse (500 til 6000 nukleotider) og basesekvenser. Ethvert mRNA bringer genetisk informasjon fra kjerne-DNA til cytosol, hvor det brukes som modell for proteinsyntese.

For eukaryote celler (men ikke prokaryote) omfatter en lang sekvens av adenin nukleotider på 3'-enden av RNA-kjeden, og en spesiell hatt (Cap) på 5'-enden.



2.1/2.2 Struktur og fysikalsk-kjemiske egenskaper

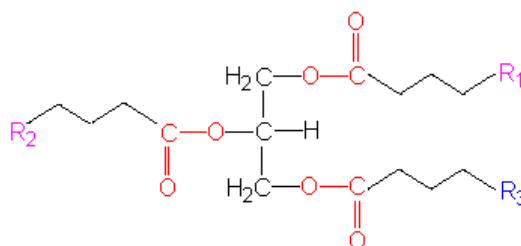
Lipider

Lipider er en uensartet gruppe av fettaktige stoffer med det fellestrekket at de er lite løselige i vann. Det skyldes at lipidene hovedsakelig inneholder karbon- og hydrogenatomer og derfor har få polare bindinger. Lipidene danner ikke lange kjeder av monomerer, og er de minste makromolekylene i kroppen.

Triglyserider, fosfolipider og steroider er tre sentrale undergrupper. En annen undergruppe er glykolipider.

Triglyserider er det stoffet som i dagligtalen blir kalt fett. Det kjemiske navnet henspiller på at molekylet er satt sammen av et glyserolmolekyl og tre fettsyremolekyler. Glyserol er en alkohol med tre karbonatomer som hver har en hydroksylgruppe. Fettsyrene har et langt karbonskjelett med som regel 16 eller 18 karbonatomer.

I den ene enden har fettsyrene en karboksylgruppe, men forøvrig er det bare hydrogenatomer som er bundet til karbonskjelettet. De polare hydroksylgruppene gjør glyserol vannløselig, og den polare karboksylgruppen gjør de lange fettsyrene løselige i vann. Fettsyrene bindes til glyserol gjennom en kondensasjonsreaksjon mellom karboksylgruppen i glyserol og hydroksylgruppen i fettsyrene – som en esterbinding. I reaksjonen erstattes de polare gruppen med esterbindingen, slik at triglyseridet blir uløselig i vann.



Kroppens energilager i form av fett er av triglyserider. Triglyseridene har i seg store mengder energi som kroppen kan nyttegjøre seg av.

Fosfolipider

Fosfolipider er bygd opp på samme måte som triglyserider, men har bare to fettsyrer bundet til senter-alkoholen i molekylet. Denne alkoholen kan være glyserol eller sfingosine. Glyserol er vanligst. Det tredje karbonatomet i glyserol er bundet til en fosfatgruppe (PO₄), som har negativ ladning. Til fosfatgruppen kan det igjen være bundet andre molekyler med en hydroksylgruppe, gjennom en diester-binding.

Dette molekylet inneholder vanligvis et positivt ladet nitrogenatom. På denne måten får fosfolipidene en polar ende med elektrisk ladning, og to lange fettsyrehaler med upolare bindinger. Det polare hodet er løselig i vann (hydrofil), mens de upolare halene er uløselig i vann (hydrofob). Disse egenskapene gjør fosfolipidene egnet til å danne skillet mellom vandige løsninger, og fosfolipidene utgjør det meste av cellemembranen.

Da danner fosfolipidene et dobbelt membranlag med de polare hodene vendt mot den vandige løsningen og den upolare hydrofile halen i vendt mot midten av membranlaget. Det dannes en barriere mot hydrofile stoffer løst i vann. I tillegg kan det kort nevnes at fosfolipidene tjener som reservoar for intracellulære budbringere (messengers), for noen proteiner tjener fosfolipiden som anker til cellemembranen.

Ikke-membranbundne fosfolipider tjener flere funksjoner i kroppen, som komponent i den reaktive lungeoverflaten, som komponent i gallen hvor dets detergerende egenskaper hjelper til med oppløsningen av kolesterol.

Om vi nå går tilbake til fosfatgruppen, kan som eksempler på alkoholer bundet til denne nevnes serin, etanolamin og kolin. Alle inneholder et positivt nitrogenatom.

Vi kan dele inn fosfolipidene i de som har glyserol og de som har sfingosine som «ryggmarg.» Begge finnes i membranene som strukturelle og signal-signifikante enheter.

Fosfolipider som inneholder glyserol benevnes som glyserofosfolipider eller fosfoglyserider.

Den enkleste formen for glyserofosfolipid, hvor intet er bundet til fosfatgruppen, er phosphatidic acid. Mer kompliserte utgaver oppstår når andre stoffer gjennom hydroksylgruppen binder seg til denne. To phosphatidic acid kan binde seg til hverandre og danner da Kardiolipin. Dette er det eneste menneskelige fosfolipidet som er antigenetisk. Det gjenkjennes for eksempel av stoffet som lager antistoffer mot syfilisbakterien. Det er også en viktig komponent i den indre mitokondrie-membranen og bakterielle membraner.

Om fettsyren til karbon 1 av et glyserofosfolipid er erstattet av en umettet alkylgruppe som er festet med en etergruppe heller enn en estergruppe, får vi plasmalogen. Avhengig av hva som er festet til fosforgruppen kan vi ha ulike typer plasmalogen. Plasmalogen finner vi store mengder i nervevev og hjertemuskel.

Sfingofosfolipidene er navnet på fosfolipidene med sfingsine som «rygggrad.» En langkjedet fettsyre heftet på eminogruppen av sfingosin gir ceramid, som også kan tjene som utgangspunkt for syntese av glykolipider.

I forhold til sfingosine er sfingomyelin, hvor hydroksylgruppen til karbon 1 er esterifisert til fosfor-kolin, som er en nødvendig bestanddel i myelinet rundt nervefibre.

Steroider

Steroidene har et karbonskjelett som danner fire sammenhengende ringer. Det eksisterer mange forskjellige steroider som har ulike hydrokarbonkjeder og grupper bundet til dette skelettet.

Felles for steroidene er at molekylene har svært få polare bindinger, slik at de får liten løselighet i vann. Funksjonen til steroidene i kroppen er flerfoldige. Kolesterol er en vesentlig bestanddel i cellemembranen, og danner også utgangspunkt for syntese av de fleste andre steroider.

Mange hormoner er steroider, og de virker som signalmolekyler i kroppen. Vitamin D, som er et modifisert steroid, er også et hormon. Gallesyren er steroider med en karboksylgruppe bundet til karbonskjelettet. Dette gir gallesyren en polar og en upolar side, som hos fosfolipidene. Gallesyren emulgerer fett i fordøyelsen, og gir dermed fordøyelsessenzymene større overflate å jobbe på.

I cellemembranen tjener kolesterol ved hjelp av svake kjemiske bindinger til å gjøre membranen sterkere, men samtidig mer flytende. Mengden kolesterol i membranen varierer mye med celletype. Steroidhormonene er hormoner som dannes ved trinnvis omdanning av kolesterol. Denne prosessen reguleres av et stort antall intracellulære enzymer. Dannelsen foregår i binyrebarken, kjønnskjertler og placenta (morkake). Kalistol, den aktive metabolitten av vitamin D₃ som dannes i nyrene, regnes også med blant steroidhormonene.

De steroidproduserende cellene har ikke indre lagre av ferdige hormoner. Når disse cellene skal øke sin hormonsekresjon, må de først øke produksjon av hormon, som forlater cellen ved diffusjon. Dette er mulig da steroidene er fettløselige og dermed kan passere gjennom fosfolipidmembranen.

Kolesterol har en meget hydrofob struktur. Den består av fire hydrokarbonringer (A, B, C og D, benevnet steroid nucleus), og det har en åtte karboners, forgreinet hydrokarbonring knyttet til C-17 på D-ringen. Ring A har en hydroksyl gruppe på C-3 og B har dobbelbinding mellom C-5 og C-6.

Steroider med åtte til ti karbonatomer i sidekjeden på C-17 og med en hydroksylgruppe på C-3 blir klassifisert som steroler. Kolesterol er hovedsterolen i animalsk vev. Det meste av plasmakolesterol er esterifisert med en fettsyre tilknyttet til C-3. Dette gjør strukturen i enda større grad hydrofob.

Kolesterylesterne finnes ikke i membraner, og er normalt bare tilstede i små mengder i celler. Kolesterol og tilhørende estere må grunnet sin sterke hydrofobitet bli transportert knyttet til proteiner, som komponent i en lipoproteinpartikkel eller bli løst av fosfolipider og gallesalter i gallen.

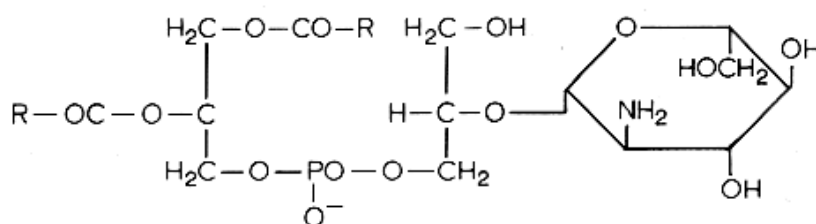
Lipoproteiner er et eget læringsmål.

Glykolipider

Glykolipider er molekyler som inneholder både karbohydrat- og lipid-komponenter.

Omtrent alle glykolipider er laget med ceramid (se lengre opp) som utgangspunkt, og har strukturelle trekk fra sfingosine. Et mer presist navn blir da glykosfingolipider. Som alle humane fosfolipider er de essensielle komponenter i membraner i hele kroppen, men finnes i størst mengde i nervevev. De er lokalisert i det ytre laget av plasmamembranen hvor de interakterer med ekstracellulære komponenter. Slik spiller de en rolle i cellens interaksjon, vekst og utvikling.

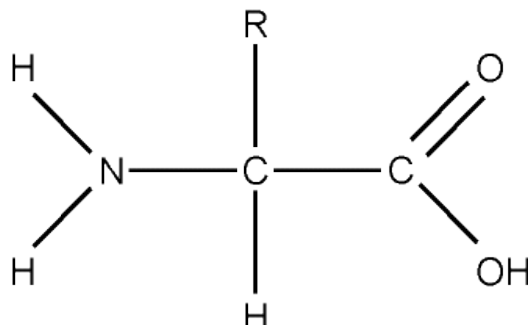
Glykolipider er antigeniske, og spiller viktige roller i antigenfunksjonering. Glykolipider skiller seg fra sfomyelin ved at de ikke inneholder fosfat, og den polare hodefunksjonen er skapt av oligosakkarider eller monosakkarider knyttet direkte til ceramid med O-glycosid binding. Antallet og typene karbohydrater i stoffet determinerer glykolipidets funksjon og kjemiske benevnelse.



Another example of these lipids is a phosphatidyl glucosaminyl glycerol found in Bacillus

2.1/2.2 Struktur og fysikalsk-kjemiske egenskaper

Aminosyrer



Hva æ're for noe a?

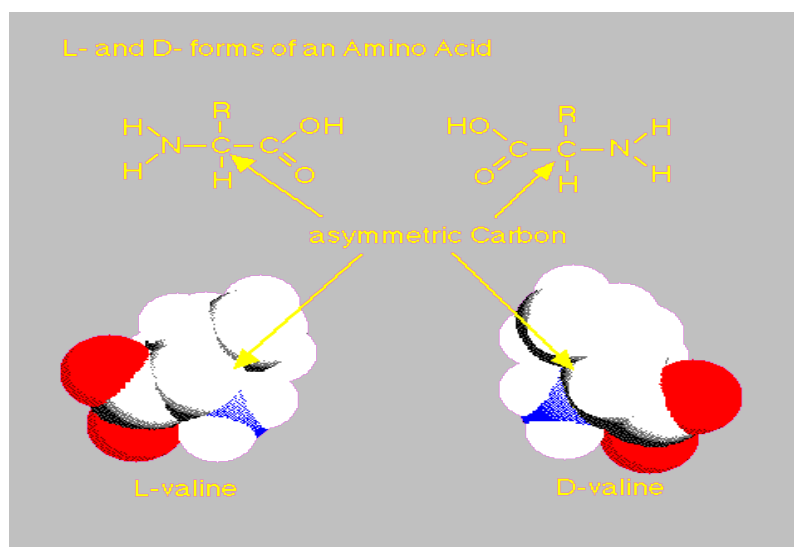
Proteiner er det mest overveldende og funksjonelt mangesidige molekylet i levende systemer. Så godt som alle livsprosesser avhenger av denne klassen med molekyler. Proteinene er bygd opp av monomere aminosyrer.

Aminosyrener har et sentralt karbonatom som har bundet en aminogruppe, en karboksylgruppe og et hydrogenatom. Til karbonatomet er det i tillegg knyttet en sidekjede. I en forenklet formel symboliseres sidekjeden med R.

Ved fysiologisk pH (7,4) er karboksylgruppen dissosiert, noe som skaper det negativt ladde karboksylat-ionet (-COO^-), mens aminogruppen er protonert (-NH_3^+). I proteiner er så godt som alle disse karboksyl- og aminogruppene kombinert i peptidbindinger, og er i hovedsak ikke gjenstand for kjemiske reaksjoner – foruten formasjon av hydrogenbånd.

Derfor blir det sidekjeden som utgjør forskjellen mellom aminosyrener. Sidekjeden kan være et enkelt karbonatom eller ha sitt eget karbonskjelett med ulike funksjonelle grupper. Av dette følger aminosyrenes ulike egenskaper. Strukturen rundt det sentrale karbonatmet er usymmetrisk, og hver aminosyre kan følgelig eksistere i to ulike utgaver som speilbilde av hverandre. Forskjellen mellom de to ulike utgavene sammenlignes med høyre og venstre hånd, og betegnes L aminosyre og D aminosyre. Disse utgavene har de samme kjemiske egenskapene, og er i utgangspunktet like velegnet som monomerer for proteiner.

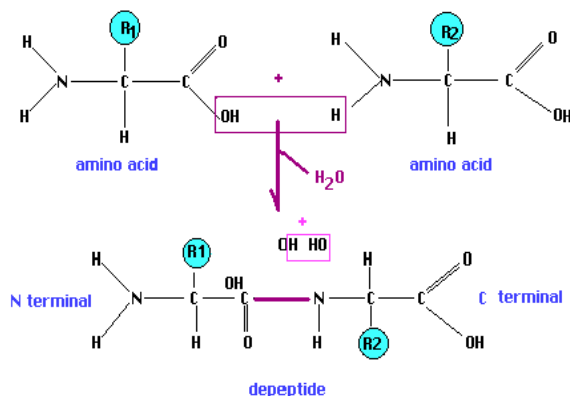
Imidlertid er alle proteiner i organismer på jorden satt sammen av L-formen av de samme 20 forskjellige aminosyrener. Det er ingen opplagt kjemisk forklaring for at proteiner ikke også kunne inneholde andre av det store antallet mulige aminosyrer.



Åssen funker e' a?

Ved kondensasjonsreaksjon mellom karboksylgruppen i en aminosyre og aminogruppen i en annen aminosyre, kan aminosyrene bindes sammen i uforgreinede kjeder. Bindingen mellom aminosyrer kalles peptidbindinger, og kjedene av aminosyrer betegnes som polypeptider. De sentrale karbonatomene i aminosyrene og de atomene som inngår i peptidbindingen danner ryggraden i peptidkjedene. Ut fra ryggraden stikker sidekjedene til de ulike aminosyrene.

DEPEPTIDE SYNTHESIS PT.3 (85)



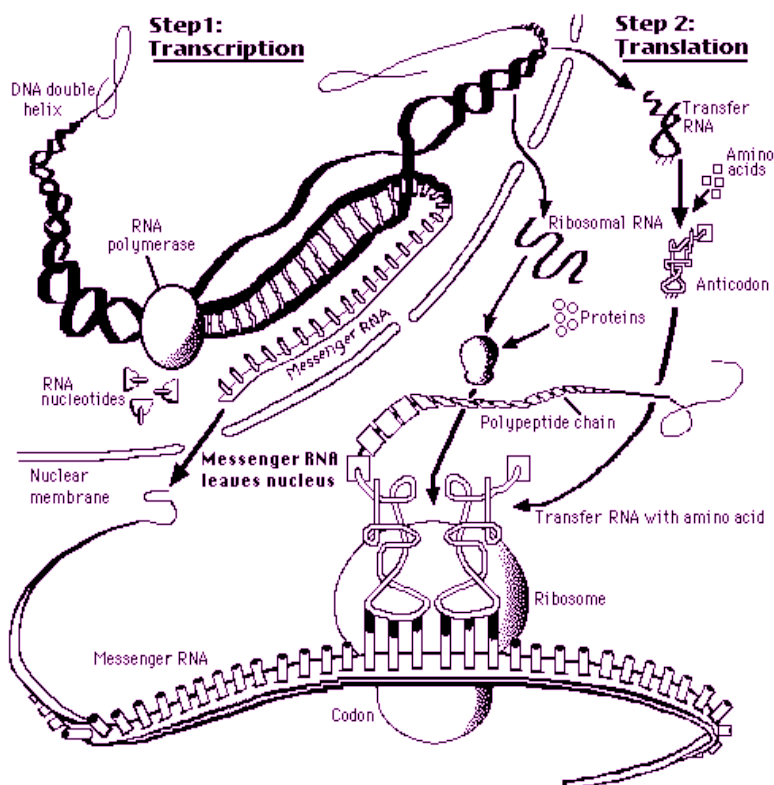
Dersom antallet aminosyrer er færre enn femti, kalles polypeptidet et peptid, mens større molekyler benevnes proteiner. Siden det er 20 ulike aminosyrer, kan et peptid med bare tre aminosyrer settes sammen på 8000 forskjellige måter. Det er bare en forsvinnende liten del av det totale mulige antallet kombinasjonsmuligheter som noen gang har eksistert.

Proteinene syntetiseres i cellene etter «oppskrift» fra DNA. Det lages først en RNA-kopi av DNA-tråden som koder for proteinet. Denne prosessen kalles for transkripsjon, og katalyseres av enzymet RNA-polymerase.

RNA-biten modifiseres til mRNA (messengerRNA) som transporteres ut av cellekjernen og ut i cytoplasma, hvor proteinsyntesen foregår på ribosomer. Synteseprosessen benevnes translasjon.

Koblingen mellom nukleotidsekvensen i mRNA og hvilke aminosyre som skal settes inn skjer med transferRNA. Videre blir proteinene modifisert i endoplasmatisk retikulum, for så å benyttes intracellulært eller sendes ut av cellene.

PROTEIN SYNTHESIS



Å betyr dette for meg a?

Proteinene består av en eller flere kjeder som er snodd, brettet eller nøstet sammen. Dette danner et makromolekyl med en veldefinert tredimensjonal form, som kalles molekylets *konformasjon*.

Proteinets egenskaper er i stor grad avhengig av at de kan gjenkjenne og binde seg til andre stoffer, og dette er i stor grad avhengig av proteinets form. Slike proteiner har som regel en kompakt og rund form, og benevnes globulære proteiner. Disse proteinene er vanligvis løselige i vann. De proteinene som danner kroppens byggemateriale er derimot uløselige i vann, og har som regel en langstrakt form, og benevnes fibrøse proteiner.

Det er rekkefølgen av aminosyrene i polypeptidkjedene (*aminosyresekvensen*) som bestemmer proteinets form. Denne rekkefølgen kalles proteinenes *primærstruktur*. De fleste proteinene har områder der peptidkjedene enten ligger i spiraler (α -heliks) eller i parallelle plater (*betafoldede plater*). Disse mønstrene skyldes at kjeden holdes i bestemte posisjoner på grunn av hydrogenbindingene mellom atomgrupper i «ryggraden.» Slike hydrogenbindinger dannes mellom hydrogen og oksygen eller nitrogen i en annen del av ryggraden. Hydrogenbindinger er svake, men mengden av dem gjør dem i stand til å holde kjedene i en bestemt form.

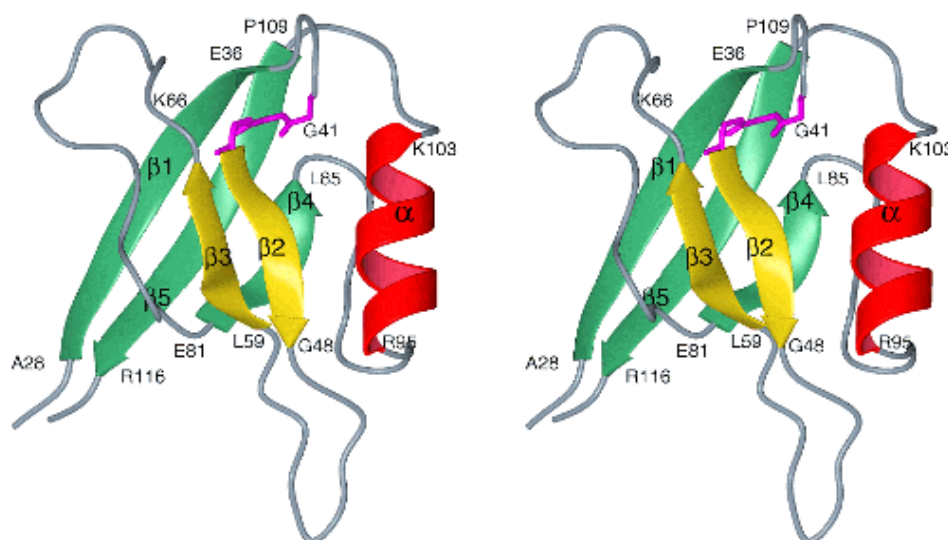
Strukturen som oppstår på dette grunnlaget kalles proteinets *sekundærstruktur*. Proteinkjeden i sekundærstrukturen kan foldes yttligere. Det er sidekjeden som avgjør proteinets *tertiærstruktur*.

Kjedene har en tendens til å nøste seg sammen slik at områdene med hydrofile sidekjedener vender ut mot vannløsningen, mens de hydrofobe sidekjedene pakkes innerst i nøstet. Grupper i sidekjedene kan også bindes til hverandre og på den måten holde polypeptidene i en bestemt stilling. Disse bindingene kan være svake hydrogenbindinger, sterke ionebindinger eller kovalente bindinger.

De kovalente bindingene danner disulfidbroer mellom sidekjedener med sulfatgrupper. Tertiærstrukturen er i stor grad avhengig av elektriske krefter mellom ladede grupper i sidekjedene. Endring av proteinets elektriske ladning er derfor en effektiv måte å endre dets konfigurasjon på, og dermed også proteinets funksjon. I organismer skjer dette som regel ved at kalsiumioner eller fosfatgrupper bindes til proteinet.

Fosfatgruppen representerer konsentrert negativ ladning, mens kalsiumioner tilfører positiv ladning. Proteinene kan samle seg i enda større og mer kompliserte enheter også, ved at flere polypeptider med hver sin tertiærstruktur (subenheter) settes sammen. De tredimensjonale forholdene mellom subenhetene bestemmer proteinets *kvartærstruktur*.

Små endringer i temperatur, ionesamensetning eller pH i løsningen rundt proteinet kan påvirke tertiær og kvartærstruktur og dermed proteinets konformasjon og funksjon i så stor grad at egenskapene endres totalt. Dette kalles *denaturering*.



2.3 Den genetiske koden

– replikasjon, transkripsjon og translasjon

Den genetiske kode

Basene i mRNA avleses på ribosomer i grupper på tre og tre, kalt kodoner. Sammenhengen mellom kodoner og aminosyrer kalles [genetisk kode](#).

Det er 64 muligheter for kombinasjoner av tripletter av 4 baser (den genetiske koden), som i teorien kunne gi kode for 64 aminosyrer. Siden det bare er 20 aminosyrer som trenger kode, har hver aminosyre flere mulige koder. I tillegg virker ett kodon som sluttsignal og ett kodon som startsignal for proteinsyntesen.

Den genetiske koden uttrykkes vanligvis etter kodonene i mRNA. Seks kodoner koder for aminosyrene leucin, serin og arginin. Fire koder for glycin, valin, prolin og threonin. Methionin og tryptofan har ett kodon. *AUG* koder for methionin, men også for starten av leserammen for et protein.

Translasjon av mRNA til protein (se senere i dokumentet) starter alltid med *AUG*, altså methionin.

Tre av kodonene er **stoppkodoner**:

UAG (amberkodon)

UGA (opalkodon)

UAA (ochrekodon).



GUG og *UUG* er ofte startkodon hos bakterier.

Replikasjon

Replikasjon betyr fordobling. Ved mitose deles én celle i to nye celler. For at de to nye cellene skal inneholde det samme arvemateriale som morcellen, er det nødvendig at det skjer en duplisering av arvematerialet før mitosen.

Før replikasjonen består et kromosom av ett kromatid. Etter replikasjonen består kromosomet av to genetisk identiske kromatider.

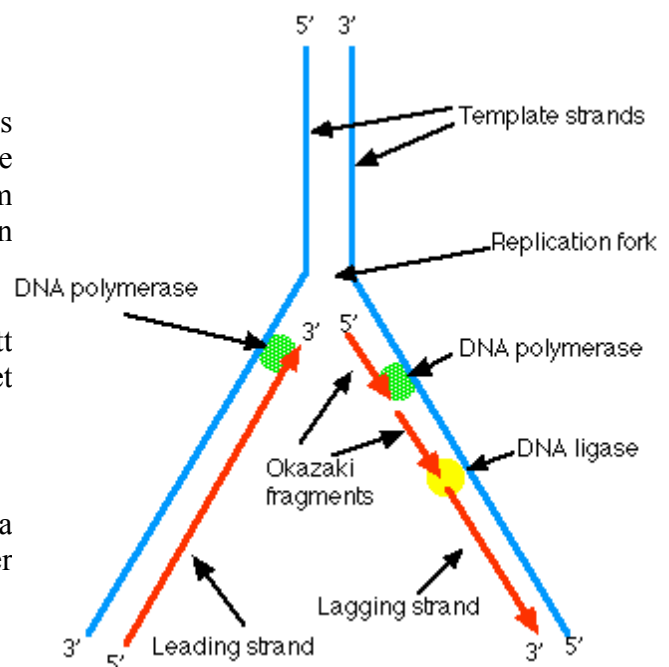
Utførelse

De to strengene i DNA-molekylet går fra hverandre, og det dannes en komplementær streng til hver av de to opprinnelige strengene.

Stegene i replikasjonen

En del av dobbeltheliksen blir åpnet av helikase. Hydrogenbindingene blir brutt.

DNA-polymerase (delta-type) binder seg til den ene DNA-tråden og begynner å bevege seg langs denne i 3' til 5' retning. Den bruker tråden som en mal for å samle et ledebånd av nukleotider og gjenskape en dobbeltheliks.



Fordi DNA-syntese bare kan foregå i 5' til 3' retning, må en annen DNA-polymerase (epsilon-type) binde seg til den motsatte tråden. For å opprettholde riktig retning, må denne polymerasen syntetisere diskontinuerlige stykker av polynukleotider (kalt *Okazaki-fragmenter*).

Et annet enzym, DNA-ligase, fester disse stykkene sammen til en «lagging strand».

Vi sier at replikasjonen er semi-konservativ siden de to nye dobbeltheliksene hver består av én ny tråd og én gammel tråd.

Animasjon

<http://www.johnkyrk.com/DNAreplication.html>

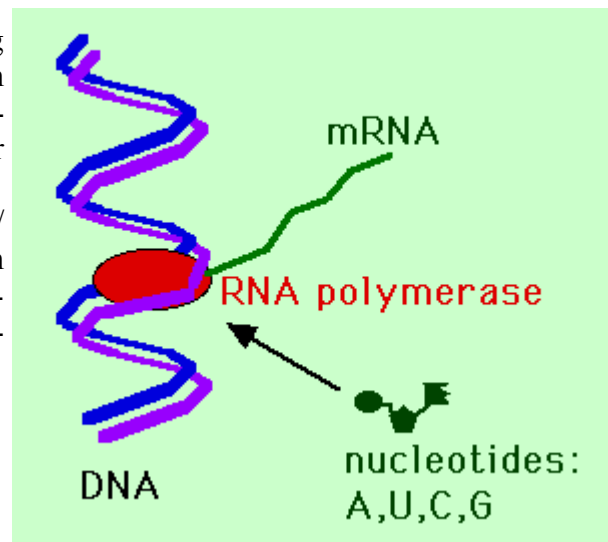
Transkripsjon

Med den ene DNA-strengen som utgangspunkt, dannes nytt RNA ved transkripsjon. RNA-polymerase leser av genet slik at det lages budbringer RNA ([mRNA](#)). Med andre ord er transkripsjon måten genene overfører informasjon fra DNA til RNA.

De ulike stegene i transkripsjonen

DNA åpnes, og enzymet RNA-polymerase binder seg til en av DNA-trådene. RNA-polymerase danner en kjede av RNA-nukleotider, hvor hver ny RNA-nukleotid er komplementær til den DNA som den er hydrogen-bundet til.

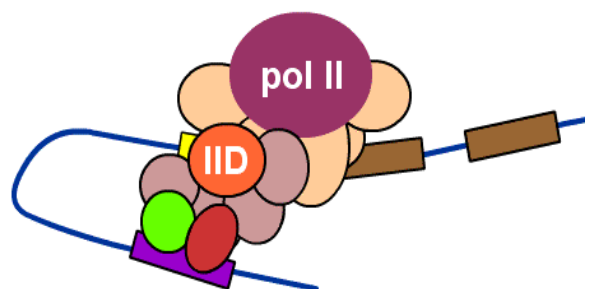
mRNA-molekylet blir frigjort fra RNA-polymerase/DNA-komplekset, og modifisert før translasjonen kan begynne. Intronene kastes vekk mens ekson-segmentene settes sammen. I eukaryote celler transporteres så mRNA fra kjernen og ut i cytoplasma.



Dette nederste bildet illustrerer hvordan mange forskjellige proteiner deltar i regulering av genuttrykk. *RNA-polymerase II* (pol II) er enzymet som lager mRNA.

Transkripsjonsfaktor II D er en av de basale transkripsjonsfaktorene som hjelper til å rekruttere RNA-polymerase II til genet.

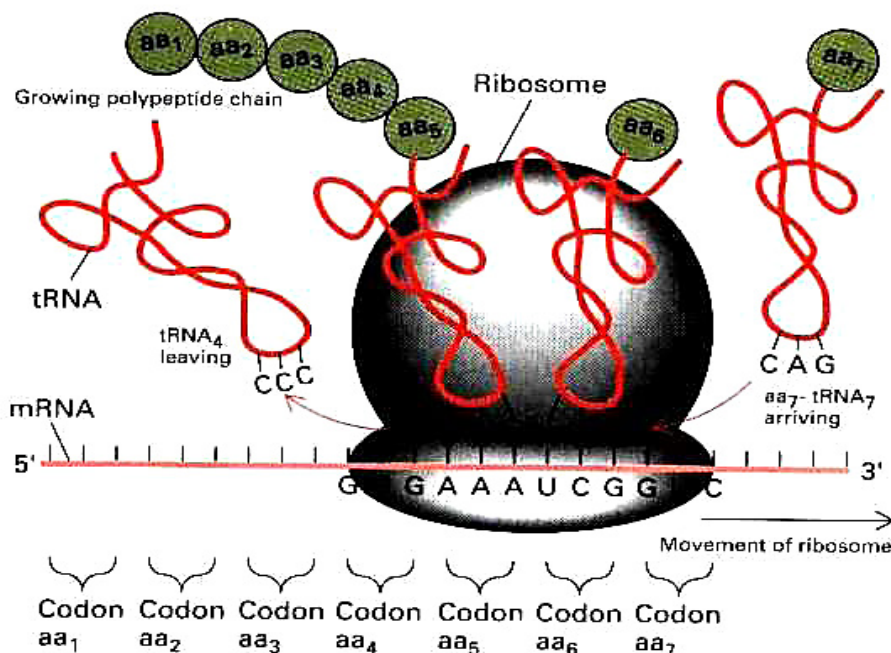
De grønne og røde sirklene illustrerer transkripsjonsfaktorer som bidrar til å rekruttere TFIID til genet.



Translasjon

I motsetning til transkripsjon, er translasjon en måte å overføre informasjon fra ett språk til ett annet språk som bruker helt andre symboler.

Siden DNA og RNA er kjemisk og strukturelt liknende hverandre, kan DNA virke som en original under dannelsen av RNA i transkripsjonen. I translasjonen fra RNA til protein derimot, har vi en mer komplisert prosess: det er bare 4 ulike nukleotider i mRNA og 20 ulike typer aminosyrer i et protein.

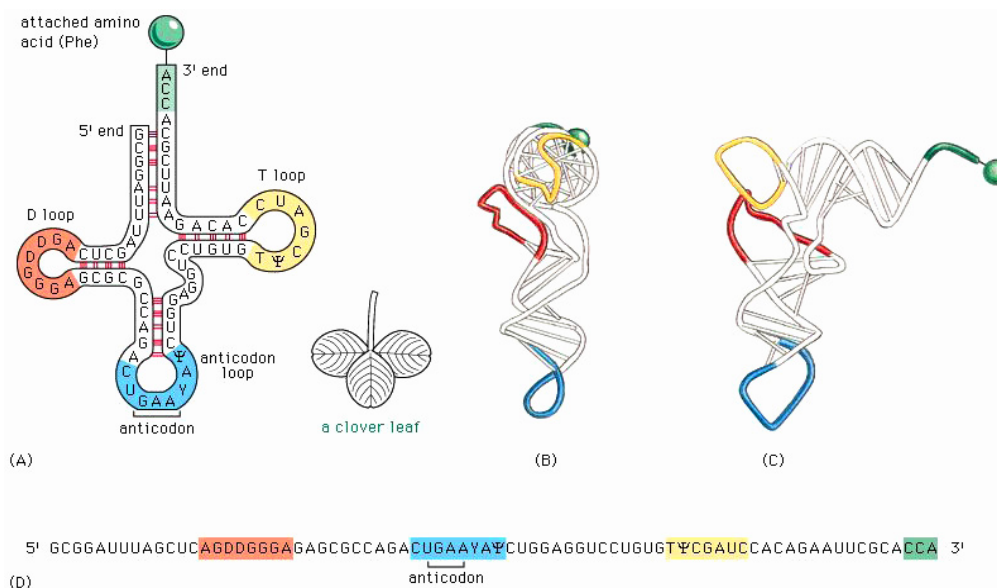


Dette betyr at en direkte én-til-én forbindelse mellom et nukleotid i RNA og en aminosyre i protein er umulig. Reglene som danner grunnlaget for hvordan nukleotid-sekvensen til et gen blir oversatt til aminosyre-sekvensen i det tilhørende protein, er kjent som den genetiske kode (se først i kapittelet).

Hver gruppe av tre sammenhørende nukleotider i RNA blir kalt et kodon, og hver spesifiserer en aminosyre. De spesifikke kodene betyr det samme i alle nålevende organismer (mitokondrie-DNA'et er et av få unntak).

Translasjonen av mRNA til protein avhenger av adaptor-molekyler som kan gjenkjenne og binde til seg både kodonet og aminosyren i ulike seter på overflaten. Disse adaptorene består av en gjeng små (80 nukleotider i lengde) RNA-molekyler, nærmere bestemt *tRNA* (se figur under).

tRNA har et antikodon i ene enden. Et antikodon er et sett av tre tilhørende nukleotider som er komplementære til kodonet i mRNA. Dette binder tRNA i rett posisjon på mRNA.



Den andre enden av tRNA har en liten enkelttrådet utstikker. Dette er setet for aminosyren som passer kodonet som er festet til tRNA. Transfer-RNA virker som et adapter mellom nukleotid-kodon og aminosyrene. De plukker opp frie aminosyrer i cytoplasma og bringer dem til ribosomene hvor polypeptidkjeden stadig blir forlenget.

rRNA er hovedbestanddelen av ribosomene. Det er på ribosomene at mRNA blir lest og translatert til en aminosyresekvens. Ribosomene holder mRNA på plass, bringer inn et tRNA-molekyl med anti-kodonet som passer til det komplementære kodonet i mRNA, og katalyserer derfra dannelsen av peptidbindinger til aminosyresekvensen.

Translasjonen trinn for trinn

Initieringen

Begynner med at den minste ribosomale enheten, en proteinfaktor og methionin-bærende tRNA danner et kompleks.

Når komplekset møter et mRNA, gjenkjenner det en spesiell sekvens (kalt 5'Cap) og parrer initieringskodonet AUG til tRNAets initiatorkodon UAG.

Deretter kommer den store ribosomale enheten sammen med komplekset ved å binde initierings-tRNA i et sete kalt P-setet.

En ny tRNA med en annen aminosyre blir tiltrukket og fester seg på neste kodon, i A-setet. Den første peptidbindingen blir katalysert av det ribosomale proteinet peptidyl-transferase. Dette er slutten på første fase (Initieringen).

Videre settes *forlengelsesfasen* i gang.

Ribosomene fortsetter nå å lese kodoner i retning 5', 3' og aminosyrer blir løpende satt på det voksende peptidet. Ved hver nydanning av peptidbinding, vil polypeptidet som er festet til tRNA i P-setet bli overført til aminogruppen til aminoacyl-tRNA i A-setet (kalles transpeptidisering).

Ribosomet beveger seg videre til neste kodon. Det tomme tRNA blir kastet av og peptidyl-tRNA blir flyttet fra A-setet til P-setet (denne prosessen blir kalt translokasjon). En ny aminoacyl-tRNA kan da ta plass i A-setet.

Siste fase kalles *termineringsfasen*.

Denne starter når forflyttingen har nådd et stoppkodon. Stoppkodon er triplerter som ikke blir tatt opp av noen tRNA (UAA, UAG, UGA), men av eRF (protein-frigjørende faktor). R-faktoren fester seg til A-setet og forårsaker frigjøring av polypeptidkjeden. Det inaktive ribosomet frigjør mRNA og løser opp subenhetene sine.

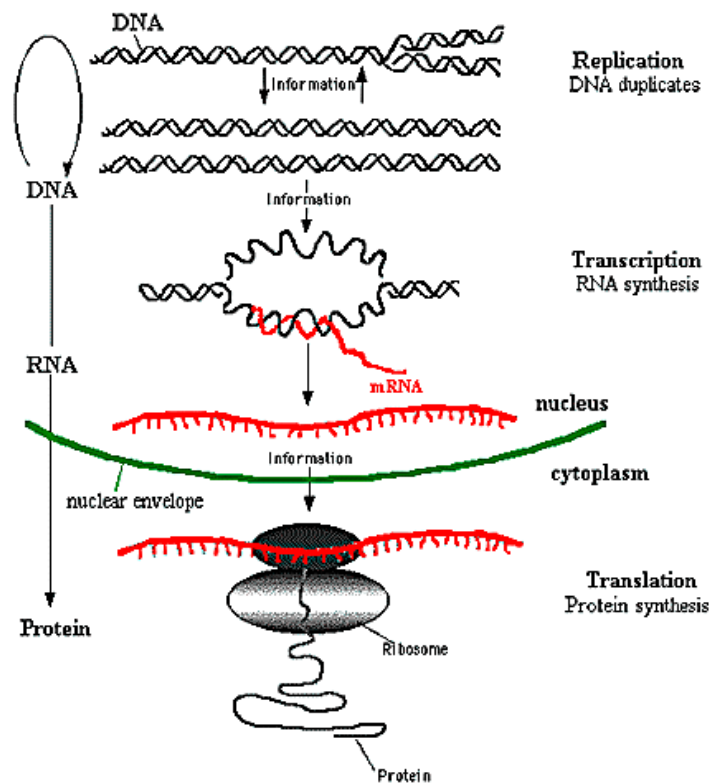
Hva setter i gang koblingen mellom tRNA og aminosyren? Gjenkjenningen og forbindingen avhenger av aminoacyl-tRNA syntetase. Dette enzymet kobler hver aminosyre til sitt riktige tRNA-molekyl. Det er én syntetase for hver aminosyre (=20).

Animasjon av translasjon:

<http://www.sp.uconn.edu/~terry/images/movs/prtsynth.mov>

2.4 Prinsipper for regulering av genekspressjon

(Kilder: Alberts m.fl. *Essential Cell Biology* 2nd Edition (Garland Science), [National Health Museums Graphics Gallery](#), [Wikipedia.org](#))

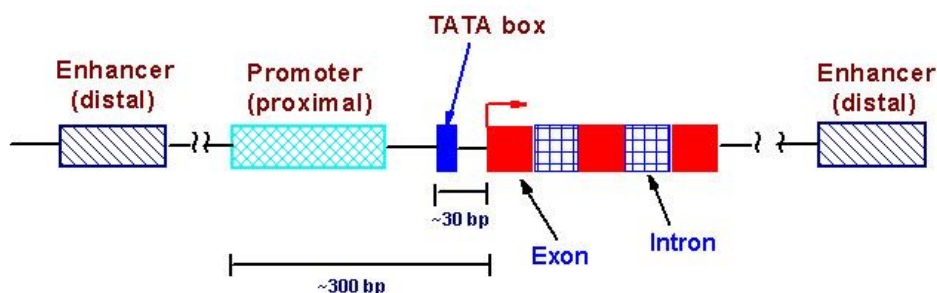


The Central Dogma of Molecular Biology

Ekspressjon av gener kommer til uttrykk gjennom hvilke proteiner en celle produserer. Hvilke proteiner en celle produserer er avhengig av hvor i kroppen den er.

At celler differensierer gir mulighet for å danne en helhetlig kropp. Celledifferensiering er et resultat av endringer i genekspressjon. De lager og akkumulerer ulike RNA og proteinmolekyl. Celler i ett organ produserer ofte helt andre proteiner enn celler fra et annet organ. En typisk eukaryot celle uttrykker/bruker bare en del av genene den inneholder.

Alle celler inneholder det samme DNA. Transkripsjon av de ulike genene kontrolleres, og skrus av og på, av genregulatoriske proteiner. Disse virker ved å binde seg til korte biter DNA som kalles regulatoriske DNA-sekvenser. I eukaryote celler er ofte disse sekvensene mange tusen basepar unna promotor-stedet på DNA-tråden. Promotor-stedet ligger litt oppstrøms for de kodende delene i DNA.



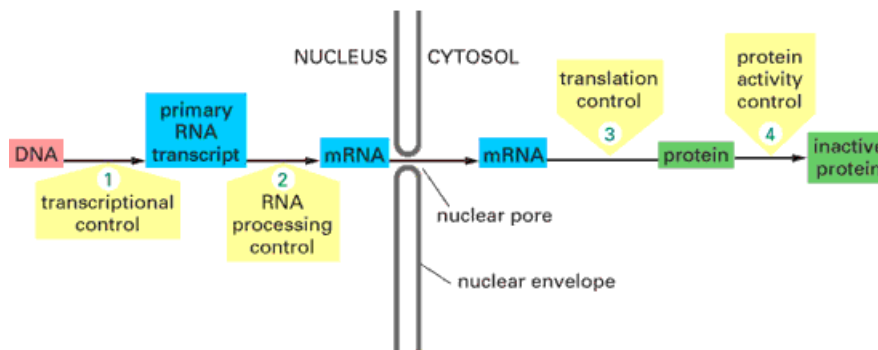
RNA-polymerase transkriberer RNA-koden når det produseres RNA. Dette er et viktig kontrollpunkt. Når cellen trenger et bestemt protein, skjer følgende:

1. Et genregulatorisk protein binder seg til den regulatoriske RNA-sekvensen.
2. Promotor-stedet aktiveres.
3. RNA-polymerase binder seg til promotor-stedet.
4. Transkripsjonen starter og RNA produseres.

For å starte transkripsjonen må det dannes et kompleks av generelle transkripsjonsfaktorer ved promotor-stedet.

Selv om hvert genregulatorisk protein har unike egenskaper, så bindes de fleste til DNA ved å bruke en av et lite antall strukturelle protein-motiv. Det er den nøyaktige aminosyrerekkefølgen som foldes inn i det DNA-bindende motivet som avgjør den spesielle DNA-sekvensen som blir gjenkjent.

Ekspresjon av gener er et resultat av de mange skrittene i kjeden fra DNA til RNA til protein. I prinsippet kan alle skrittene kontrolleres.

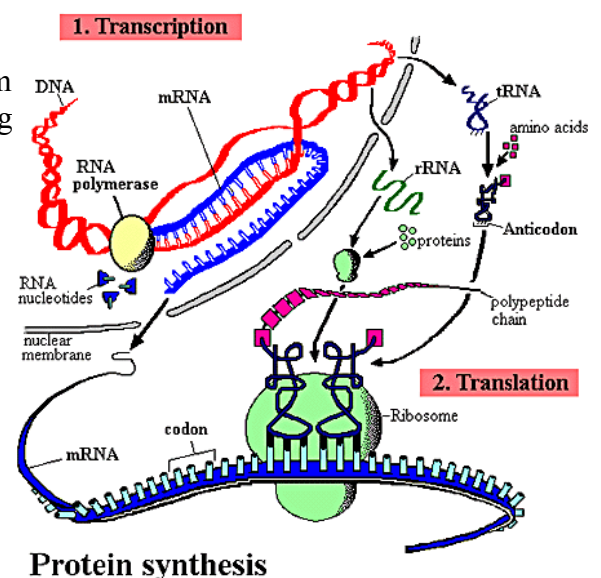


1. Kontrollere når og hvor ofte et gitt gen transkriberes
2. Kontrollere hvordan den primære RNA-transkripsjonen spleises eller behandles
3. Velge ut hvilke mRNA som transleres av ribosomene
4. Selektivt aktivere eller deaktivere proteiner etter at de er laget

Skritt 1 regnes som det mest brukte. Det er logisk ettersom bare kontroll med transkripsjon kan forhindre unødig syntetisering av mellomprodukter.

En **repressor** sørger for at genet ikke transkriberes når det er nok av proteinet i cellen. Denne repressoren binder seg til DNA-tråden på en slik måte at den dekker til promotor-stedet. RNA-polymerase kan da ikke binde seg, og komplekset dannes ikke. Avlesingen er hindret.

En **aktivator** har motsatt effekt. Når cellen trenger mer av et protein, kan aktivatoren binde seg til et sted nær promotor-stedet og påvirke RNA-polymerase slik at det hjelper til å starte transkripsjon.



4 forskjeller mellom eukaryot og prokaryot celle

- œ En eukaryot celle har tre ulike RNA-polymeraser – I, II og III. Disse transkriberer forskjellige gener. Den prokaryote celle har bare en polymerase.
- œ En eukaryot celle trenger også mange ulike proteiner kalt *generelle transkripsjonsfaktorer* ved hvert promotor-sted sammen med RNA-polymerasen før transkripsjonen kan starte. Den prokaryote celle kan starte transkripsjon uten hjelp av andre proteiner.
- œ I en eukaryot celle kan de genregulatoriske proteinene sitte mange tusen basepar vekk fra promotor-stedet. Det regulatoriske proteinet er nær promotor-stedet i en prokaryot celle.
- œ Transkripsjon i en eukaryot celle må takle transkripsjon fra DNA som er godt sammenpakket til nukleosomer før transkripsjonen, og mer kompakt kromatinstruktur. I en prokaryot celle er DNA åpent og tilgjengelig.

2.5 Fysiologisk hovedfunksjon

Karbohydrat

Karbohydratenes hovedfunksjon er å forsyne kroppen med energi. Det er den viktigste energikilden for størstedelen av jordens befolkning. I fattige befolkningsgrupper i u-land kan karbohydrater svare for opptil 80-90% av energitilførselen. Til sammenlikning svarer karbohydrat kun for 50% eller mindre i industriland.

Ellers er karbohydrater:

- Energilager, energikilde, viktige produkter i metabolismen
- Strukturelt rammeverk i RNA og DNA (ribose og deoxyribose)
- Strukturelementer i celleveggen til bakterier og planter
- Koblet til mange proteiner og lipider – f.eks. glykosylerte membranproteiner og lipider i cellemembranen som kan binde lektiner (proteiner som kan binde karbohydrater med høy spesifisitet og bindingsstyrke). Eksempel på lektinbindinger er virus- og bakterieinfeksjon, selektiner som påvirker vandring av lymfocytter fra blodbanen og ut i vevet ved infeksjon m.m.

Lipider

Fettet i kroppen har ulike funksjoner. Fett i form av triglyserider inneholder mye kjemisk energi per vektenhet (ca. 6 ganger så mye som glukose), og er vårt viktigste energilager. Fettet lagres i fettceller i fettvevet, som primært er i underhuden og rundt indre organer. Fettet i underhuden isolerer, og fett rundt de indre organene beskytter mot slag og støt. I tillegg til å være energikilde inngår fett i alle membraner og celledstrukturer. Fettet i maten tilfører kroppen essensielle fettsyrer og gir metthetsfølelse. Fettet fungerer også som «bærer» av smak- og aromastoffer, og det gir maten god konsistens. For oversiktens skyld kan lipidene deles inn i tre grupper: *enkle lipider* (triglyserider, voks m.m.), *sammensatte lipider* (fosfolipider, glycolipider) og *steroler* (kolesterol).

Oppsummert

- Energilager (fett og oljer - adipocytter)
- Strukturelle komponenter av cellulære membraner (fosfolipider - regulerer strømming av ioner over membranen)
- Hormoner og vitaminer (Steroider, vitamin A-K)
- Intercellulære budbringere (prostaglandiner)
- Beskyttende molekyler (voks, myelinkappe - stoff som omgir og beskytter perifere nerver)
- Isolasjon

Protein

Levende organismer kan ikke eksistere uten proteiner. Proteiner er store molekyler (makromolekyler) bygd opp av aminosyrer. De er nødvendige for oppbygging av nye celler under vekst, og alle cellene i kroppen vedlikeholdes ved at «byggematerialet», proteinene, stadig fornyes (muskler bl.a.). Protein er også et energigivende næringsstoff, men spiller normalt liten rolle som energikilde i forhold til fett og karbohydrat. For øvrig er alle enzymer proteiner som er nødvendig for å katalysere biokjemiske prosesser i organismen. Andre proteiner er plasmaproteiner som albumin, transferin og fibrinogen, enkelte hormoner og andre signalmolekyler.

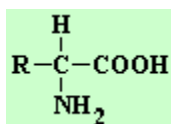
Nukleinsyrer

Nukleinsyrer er felles for alle levende organismer og virus. De fins i to utgaver - DNA og RNA. DNA er bærer av arvestoffet og den genetiske koden (ligger i baseparrekkefølgen i molekylet). RNA er viktig for den er med på å overføre informasjon fra DNA til andre deler av cellen. RNA har en sentral rolle i proteinsyntesen.

2.6 Aminosyrer og proteinenes egenskaper

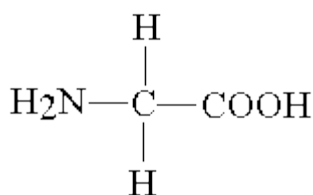
Det finnes omtrent 300 ulike aminosyrer i naturen, men kun 20 finnes i proteinene i menneskekroppen. Alle aminogruupper, foruten prolin, har en karboksylgruppe og en aminogruppe, samt en særskilt R-gruppe som sidegruppe, som er bundet til α -karbonatomet.

I proteinene er aminosyrene bundet sammen av peptidbindinger, noe som gjør at de ikke er tilgjengelige for kjemiske reaksjoner (bortsett fra hydrogenbindinger).

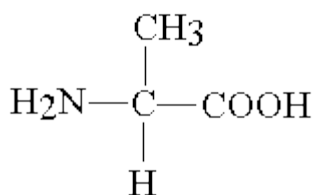


Ettersom aminosyren ikke er reaktiv i seg selv ($\alpha\text{-COO}^-$ og $\alpha\text{-NH}_3^+$ er forbundet i peptidbindinger), er det R-gruppen som avgjør hvilken rolle aminosyren har i proteinet. Derfor klassifiserer man aminosyrene i samsvar med sidegruppens egenskaper; hvorvidt den er upolar (jevn fordeling av elektroner) eller polar (ujevn fordeling av elektroner, som for eksempel i syrer og baser).

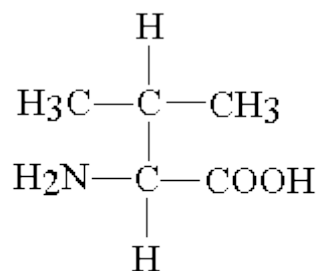
Aminosyrer med upolare sidegrener



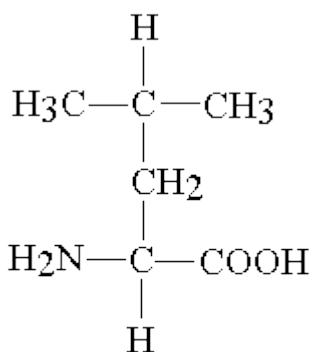
glycine



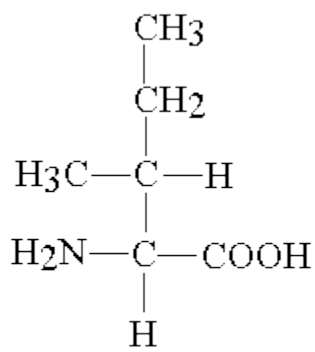
alanine



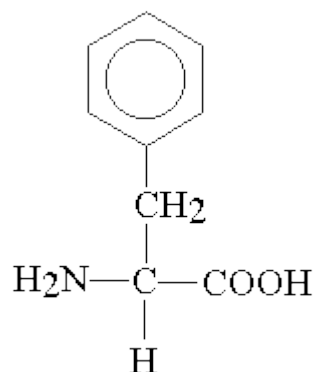
valine



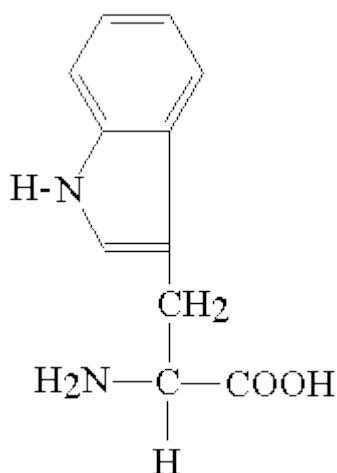
leucine



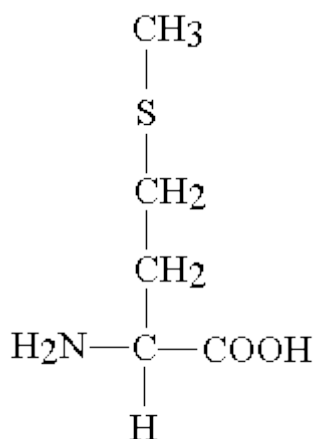
isoleucine



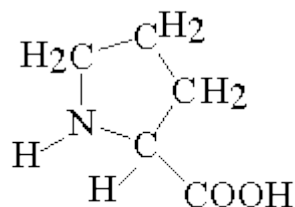
phenylalanine



tryptophan



methionine

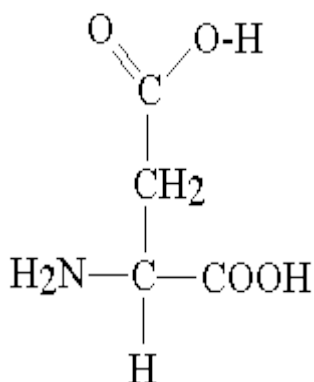


proline

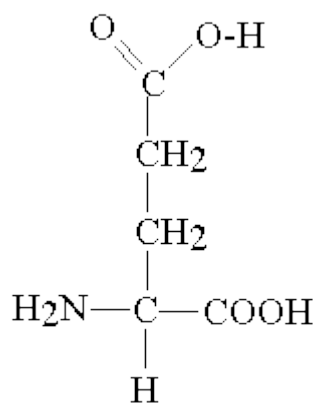
Hver av disse aminosyrene har en upolar sidegren som ikke binder seg til eller avgir protoner, eller binder seg til ione- eller hydrogenforbindelser. Disse sidegrenene kan bli sett på som fettlignende, noe som fører til hydrofobe egenskaper. Det betyr at når proteinet er å finne i vann, vil aminosyrenes sidegrener klynge seg sammen i de indre deler av proteinet. Dette igjen fører til at de upolare R-gruppene fyller opp innsiden av proteinet, og bidrar til tredimensjonale formen.

Når det gjelder prolin, inneholder den ikke en aminogruppe, men en iminogruppe. Prolin bidrar til dannelsen av fiberstruktur i kollagen.

Aminosyrer med syre som sidegren

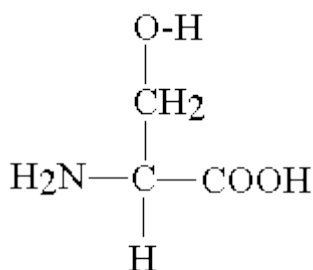


aspartic acid

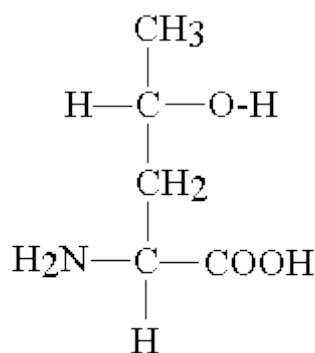


glutamic acid

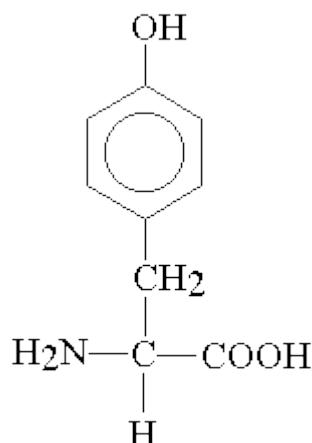
Disse aminosyrene opererer som protondonorer. Ved nøytral pH er sidegrenene fullstendig ionisert, dermed har de en negativ COO^- -gruppe (karboksylatgruppe). De kalles derfor også aspartat og glutamat, for å underbygge at de er negativt ladet.

Aminosyrer uten ladning/med polare sidegrener

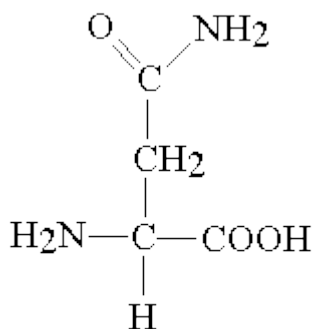
serine



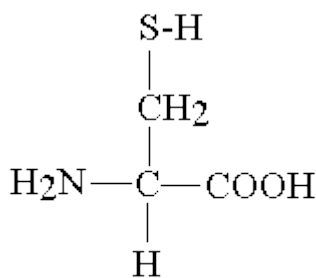
threonine



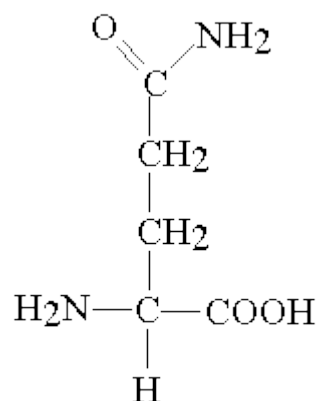
tyrosine



asparagine



cysteine

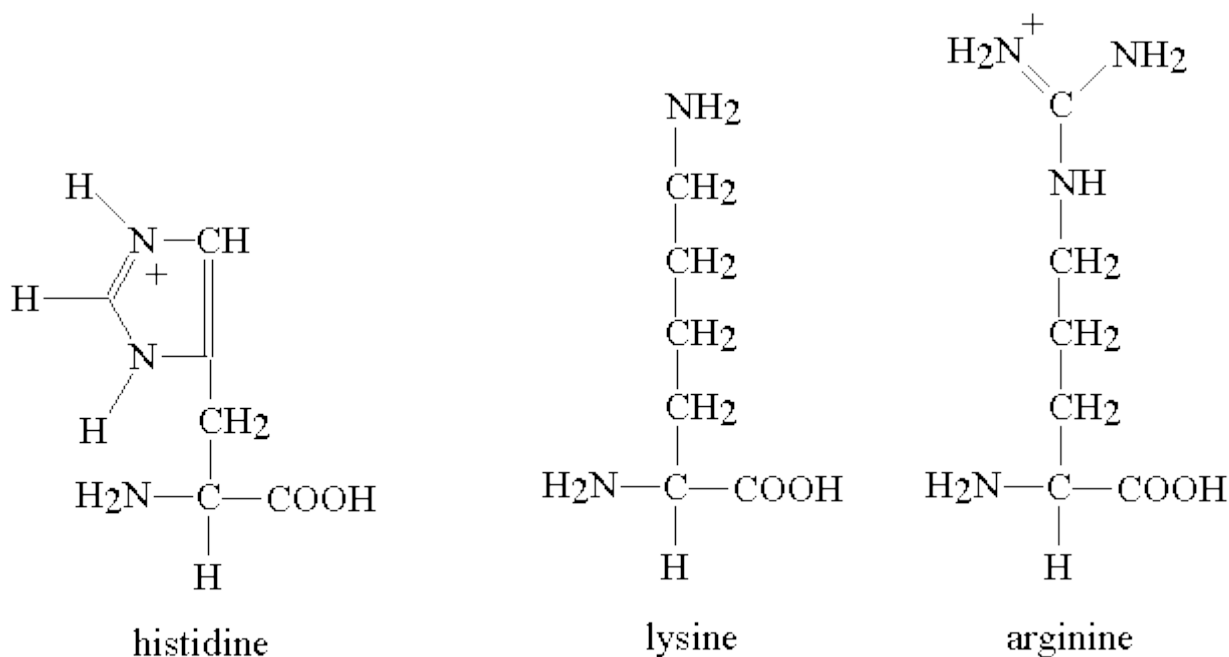


glutamine

Ved nøytral pH har disse aminosyrene ingen netto ladning. Likevel kan sidegruppen til cystein og tyrosin miste et proton ved alkalisk pH. Serin, threonin og tyrosin har alle en polar hydroksylgruppe som kan delta i hydrogenforbindelser. Dette kan også asparagin og glutamin.

I sidegrenen til cystein finner man en SH-gruppe, som er en viktig komponent i det aktive setet på mange enzym. Serin, threonin og tyrosin kan ha en polar hydroksylgruppe som kan bindes til en fosfatgruppe. Dessuten kan aminogruppen til asparagin, samt hydroksylgruppen til serin og threonin være bindepunktet for oligosakkaridkjeder i glykoproteiner.

Aminosyrer med base som sidegren



Sidegrenene hos disse aminosyrene er proton-akseptorer. Ved fysiologisk pH er sidegrenene til lysin og arginin fullt ut ionisert, og positivt ladet. Histidin, på den annen side, er svakt basisk og den frie aminosyren er ikke ladet ved fysiologisk pH. Likevel, når histidin er peptidbundet i et protein vil det være positivt ladet, eller nøytralt, alt etter hvilke ioner som befinner seg rundt. Merk: dette er en egenskap ved histidin som gjør seg gjeldende i for eksempel hemoglobin.

Proteinenes egenskaper i lys av aminosyrene

Rekkefølgen på aminosyrer i et protein kalles proteinets **primærstruktur**. Ved genetiske sykdommer kan rekkefølgen på aminosyrene være feilaktig, og føre til gal folding – og nedsatt eller ingen funksjonalitet. Dersom man kjenner primærstrukturen til både det defekte og det normale proteinet, kan man bruke denne informasjonen til å forske på sykdommen, eller stille diagnose.

Ettersom polypeptidkjeden ikke former seg i en vilkårlig tredimensjonal struktur, vil den naturlig folde seg etter aminosyrerekkefølgen. Det er dette som kalles den **sekundære strukturen**: α -heliks, β -sheet og β -bend. α -heliks er den mest vanlige, og er formet som en spiral: sidegruppene i aminosyrene strekker seg utover slik at de ikke skal komme i kontakt med hverandre. For eksempel har keratinproteinene α -heliks-struktur. Keratin utgjør en stor del av vev slik som hud og hår, og fastheten kommer an på antall disulfidbindinger man finner mellom polypeptidbestanddelene. I motsetning til keratin har man for eksempel myoglobin. Denne består av omtrent 8% α -heliks, og er et globulært/kuleformet fleksibelt molekyl.

α -heliks er stabilisert ved hjelp av H-bindinger mellom peptidbindinger; karbonyloksygen og amidhydrogen. Individuelt er disse bindingene svake, men sammen stabiliserer de α -heliksen.

Hver runde i en α -heliks tar 3,6 aminosyrer. Det betyr at aminosyrer som er tre eller fire steg unna hverandre i den primære strukturen kan sitte tett sammen i α -heliksen.

Prolin forstyrrer α -heliks-strukturen fordi iminogruppen ikke er geometrisk kompatibel med den høyrevridde spiralen i α -heliks. I stedet sørger den for en buktning i kjeden som hindrer den glatte heliske strukturen. Mange ladete aminosyrer – for eksempel glutamat, aspartat, histidin, lysin eller arginin – forstyrrer også heliksen da de danner ionebindinger eller frastøter hverandre elektrostatisk. Dessuten, noen aminosyrer forstyrrer dersom de er mange tilstede samtidig: som for eksempel tryptofan (som har en stor sidegruppe), valin eller isoleucin (som begge har en forgreining ved β -karbonet – det første etter α -karbonet).

β -sheet: her er alle komponentene i peptidbindingene involvert i H-bindinger. Ofte kalles denne strukturen β -pleated sheet, da den ser plissert ut. I motsetning til α -heliksen er β -sheet dannet av to eller flere peptidkjeder (β -strenger), eller segmenter av polypeptidkjeder som er omtrent fullstendig utstrakt. Dessuten er H-bindingene vinkelrette til polypeptidstammen.

β -bends (krumninger) reverserer retningen på en polypeptidkjede, slik at det dannes en kompakt kuleformet form. Disse finner man vanligvis på overflaten til proteinmolekyler og de består også av ladete restkonsentrasjoner. β -bends består oftest av 4 aminosyrer, hvorav en kan være prolin; iminosyren som lager en knekk i polypeptidkjeden. Glysin, aminogruppen med minst R-gruppe finnes også ofte i β -bends. β -bends stabiliseres av hydrogen- og ionebindinger.

Omtrent halvparten av de kuleformede proteinene er organisert i repeterende strukturer, slik som α -heliks og/eller β -sheet. Resten av polypeptidkjeden er beskrevet som å ha en løkke eller kveil-konformasjon. Disse ikke-repeterende sekundære strukturene er ikke tilfeldige, bare ikke så regulære som de andre.

Primærstrukturen til en polypeptidkjede avgjør også tertiærstrukturen. Strukturen til globulære proteiner i vannløsning er kompakt, med en høy tetthet av atomer inn mot midten av molekylet. Hydrofobe sidegrener er begravd innvendig, mens hydrofile grupper er vanligvis funnet på overflaten av molekylet. Alle hydrofile grupper (inkludert de i peptidbindinger) som er på innsiden av polypeptiden er deltagere i H-bindinger eller i elektrostatisk interaksjon.

Den unike tredimensjonale strukturen til hvert polypeptid er bestemt av rekkefølgen til aminosyrene. Gjensidig påvirkning mellom sidegruppene gjør at polypeptidet former seg til en kompakt struktur. Fire typer interaksjon gjør at den tertiære strukturen til globulære proteiner stabiliseres:

- **Disulfidbindinger;** en kovalent binding dannet av SH-gruppene (sulfhydryl) fra to cystein-restkonsentrasjoner. Mange slike bindinger kan man for eksempel finne i immunoglobiner som skilles ut fra celler.
- **Hydrofobe interaksjoner;** Aminosyrer med en upolar sidegruppe har en tendens til å være lokalisert på innsiden av polypeptidmolekylet, hvor de binder seg til andre hydrofobe aminosyrer. Det motsatte gjelder for en polar sidegruppe. Hele prosessen blir selvsagt motsatt dersom proteinene er å finne i vannløsning, men blant lipider.
- **Hydrogenbindinger;** Aminosyrenes sidegrupper som inneholder oksygen eller nitrogenbundet hydrogen, slik som i alkoholgruppene hos serin og threonin, kan danne H-bindinger med elektronrike atomer, slik som oksygenet i en karboksylgruppe eller en karbonylgruppe i en peptidbinding. Dannelse av H-bindinger mellom polare grupper på overflaten av proteinene og vannløsningen øker proteinets løselighet.
- **Ioneinteraksjon;** Negativt ladede grupper, som karboksylgruppen (COO^-) i sidegruppen til glutamat eller aspartat kan gjensidig påvirke positivt ladde grupper, som amino-gruppen (NH_3^+) i sidegruppen hos lysin.

Den **kvarternære strukturen** er hvordan subenheter av polypeptid strukturerer seg i forhold til hverandre. Disse er holdt sammen av ikke-kovalente bindinger som for eksempel H-bindinger, ionebindinger og hydrofobe interaksjoner. Subenheter kan fungere uavhengig av hverandre, men også i samarbeid med hverandre – slik som i hemoglobin, hvor oksygen bundet til en subenhet av tetrameren øker tiltrekningen av oksygen til andre subenheter.

Ved å kombinere de ulike sekundær og tertiærstrukturene kan man konstruere ulike protein som er i stand til å utføre spesialiserte funksjoner.

2.7 Glykolysen

Straks et glukosemolekyl kommer inn i cytosol, vil fosfat bli addert og vi får dannet glukose-6-fosfat under forbruk av 1 ATP.

- Glukose-6-fosfat har relativt lav energi, men de følgende reaksjonstrinn vil gjøre dette til en fosfat med høyt overføringspotensial (høy energi). Fosfatgruppen vil dessuten gjøre molekylet svært polart, slik at det ikke «lekker» ut av cellen igjen

Trinn 1

<i>Utgangspunkt</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>
Glukose	Glukose-6-fosfat	Heksokinase

- Aldosesukkeret i denne reversible reaksjonen overfører ring-oksygenbindingen fra C1 til C2, og derved eksponeres OH-gruppen på C1 og klargjøres for fosforylering. Det blir altså dannet et ketosesukker fra et aldosesukker.

Trinn 2

<i>Utgangspunkt</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>
Glukose-6-fosfat	Fruktose-6-fosfat	Fosfoglukose isomerase

- Dette er det andre energi-investeringstrinnet i glykolysen. ATP donerer både fosforylgruppen og energien til å drive denne irreversible reaksjonen.
- Fosfofruktokinasen utgjør det viktigste kontrollpunktet i glykolysen

Trinn 3

<i>Utgangspunkt</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>
Fruktose-6-fosfat	Fruktose-1,6-bisfosfat	Fosfofruktokinase-1

Aldolase spalter fruktose-1,6-bisfosfat i to triosefosfater, en ketose og en aldose. Disse vil danne en innbyrdes likevekt katalysert av triosefosfat-isomerase, hvor forholdet mellom de to er 96:4

- Siden glyseraldehyd-3-fosfat er substratet for den energigivende delen av glykolysen, vil likevel reaksjonen konstant dras mot dannelse av aldose-A

Trinn 4 + likevektsreaksjonen som trinn 4b

<i>Utgangspunkt</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>
Fruktose-1,6-bisfosfat	Dihydroksyacetofosfat (DHAP) Glyseraldehyd-3-fosfat	} Aldolase-A
Dihydroksyacetofosfat (DHAP)	Glyseraldehyd-3-fosfat	
		Triosefosfat isomerase

Triosefosfat isomerase er enzymet som katalyserer likevekten mellom disse to triosene.

- I denne reaksjonen oksyderes aldehydgruppen til en karboksylgruppe ved hjelp av NAD^+ . Den frigjorte energien er tilstrekkelig til å addere en fosfatgruppe (fra uorganisk fosfat) til karboksylgruppen
- **NB!** Arsenat kan kobles på i stedet for fosfat. I det påfølgende trinnet vil den imidlertid spaltes av uten å produsere ATP. Arsenikk virker derved som en utkobler av ATP-syntesen i dette trinnet

Trinn 5

<i>Utgangspunkt</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>
Glyseraldehyd-3-fosfat	1,3-Bisfosfoglysyresyre	Glyseraldehyd-3-fosfat dehydrogenase

- 1-fosfatgruppen i 1,3-bisfosfoglysyresyre er en acylfosfat, som har meget høy energi ($\div 49.4$ kJ/mol). Dette er betydelig høyere enn den terminale fosfatgruppen i ATP.
- Fosfatgruppen, og energien i bindingen, kan derfor lett overføres til ADP
- Dette er den første av de to såkalte substrat-nivå fosforyleringene i glykolysen

Trinn 6

<i>Utgangspunkt</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>
1,3-Bisfosfoglysyresyre	3-Fosfoglysyresyre	Fosfoglyserat kinase

- 3-fosfoglyserat rearrangeres av fosfoglyserat mutase (Mg^{2+} -avhengig) til 2-fosfoglysyresyre for å klargjøre til dannelsen av den neste høyenergiforbindelsen

Trinn 7

<i>Utgangspunkt</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>
3-Fosfoglysyresyre	2-Fosfoglysyresyre	Fosfoglyserat mutase

- Enolase (Mg^{2+} -avhengig) katalyserer dehydratisering (fjerner vann) av 2-fosfoglysyresyre til fosfoenolpyrdruesyre, som er den andre høyenergi-fosfatforbindelsen i glykolysen

Trinn 8

<i>Utgangspunkt</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>
2-Fosfoglysyresyre	Fosfoenol-pyrdruesyre (PEP)	Enolase

- Fosfoenolpyrdruesyre har en energirik enolfosfatbinding ($\div 61.9$ kJ/mol) som er mye høyere enn den terminale bindingen i ATP. Fosfatgruppen kan derfor lett overføres til ADP og danne ATP
- Dette er den andre substratnivå-fosforyleringen i glykolysen

Trinn 9

<i>Utgangspunkt</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>
Fosfoenol-pyrdruesyre (PEP)	Pyrdruesyre	Pyruvat kinase

Regulering av «flyten» i glykolysen

- Når cellenes energinivå er lavt, vil glykolyseaktiviteten øke (dersom karbohydrater er tilgjengelige). Dette reguleres blant annet ved at aktiviteten av flere enzymatiske trinn i glykolysen øker. Slike enzymer kalles regulerenzymmer.

• I glykolysen har vi tre slike regulerenzymmer:

- ↻ Heksokinase
- ↻ Fosfofruktokinase
- ↻ Pyruvat kinase

Fosfofruktokinase er hovedregulatoren i glykolysen

- Fosfofruktokinase er et allosterisk enzym som består av 4 like subenheter. Aktiviteten hemmes når cellens energitilgang er god. Dette skjer ved at ATP binder enzymet og nedsetter dets affinitet for fruktose-6-fosfat (økt K_m).
- Når cellen har rik tilgang på prekursorer til Krebszyklus (pyruvat, fettsyrer mm), vil sitronsyreinnholdet i mitokondriene øke. Sitronsyre transporteres da ut til cytosol og øker ATP-bindingen til fosfofruktokinase og hemmer glykolysen.
- AMP kan binde i stedet for ATP, og konformasjonsendringen fører da til økt enzymaktivitet

Et allosterisk enzym betyr at enzymaktiviteten kan kontrolleres ved binding av små molekyler på andre steder enn i det aktive setet. Bindingen forandrer enzymets konformasjon og dets aktivitet.

Heksokinase reguleres av produktinhibering

- Når fosfofruktokinasen hemmes, vil glukose-6-fosfat akkumuleres, og virke hemmende på heksokinase.
- I leveren benyttes et annet enzym, glukokinase i dette trinnet. Glukokinase hemmes ikke av glukose-6-fosfat, og har samtidig en lavere affinitet (høyere K_m) for glukose. Dette har stor betydning for fordelingen av glukose i kroppen.
- Ved lave blodkonsentrasjoner av glukose vil ikke leveren konkurrere med f.eks. hjernen og røde blodlegemer om glukosen

Pyruvat-kinase reguleres både allosterisk og av kovalent modifisering

- Det finnes ulike former av pyruvat kinase. L i lever og M i muskler. L-formen kan hemmes via hormonet glukagon, som fører til at fosfat binder enzymet og nedsetter dets aktivitet.
- Enzymet aktiveres imidlertid av økte mengder av fruktose 1,6-difosfat, som signaliserer at substratmolekyl er tilgjengelige lenger opp i reaksjonsveien.
- En tredje reguleringsmekanisme er kooperativ binding av PEP. Enzymet har 4 subenheter, og binding av PEP til den første, øker bindingsaffiniteten til den neste osv. Dette er analogt til binding av oksygen til hemoglobin

Glykolysen er også avhengig av tilgang på NAD^+

- For at glykolysen skal kunne passere trinn 5, er det nødvendig med kontinuerlig tilførsel av oksydert NAD^+ .

Ved god oksygentilførsel til cellene (aerobe forhold) vil dette produseres i mitokondriene, ved at pyruvatsyre omsettes videre

- Under anaerobe forhold, f.eks. under lange løp, må cellene ty til en «krise»-mekanisme, ved at pyruvatsyre i stedet omdannes til melkesyre, katalysert av laktat dehydrogenase. Denne reaksjonen produserer NAD^+ fra $NADH$. Opphoping av melkesyre i vevene gir imidlertid fall i pH, som til slutt kan føre til muskelkrampe.

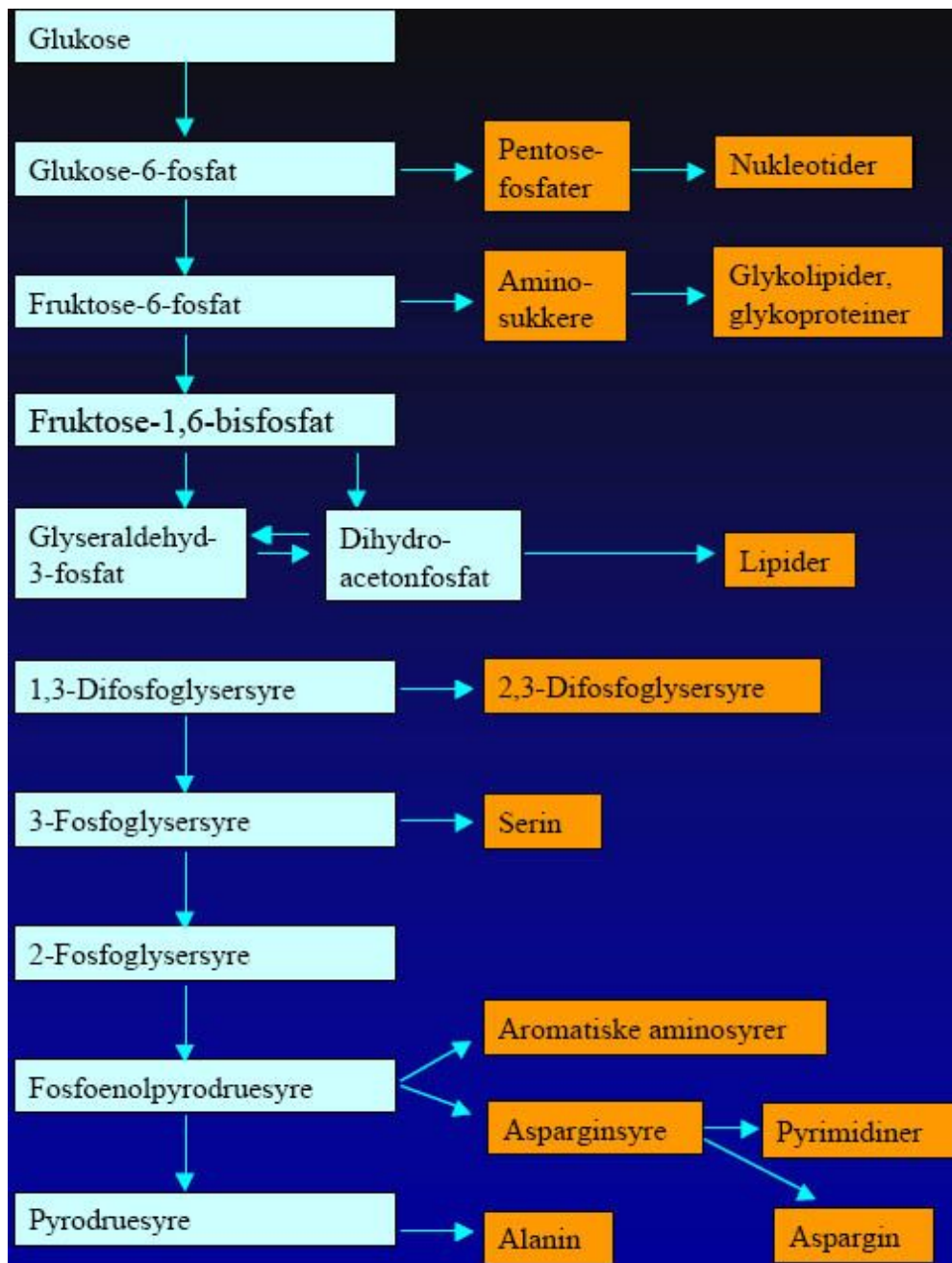
Under anaerobe forhold kan celler holde glykolysen gående og skaffe seg energi ved omsetning av pyruvatsyre til melkesyre

- Mange typer kreftceller kan vokse under relativt anaerobe forhold, da de kan dekke mye av sitt energibehov via glykolyesen

Oksygenmangelen som oppstår under tung fysisk trening vil vedvare en stund også etter at treningen er opphørt. Dette skyldes blant annet at den akkumulerte melkesyren må omsettes aerobt.

- Mye av dette skjer ved at melkesyren transporteres via blodet til leveren, hvor melkesyre tilbakedannes til glukose

Oppsummering av glykolyesen



2.7 Sitronsyresyklus (Crebssyklus)

Under normale aerobe forhold vil det meste av pyrodruesyre, dannet fra glykolysen, transporteres aktivt inn i mitokondriene og oksideres videre gjennom sitronsyklus. Det er imidlertid bare acetylgruppen i pyruvat som går inn i syklusen. Vi vil altså her ikke få dannet laktat.

Pyruvat dehydrogenase (irreversibel)

1. Acetylgruppen blir først koblet på koenzym A (CoA) og det dannes da acetyl-CoA. Denne reaksjonen katalyseres av et enzymkompleks som heter pyruvat dehydrogenase. Dette komplekset består av flere kopier av hver av:

- Pyruvat dekarboksylase (E1)
- Dihydrolipoamid acetyltransferase (E2)
- Dihydrolipoamid dehydrogenase (E3)

I tillegg består komplekset av to reguleringsenzymer og 5 koenzymer, alle fra vannløselige vitaminer. Subenhetene er ordnet slik at de ulike mellomproduktene kan dirigeres fra reaksjon til reaksjon uten å forlate enzymets overflate.

Acetyl + CoA →	Acetyl-CoA kobles sammen med:
Enzymkomplekset Pyruvat dehydrogenase settes sammen av	Pyruvat dekarboksylase (E1)
	Dihydrolipoamid acetyltransferase (E2)
	Dihydrolipoamid dehydrogenase (E3)
	2 reguleringsenzym
	5 koenzym

2. Acetylgrupper fra fettsyrer og aminosyrer kanaliseres også inn i syklusen via acetyl-CoA.

I denne reaksjonen blir karboksylgruppen fjernet (COO^-) og kun acetylgruppen overføres til TPP (tiamin pyrofosfat) (E1). I neste fase blir acetylgruppen overført til oksidert lipoamid (E2) som etter overføring av acetylgruppen til CoA blir redusert. Hver redoksreaksjon består både av en reduksjon og en oksidasjon. Når lipoamid blir oksidert påvirker dette også FAD og NAD som blir oksidert og redusert.

Bindingen mellom CoA og acetylgruppen fra pyruvat kalles en **tioester-binding** og er **svært energirik**. Dette gjør at acetylgruppen kan doneres til en rekke ulike akseptormolekyler. Acetyl-CoA donerer acetylgruppen inn i sitronsyklus, hvor energien trekkes ut via en rekke oksidasjons- og karboksyleringsreaksjoner (frigjør CO_2). Den energien som frigjøres fanges hovedsakelig opp av elektronbærere NADH og FADH_2 (reduserte kofaktorer).

I sitronsyklusen doneres altså 2 karbonatomer inn fra acetyl-CoA, og 2 andre karbonatomer spaltes av i form av CO_2 i hver runde.

1. Sitrat syntase (irreversibel)

Det første som skjer er at oksaleddisyre binder seg til enzymet sitrat syntase. Dette induserer en stor konformasjonsendring i enzymet som åpner for bindingsstedet til acetyl-CoA. Begge molekylerne bindes så sammen ved at de blir «begravd» (favoriserer kondensasjonen) inne i enzymet.

Ved hjelp av vann reduseres CoA-S til CoA-SH.

2. Aconitase «omorganiserer» sitratmolekylet

Sitrat (sitronsyre) bindes til et jernsvovelkompleks som sitter dypt nede i en kløft i enzymet. Ved substratbinding «lukkes» enzymet, og Fe_4S_4 -komplekset deltar i fjerning av vann for så å sette det på et annet sted på molekylet. Vi får dannet **isositrat (isositronsyre)**.

3. Isositrat dehydrogenase fjerner første CO_2

Dette trinnet er en oksidativ dekarboksylering. Dvs vi får fjernet en karboksylgruppe på isocitratet som spaltes av i form av CO_2 . Men samtidig oksideres isositrat til α -ketoglutarat. Når isositrat oksideres, reduseres samtidig kofaktoren NAD^+ til $\text{NADH} + \text{H}^+$.

4. α -ketoglutarat dehydrogenase fjerner det andre CO_2 (irreversibel)

α -ketoglutarat dehydrogenase er svært lik pyruvat dehydrogenase, og består av 3 subenheter E1, E2 og E3. Det har også samme kofaktorer, TPP, lipoat, FAD, NAD og CoA. Selve reaksjonen er nesten identisk bortsett fra at E1 binder α -ketoglutarat i stedet for pyruvat. Dette trinnet **er også en oksidativ dekarboksylering**, hvor NAD^+ samtidig reduseres til $\text{NADH} + \text{H}^+$.

Her binder samtidig den reduserte formen av acetyl-CoA seg på igjen og vi får en **ny energirik tioesterbinding**. Vi har fått dannet **succinyl-CoA**.

5. Succinyl-CoA syntetase danner GTP (Misledende navn!!!)

Den energirike bindingen (tioesterbindingen) i forrige trinn er tilstrekkelig til å danne et GTP molekyl fra GDP. Reaksjonen er reversibel og navnet på enzymet har sitt navn fra den omvendte reaksjonen.

Syntetase: Foretar kondensasjonsreaksjoner ved bruk av ATP eller GTP

Syntase: Trenger ikke en slik kilde (eks. sitrat syntase).

Redusert form av CoA-S (CoA-SH) blir på nytt spaltet av og vi får **succinat**.

6. Succinat dehydrogenase danner FADH_2

Ligger bundet i den indre mitokondriemembranen og består av 4 subenheter.

- A inneholder FAD som oksyderer succinat
- B inneholder 3 FeS-kompleks, som transporterer elektronene fra FADH_2 til Ubiquinon (Coenzym Q_{10}) som igjen transporterer elektronene videre til den endelige elektron-akseptoren - O_2 .
- C og D forankrer enzymet i den indre mitokondriemembranen.

Vi har fått dannet **fumarat** fra succinat.

7. Fumarase adderer H_2O

Enzymet består av to like subenheter (homodimer) som hver kan binde et molekyl fumarat. Fumarat hydreres (vann adderes) til **L-malat**.

8. Malat dehydrogenase danner NADH

Enzymet katalyserer det siste trinnet i sitronsyklusen. L-malat oksideres (2 hydrogenatomer spaltes av) og NAD^+ reduseres til $\text{NADH} + \text{H}^+$. Resultatet blir **oksaleddiksyre** som for øvrig blir omsatt raskt i en ny runde.

Nivået av oksaleddiksyre i cellen er derfor svært lavt.

Oversikt

Acetyl-CoA $\rightarrow$ Sitrat $\rightarrow$ Isositrat $\rightarrow$ (CO_2 avspaltes, NADH dannes) $\rightarrow$ α -ketoglutarat $\rightarrow$ (CO_2 avspaltes, NADH dannes) $\rightarrow$ Succinyl-CoA $\rightarrow$ (GTP) $\rightarrow$ Succinat $\rightarrow$ (FADH_2) $\rightarrow$ Fumarat $\rightarrow$ Malat $\rightarrow$ (NADH dannes) $\rightarrow$ oksaleddiksyre

Det er kalkulert at man får 2,5 ATP pr. NADH og 1,5 pr FADH_2 . Dette skyldes tidspunktet disse reduserte koensymene kommer inn i elektronbærertransporten.

PS! Mellomprodukter i sitronsyklusen brukes som utgangspunkt for mange syntesereaksjoner.

For at syklusen ikke skal stoppe opp, kan mellomprodukter «fylles på» på to steder: malat og oksaleddiksyre. Slike påfyllingsreaksjoner kalles **anaplerotiske reaksjoner**.

Oppsummering av sitronsyklus

<i>Huskeregelen</i>	<i>Utg.pkt/resultat</i>	<i>Enzym</i>	<i>Energigevinst</i>
(Pyruvat $\rightarrow$)	Acetyl-CoA	Pyruvat dehydrogenase-kompleks	
Sitroner	Sitrat	Aconitase	
i	Isositrat	Isositrat dehydrogenase	CO_2 avspaltes, NADH dannes
Afrika	α -ketoglutarat	α -ketoglutarat dehydrogenase	CO_2 avspaltes, NADH dannes
smaker	Succinyl-CoA	Succinyl-CoA syntetase	GTP
surt	Succinat	Succinat dehydrogenase	FADH_2
for	Fumarat	Fumarase	
meg	Malat	Malat dehydrogenase	NADH
også	Oksaleddiksyre	Sitrat syntase $\rightarrow$	(Acetyl-CoA)

1. trinn – syntese av sitrat

<i>Startsubstrat</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>	<i>Enzymfunksjon</i>	<i>Sitrat</i>
Acetyl CoA og oxaloacetat	Sitrat - Irreversibel	Sitrat syntase Likevekt mot sitrat.	Fremmer: Ca ²⁺ ADP Hemmer: ATP NADH succinyl CoA fettsyre CoA-derivat	- Kilde til acetyl CoA for syntese av fettsyrer i cytosol - Inhiberer fosfofruktokinase (hastighetsfaktor i glykolyse) - Aktiverer acetyl CoA karboksylase (hastighetsfaktor i fettsyresyntese)

2. trinn – isomerisering av sitrat

<i>Startsubstrat</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>	<i>Enzymfunksjon</i>	<i>Isositrat</i>
Sitrat	Isositrat	Aconitase	Fremmer: Hemmer: rottegift = fluoroacetat	

3. trinn – oksidasjon og dekarboksylering av isositrat

<i>Startsubstrat</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>	<i>Enzymfunksjon</i>	<i>α-ketoglutarat</i>
Isositrat	α -ketoglutarat - Irreversibel - Første NADH - Første CO ₂ - hastighetsfaktor	Isositrat dehydrogenase	Fremmer: ADP Ca ²⁺ Hemmer: ATP NADH	Produseres også ved oksidativ deaminasjon eller transaminering av aminosyren glutamat

4. trinn – Oksidativ dekarboksylering av α -ketoglutarat

<i>Startsubstrat</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>	<i>Enzymfunksjon</i>	<i>Succinyl CoA</i>
α -ketoglutarat	Succinyl CoA - Andre NADH - Andre CO ₂	α -ketoglutarat dehydrogenase-kompleks Likevekt mot succinyl CoA Koenzym: - tiamin pyrofosfat - lipoc acid - FAD - NAD ⁺ - Koenzym A	Fremmer: Ca ²⁺ Hemmer: ATP GTP NADH Succinyl CoA	

5. trinn – Splitting av succinyl CoA

<i>Startsubstrat</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>	<i>Enzymfunksjon</i>	<i>Succinat</i>
Succinyl CoA	Succinat - Irreversibel - Fosforilerer GDP til GTP	Succinat thiokinase (succinyl CoA syntetase)	Fremmer: Hemmer:	Dannes også fra propionyl CoA fra metabolisme av oddetalls fettsyrer og metabolisme av flere typer aminosyrer

6. trinn – Oksidering av succinat

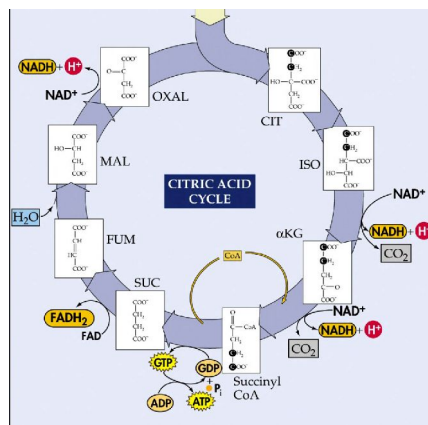
<i>Startsubstrat</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>	<i>Enzymfunksjon</i>	<i>Fumarat</i>
Succinat	Fumarat Danner redusert koenzym FADH ₂	Succinat dehydrogenase	Fremmer: Hemmer: oxaloacetat	Dannes også i ureasyklus, i purinsyntese, under katabolisme av aminosyren fenylalanin og tyrosin

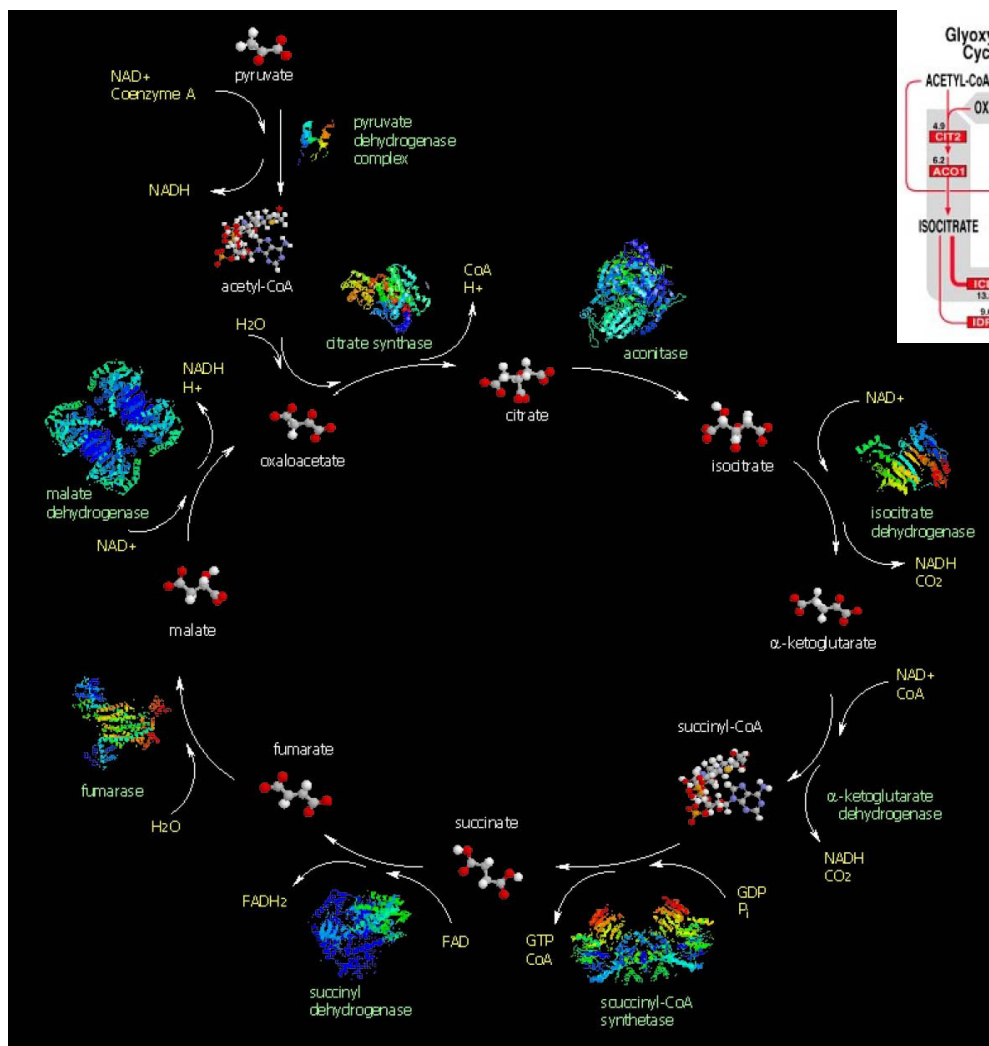
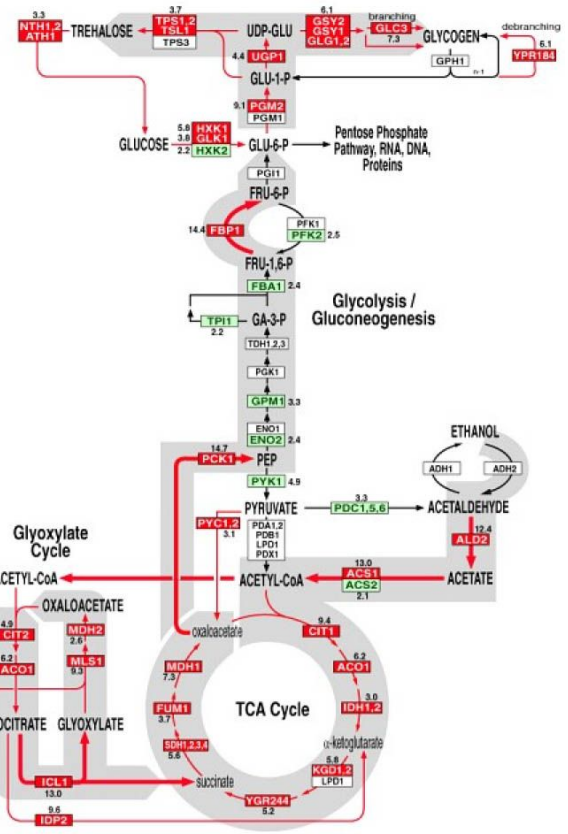
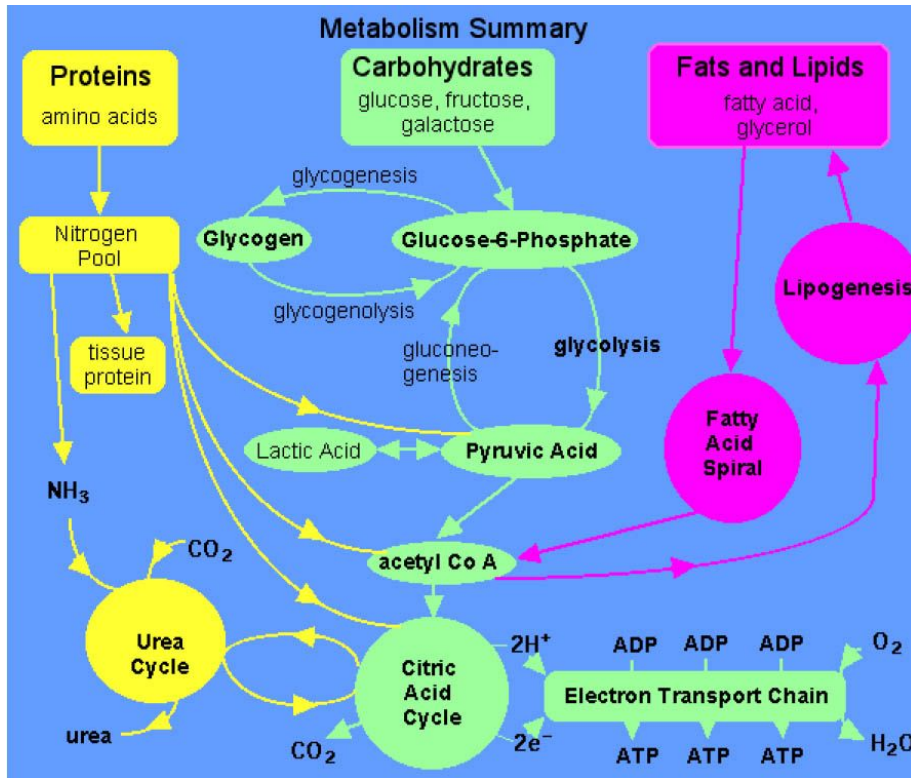
7. trinn – Hydratisering av fumarat

<i>Startsubstrat</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>	<i>Enzymfunksjon</i>	<i>Malat</i>
Fumarat	Malat	Fumarase (fumarat hydratase)	Fremmer: Hemmer:	

8. trinn – Oksidering av malat

<i>Startsubstrat</i>	<i>Produkt</i>	<i>Enzym</i>	<i>Enzymfunksjon</i>	<i>Oxaloacetat</i>
Malat	Oxaloacetat - Tredje NADH	Malat dehydrogenase	Fremmer: Hemmer:	Dannes også ved transaminering av aminosyren aspartat/aspartic acid





2.7 Oksidativ fosforylering

Oversikt

Elektroner overføres fra NADH til flavin mononukleotid (FMN), og via jern-svovel-«bærere» til koenzymQ (Q).

Elektroner fra FADH_2 går inn i elektrontransportkjeden på et lavere energinivå.

Elektroner overføres til cytocrom c (C), som overfører dem til kompleks IV.

Elektronene brukes til slutt til å redusere O_2 til H_2O .

Hele tiden blir H^+ -ioner transportert over den indre cellemembranen i mitokondriene. Slik oppstår en spennings- og gradientforskjell. Dette utnyttes til å danne ATP fra ADP og fosfor når H^+ -ionene går tilbake inn i matriks gjennom kompleks V.

Kompleks I: NADH-ubiquinon oksydoreduktase

Dette er et stort proteinkompleks med 42 subenheter. Enzymet har to oppgaver:

1. Overføre et hydridion fra NADH og ett proton fra matriks, til ubiquinon.

Får da dannet ubiquinol??? (fullt redusert)

2. Bruke energien som frigjøres på å pumpe 4 protoner ut til intermembranrommet pr. NADH som går inn.

Ubiquinon er et lite, fettløselig protein som kan «flyte» fritt inne i mitokondriemembranen, og transportere elektroner mellom de ulike kompleksene.

Kompleks II: Succinat dehydrogenase

Det eneste proteinet i Krebszyklus som sitter i mitokondriemembranen. Elektroner som blir tatt opp fra succinat passerer via FADH_2 og 3 FeS-kompleks til ubiquinon.

PS! Merk at elektroner overført til kompleks II ikke kan bidra til protonpumping i kompleks I.

Kompleks III: Cytokrom bc_1 -komplekset

I dette komplekset overføres de to elektronene fra ubiquinol (QH_2) til to ulike jern-svovel kompleks inne i proteinet. Derfra følger en komplisert overføring via cytokrom b og cytocrom c_1 , før de to elektronene overføres til to molekyler cytocrom c, som sitter løst bundet på overflaten ut mot intermembranrommet. Under denne prosessen pumper kompleks III 4 protoner ut til intermembranrommet.

Kompleks IV: Cytokrom oksydase

Dette er det siste trinnet i elektrontransportkjeden. Her overføres to elektroner fra cytocrom c til to kobberioner bundet til proteinet. Deretter passerer elektronene cytocrom a, og til slutt cytocrom a_3 før de blir bundet til enda et kobberion. Elektronene tas derfra opp av molekylært oksygen som konstant ligger og «venter,» og på den måten får dannet vann.

For hvert 2. elektron som passerer kompleks IV, brukes 2 protoner fra matriks til å danne 1 vannmolekyl, samtidig som det pumper 2 protoner ut i intermembranrommet.

For hvert elektronpar som doneres inn via NADH, pumper 10 protoner ut. For elektronpar som doneres inn direkte til kompleks II fra succinat-trinnet i Krebszyklus, pumper 6 protoner ut.

F₀F₁ er en kompleks ATPase

Når protoner strømmer gjennom F₀-delen, roterer denne og hele γ -«skaftet.» Dette får de tre aktive setene på β -enhetene til å endre konformasjon etter tur.

2. Høy ADP/P_i- binding
3. Kraftig binding av ATP (forskyver likevekten mot ATP)
4. Svak binding av ATP (ATP frigjøres)

Det dannes derfor 3 ATP pr «runde.»

Mange stoffer kan «koble ut» elektrontransporten

Eksempler på disse er: rotenon, antimycin A og CN⁻ eller CO.

Naturlig utkobler av ATP-syntesen

Et protein som kalles for termogenin. Dette proteinet åpner for muligheten med returnering av protoner uten å gå gjennom ATP-syntesen. Da blir det skapt varme. Bidrar til å opprettholde kroppsvarmen hos spedbarn og dyr som går i dvale.

2.7 β -oksidasjon av fettsyrer

Kilde: Lippincott's *Biochemistry*, kapittel 16

Det er den mitokondrielle reaksjonsveien som hovedsakelig brukes for nedbryting av fettsyrer, kalt β -oksidasjon. Her blir to karbonfragmenter fjernet fra karboksylenden av den fettrike acyl CoA slik at acetyl CoA, NADH og FADH₂ blir resultatet.

Transport av langkjedede fettsyrer (LCFA) inn i mitokondriene

Etter at LCFA entrer cellen, konverteres den til CoA derivat av langkjedet fatty acyl CoA synthetase (thiokinase) i cytosol. Siden β -oksidasjon skjer i mitokondriene må fettsyren transporteres over den indre mitokondrielle cellemembranen (Se fig 16.16 s. 189 i Lippincott). For denne jobben er det en spesialisert transportør som frakter den langkjedede fettsyren over og inn i mitokondrielt matriks, kalt carnitine. Transportprosessen blir derfor kalt carnitine «skyveport» (carnitine shuttle).

Stegene i LCFA translokasjonen

Først blir acylgruppen overført fra cytosolisk coenzym A til carnitine av carnitine palmitoyl-transferase I (CPT-I) – et enzym som er assosiert med den ytre mitokondrielle membranen. Deretter fraktes fritt carnitine ut i mellomrommet mellom de mitokondrielle membranene, samtidig som acyl-carnitine går over den indre membranen. Et enzym, carnitine palmitoyltransferase II (CPT-II), som sitter i den indre membranen katalyserer overføringen av acylgruppen over fra carnitine til CoA i den mitokondrielle matriks og på den måten gjenskaper fritt carnitine som igjen går ut.

Hemming av carnitine shuttle

Malonyl CoA hemmer CPT-I, og forhindrer på den måten at langkjedede fettsyrer kommer inn i mitokondriene. Når fettsyresyntese skjer i cytosol (som tilstedeværelse av malonyl CoA er et tegn på) kan altså ikke palmitat komme inn i mitokondriene og bli brutt ned. Kilder for carnitine er i kosten (hovedsakelig fra kjøtt), men kan også syntetiseres fra lysin og metionin i lever og nyre.

Tilleggsfunksjoner til carnitine

Carnitinesystemet sørger også for transport fra mitokondriene av forgrein-kjedede acylgrupper. I tillegg er carnitinesystemet involvert i trapping og utskilling via nyrene av acylgrupper som ikke kan bli metabolisert i kroppen. Mangel på carnitine kan dermed føre til at vevenes nyttiggjøring av LCFA som metabolsk drivstoff blir dårligere, samt akkumulering av giftige mengder av frie fettsyrer og forgreinede kjeder acylgrupper i cellene.

Transport av kort- og mediumlange fettsyrer inn i mitokondriene

Fettsyrer kortere enn 12 karbonatomer kan krysse den indre mitokondriemembranen uten hjelp av carnitine eller CPT-systemet. Med en gang de er innenfor blir de aktivert til CoA-derivatene deres ved hjelp av matriksenzymer. De blir da også oksidert.

Reaksjoner av β -oksidasjon

β -oksidasjonsyklus gjennomføres ofte flere ganger. En syklus består av 4 reaksjoner som resulterer i forkorting av fettsyrekjeden med 2 karbonatomer.

Stegene består av:

1. oksidasjon som produserer FADH₂
2. et hydratiseringssteg (tilførsel av vann)
3. en annen oksidasjon som produserer NADH
4. og en thiolytisk binding som frigjør et acetyl CoA-molekyl

Disse fire stegene eller trinnene er gjentatt for mettede fettsyrer der hvor det totale karbonantallet er partall. Hver syklus produserer 1 acetyl-gruppe i tillegg til et NADH og et FADH₂. Den siste thiolytiske bindingen gir to acetylgrupper.

PS! Acetyl CoA er en positiv allosterisk effektor til pyruvat karboksylase og dermed forstår man linken mellom fettsyreoksidasjon og glukoneogenesen.

Energi som kommer fra fettsyreoksidasjonen: β -oksidasjon gir mye energi. For eksempel gir oksidasjon av et molekyl palmitoyl CoA til CO₂ og H₂O, 131 ATP (Se figur 16.18 side 191 for en bedre oversikt).

Oksidering av fettsyrer hvor det totale karbonantallet er et oddetall har en noe annerledes nedbryting. β -oksidasjon her følger på samme måte som ovenfor helt til det gjenstår 3 karbonatomer. Dette stoffet, propionyl CoA, blir omdannet i tre trinn.

- Først blir propionyl CoA karboksylert. Resultatet blir da D-methylmalonyl CoA. Enzymet, propionyl CoA karboksylase, behøver i likhet med andre karboksylaser coenzymet biotin for å virke.
- Omdanning til L-methylmalonyl CoA er det neste som skjer. D-isomeren er konvertert til L-form av enzymet methylmalonyl CoA racemase.
- Til slutt blir karbonatomene i L-methylmalonyl CoA arrangert på en annen måte slik at resultatet blir succinyl CoA, som kan gå inn i sitronsyresyklusen. Enzymet methylmalonyl CoA mutase behøver en koenzymform av vitamin B₁₂ for å virke.

Oksidering av umettede fettsyrer gir mindre energi enn mettede siden de er mindre sterkt redusert, og derfor færre reduserende ekvivalenter kan bli produsert. Oksidering av flerumettede fettsyrer som for eksempel 18:1(9) (olensyre) behøver i tillegg et annet enzym, 3,2-enoyl CoA isomerase, som konverterer 3-cis derivatet etter 3 runder med β -oksidasjon til den 2-trans derivatet som kan tjene som et substrat for hydrotase. Oksidering av flerumettede fettsyrer som for eksempel 18:2(9,2) (linolensyre) behøver i tillegg til isomerase også en NADPH-avhengig reduktase.

β -oksidasjon i peroksisomene

Veldig lange fettsyrer (VLCFA), 20 karbonatomer eller mer, undergår en innledende β -oksidasjon i peroksisomene. Den forkortede fettsyren blir deretter transportert til mitokondriene for videre oksidering. I kontrast til mitokondriell β -oksidasjon, er den innledende degenereringen i peroksisomer katalysert av acyl CoA oksidase som blant annet består av FAD.

Oppsummering av β -oksidasjon

1. trinn	Oksidasjon	produserer FADH ₂
2. trinn	Hydrering	(tilførsel av vann)
3. trinn	Oksidasjon	produserer NADH
4. trinn	Thiolytisk binding	frigjør et acetyl CoA

Hvis 3C-rest til sist

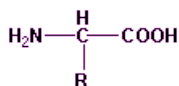
1. trinn	Karboksylering	(til D-metylmalonyl CoA)
2. trinn	Omdanning	(til L-metylmalonyl CoA)
3. trinn	Rearrangering til succinyl CoA	(til sitronsyresyklus)

2.8 Essensielle aminosyrer

(Kilder: Harvey/Champe *Biochemistry* (Lippincott), utdelt forelesningsnotat, Sand/Sjåstad/Haug *Menneskets fysiologi* (Gyldendal), BioSite <http://www.biosite.dk/>)

Aminosyrer er svake syrer som er byggesteiner i proteinsyntesen. Kroppen bruker 20 ulike aminosyrer. Av disse kan 12 syntetiseres i kroppen, mens 8 er essensielle og må inntas med maten. En av de 12 syntetiseres fra en essensiell aminosyre (Tyrosin dannes fra fenylalanin). Enkelte kilder viser til opptil 10 essensielle aminosyrer. 8 stk. forholder seg til *Biochemistry 3rd Edition*.

Aminosyrer er en gruppe organiske molekyler. Til et og samme karbonatom (α -karbon) er det bundet både en karboksylgruppe ($-\text{COOH}$) og en aminogruppe ($-\text{NH}_2$) samt en sidekjede av variabel lengde (R). R-gruppen kan ha mange ulike egenskaper.



Generell struktur til aminosyrer.

Mange celler i kroppen kan omdanne organiske molekyler, dette gjelder særlig leveren. Aminosyrer kan omdannes til glukose eller fettsyrer. Fordi en type næringsstoff kan omdannes til en annen type, kan matens innhold av karbohydrater, proteiner og fett variere mye uten at det har uheldige konsekvenser.

En del aminosyrer kan også dannes fra andre typer aminosyrer, ved at den N-holdige delen av molekylet overføres til et karbohydrat. Levercellene er likevel ikke i stand til å danne alle de aminosyrene kroppen trenger. De essensielle aminosyrene må derfor være tilstede i maten i tilstrekkelige mengder. Aminosyresammensetningen av proteinene i maten har derfor stor betydning.

Aminosyrer klassifiseres i fire typer

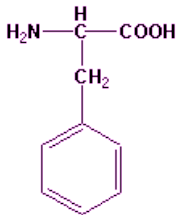
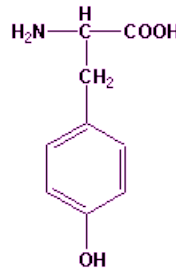
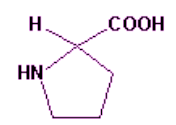
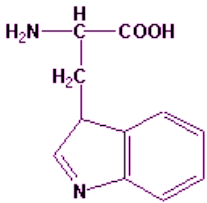
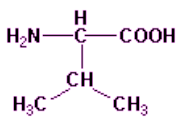
1. Upolar sidegruppe
 - ↪ Gir ikke vekk protoner
 - ↪ Binder ikke protoner
 - ↪ Deltar ikke i hydrogenbindinger
 - ↪ Deltar ikke i ionebindinger
2. Uladet polar sidegruppe
 - ↪ Kan miste proton i basisk løsning
 - ↪ Kan delta i hydrogenbinding, med polar hydroksylgruppe (OH)
 - ↪ Disulfidbinding, med sulfhydrylgruppe (SH) som oksideres til S-S (kovalent) og finnes i Cystein
3. Sur sidegruppe
 - ↪ Gir vekk protoner, negativt ladet karbonylatgruppe (COO^-)
4. Basisk sidegruppe
 - ↪ Tar opp protoner

Essensielle aminosyrer

Dannes fra fenylalanin

Er begrenset i kosten, og må ofte suppleres

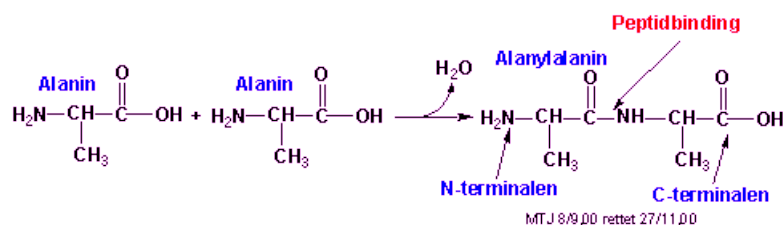
<i>Ikke-polar sidekjede</i>	<i>Uladet polar sidekjede</i>	<i>Sur sidekjede</i>	<i>Basisk sidekjede</i>
Alanin $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Asparagin $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	Asparginsyre $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{OH} \end{array}$	Arginin $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{NH} \end{array}$
Glysin $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Cystein $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array}$	Glutaminsyre $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{OH} \end{array}$	Histidin $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+ \end{array}$
Isoleucin $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Glutamin $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$		Lysin $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Leucin $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Serin $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$		
Methionin $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Treonin $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{HC}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$		

<i>Ikke-polar sidekjede</i>	<i>Uladet polar sidekjede</i>	<i>Sur sidekjede</i>	<i>Basisk sidekjede</i>
Fenylalanin 	Tyrosin 		
Prolin 			
Tryptofan 			
Valin 			

Essensielle aminosyrer

Dannes fra fenylalanin

Er begrenset i kosten, og må ofte suppleres



Aminosyrene bindes sammen med peptidbindinger (CO-NH). Vi snakker om N-terminal ende og C-terminal ende av molekylene. Sidekjedenes kjemiske egenskaper avgjør hvordan proteinet foldes.

Alle frie aminosyrer, pluss ladete aminosyrer i peptidkjeder, kan opptre som buffer.

Alle aminosyrer unntatt glysin har kiralt senter ved α -karbonatomet. Bare L-formen av aminosyrene finnes i proteiner som syntetiseres i kroppen. D-formen finnes i noen antibiotika og cellevegg hos bakterier. Metabolismen av D-formen er annerledes.

Proteinstruktur

Proteiner har tredimensjonale strukturer, og deles ofte i globulære og fibrøse proteiner.

- ⌘ **Primærstruktur** er rekkefølgen av aminosyrer i proteinet, regnet fra den N-terminale enden. Eventuelle disulfidbroer i proteinet regnes også som en del av primærstrukturen. Dette er kovalente bindinger som er med på å stabilisere proteinets konformasjon.
- ⌘ **Sekundærstruktur** er polypeptidkjedens folding i strukturer, som α -heliks, β -sheet, β -bend, ikke-repetitiv sekundærstruktur (*loop/spole*) og supersekundær struktur (*motiv*). Proteinets har ikke en tilfeldig tredimensjonal orientering. Orienteringen er fast.
- ⌘ **Tertiærstruktur** er den tredimensjonale foldete og funksjonelle struktur av proteinmolekylet. Hydrofobe sidegrupper ender ofte opp i kjernen, mens de hydrofile sidegruppene ofte ender opp på overflaten.
- ⌘ **Kvarternærstruktur** er en samling av flere proteiner til en superstruktur. Hvert protein i komplekset utgjør en subenhet. En/to/tre/mange polypeptidkjeder kalles mono-/di-/tri-/polymerisk protein.

2.8 Essensielle fettsyrer

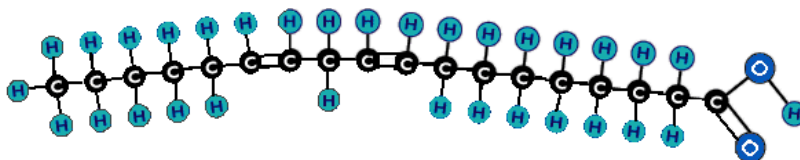
(Kilder: Harvey/Champe *Biochemistry* (Lippincott), Høyskolen i Oslo - [avdeling for sykepleierutdanning](#))

De fleste fettsyrer kroppen trenger, kan syntetiseres i cytosol. Enzymer i endoplasmatisk retikulum kan produsere umettede fettsyrer (*cis* dobbeltbindinger) av mettede fettsyrer. Mange flerumettede fettsyrer kan produseres.

Mennesket mangler evne til å introdusere dobbeltbindinger mellom karbon-9 og ω -enden av kjeden. De to flerumettede fettsyrene linolsyre [18:2(9,12) – ω -6] og linolensyre [18:3(9,12,15) – ω -3] behøves i cellene, men kan ikke lages av kroppen. Disse to er de essensielle fettsyrene for menneskekroppen, og må tilføres med maten.

Linolsyre er forstadium for arakidonsyre. Linolensyre er forstadium for andre ω -3 fettsyrer som er viktige for vekst og utvikling.

Det gjelder de langkjedete fettsyrene ω -3 (linolensyre) og ω -6 (linolsyre). Navnet beskriver hvor den første dobbeltbinding er plassert i fettmolekylet, dvs ved hvilket karbonatom regnet fra ω -enden. Se [eksempel linolsyre \(\$\omega\$ -6\)](#).



Linolsyre (18:2)

Fysiologisk betydning

De essensielle fettsyrene er viktige for cellenes strukturelle og funksjonelle oppgaver ved at de inngår i cellemembranens fosfolipider og påvirker membranens permeabilitet (gjennomtrengelighet). Dessuten bidrar de til å holde blodet lettflytende, noe som igjen har betydning for at hjertekarsykdommer ikke oppstår så lett. De er også viktige for hud, hjerne, muskler og ledd. ω -3 og ω -6 fettsyrene er forløpere til forskjellige typer eikosanoider. Poenget er å få til en best mulig blanding av ω -3 og ω -6 fettsyrer slik at eikosanoidene kan sikre en optimal oppbygging av cellemembranen.

Mangel på essensielle fettsyrer viser seg som hudforandringer, hårtap, nerveforstyrrelser, dårlig leging av sår samt veksthemming hos barn. Mangel på essensielle fettsyrer forekommer egentlig sjelden, men har vært beskrevet hos barn og hos mennesker som i lengre tid har levd på intravenøs næringsblanding uten fett, eller som har blitt sondeernært uten at linolensyre var sikret i sondematen.

Dagens ernæringsdiskusjon retter mye oppmerksomhet mot den betydning de essensielle fettsyrene har når det dreier seg om å forebygge f.eks. hjertesykdom og arteriosklerose. Ubalanse i forholdet mellom ω -3 og ω -6 fettsyrer (EPA og AA), bidrar til livsstilssykdommer bl.a. hjertesykdom, diabetes 2 og kreft, og psykiske lidelser.

Forholdet mellom disse fettsyrene i blodet bør være 2:1 (altså størst forekomst av ω -3). Det er også mye som tyder på at mennesker med reumatiske plager i form av betennelser i ledd, kan ha nytte av fiskeoljer for å redusere betennelsesreaksjonen, helst sammen med antioksidantene vitamin E og sporstoffet selen.

Forekomst

ω -3 fettsyrer finnes i fiskeoljer i form av EPA (eikosapentaensyre) og DHA (dokosaheksaensyre). ALA (alfalinolensyre) og GLA (gammalinolensyre) er ω -3 fettsyrer som fins i både planter og dyr. De viktigste kildene for ω -3 fettsyrer er med andre ord først og fremst fiskeoljer og grønne blader/planter.

ω -6 fettsyrer fins i mange varianter, f.eks. linolsyre og arakidonsyre (AA). Soyafett inneholder mye linolsyre. De viktigste kildene for ω -6 er soyamargarin, vegetabiliske oljer (soyaolje, sesamolje, maisolje, olivenolje, maisolje, solsikkeolje, rapsolje) og noe i animalsk fett fra svin og fjærkre.

2.9 Vitaminer

Vitaminer er små organiske stoffer som er helt nødvendig for omsetningen av karbohydrat, fett, protein og mineralstoffer. Vitaminene må tilføres gjennom maten fordi kroppen vår ikke selv er i stand til å bygge dem opp. Vi trenger kun små mengder vitaminer daglig, fra noen μg til noen titalls mg.

Vita betyr liv, mens *amin* er en kjemisk betegnelse på organiske stoffer som inneholder nitrogen. Tatt i betraktning at det kun er noen B-vitaminer som faktisk inneholder nitrogen, er selve navnet vitamin noe misledende.

Mangel på et vitamin kan gi både spesielle funksjonsforstyrrelser (avitaminoser), og mer generelle og uspesifikke symptomer (f.eks nedsatt appetitt, veksthemming). Det er ikke noe kjemisk slektskap mellom vitaminene, men det er vanlig å dele de opp i to typer: fett- og vannløselige. A, D, E og K er fettløselige, mens vitaminene i B-gruppen og C-vitamin løser seg i vann. Forskjell i løselighet mellom de to gruppene medfører også en generell forskjell i måten de blir absorbert, transportert og utskilt/lagret på i kroppen.

	Vannløselige vitaminer (B-gruppen, C)	Fettløselige vitaminer (A, D, E og K)
Absorpsjon	Går over i blodet	Går over i lymfen
Transport	Oftest fritt i blodet	Bundet til protein
Utskillelse/lagring	Lite lager/ overskudd skilles ut	Overskudd lagres
Forgiftning	Usannsynlig	Kan forekomme
Tilførsel	Tilføres ofte i små doser	Kan tilføres sjeldnere i større doser

Fettløselige vitaminer

Vitamin A

Vit A har flere forskjellige fysiologiske oppgaver i kroppen:

Vekst og beindannelse

Nødvendig for normal beindannelse og vekst hos alle høyere dyrearter.

Mangel: knoklene utvikles ikke normalt og veksten stopper opp. Redusert vekst er et tidlig tegn på vit A mangel.

Celledifferensiering

Epitelcellene deler seg svært raskt og vitamin A er viktig for å opprettholde de forskjellige typene epitelceller gjennom celledeling og differensiering til funksjonsdyktige celler. Vit A trengs også for vekst og differensiering av flere andre celletyper for eksempel fettceller (adipocytter) samt for slimhinnens produksjon av sekret (mucus).

Reproduksjon og fosterutvikling

Viktig for normal reproduksjonsevne for både hann- og hunkjønn [retinol er bl.a. viktig for produksjon av spermier, mens retinsyre er med og regulerer dannelsen av morkaken (*placenta*) og fosteret (*embryo*)].

Mørkesyn

Helt nødvendig for at vi skal kunne se i lite lys. Tapper og staver er to typer lysfølsomme celler i øyets netthinne. Mens tappene virker ved sterkt lys og er ansvarlig for fargesynet, fungerer stavene ved svakt lys. Det lysfølsomme stoffet i stavene er rodopsin som er sammensatt av vit A i retinalform (11-cisretinal) og proteinet opsin.

Vitamin D

Vitamin D kan både tilføres gjennom kosten eller dannes i huden gjennom innvirkning av ultrafiolett lys. Sollyset er som regel mer betydningsfullt enn kosten for å dekke behovet. 1,25-dihydroksyvitamin D₃ innvirker på tre målorganer; tarmen, skjelettet og nyrene. D-vitaminets (1,25-dihydroksyvitamin D₃) hovedoppgave i kroppen består av å opprettholde konsentrasjon av kalsium og fosfat i blod og ekstracellulærvæsken. På denne måten er vit D viktig for mineralisering av skjelettet. Vitaminet utfører denne oppgaven hovedsakelig ved å stimulere absorpsjonen av kalsium i tarmen. Lavt innhold av kalsium og/eller fosfat i blodet vil stimulere dannelsen av 1,25-dihydroksyvitamin D₃ i nyrene, som sammen med PTH, stimulerer frigjøringen av kalsium fra bein.

Vitamin E

Vitamin E finnes vesentlig i plantefett og en del er lagret i alle membraner i kroppen hvor de beskytter de flerumettede fettsyrene i membranen mot oksidativ fosforylering. Vitamin E fungerer også som en viktig *antioksidant* i cellemembraner for vit A og D.

Vitamin K

Finnes mest i «grønne» grønnsaker og er nødvendig for dannelse av en rekke blodkoagulasjonsfaktorer i leveren (kofaktor).

Vannløselige vitaminer**Vitamin B**

Felles for alle vitaminene i B-gruppen er at de inngår i enzymsystemer, oftest som del av et koenzym. Mange enzymer er avhengige av et slikt koenzym for å virke. Mangel på et vitamin i B-gruppen fører altså til nedsatt aktivitet i de enzymsystemene vitaminet deltar i. Fordi vitaminene i B-gruppen er knyttet til enzymer fins de i særlig høye konsentrasjoner i organer som er aktive i stoffskiftet, som lever og nyre. Flere av vitaminene i denne gruppen blir også syntetisert av bakterier i tykktarmen (niacin, riboflavin, vitamin B₁₂, folat).

Tiamin (vitamin B₁)

Det er ingen store mengder av tiamin i kroppen, og derfor vil mangelsymptomer melde seg innen få dager. Tiamin nødvendig for nedbrytingen av karbohydrat (glukose) i cellene. Vitaminet inngår i koenzymet tiaminpyrofosfat (TPP), som må være til stede for at enzymet karboksylase skal kunne bryte ned pyrodruesyre til acetyl CoA.

Mangel: Berri-berri.

Riboflavin (vitamin B₂)

Riboflavin inngår i koenzymene flavin mononukleotid (FMN) og flavin adenindinukleotid (FAD). FMN er byggestein i molekylet FAD. Som oftest fungerer flavoproteinene som dehydrogenaser (hydrogenoverførere) under oksidasjon av de energigivende stoffene.

Niacin

Alle kroppscellene har små mengder av niacin i form av de to koenzymene niacinamid-adenindinukleotid (NAD) og niacinamid-adenin-dinukleotidfosfat (NADP).

Mangel: Pellagra

Vitamin B₁₂ (kobalamin)

Vitamin B₁₂ foreligger i flere fysiologiske aktive former i kroppen. Vitaminet er nødvendig for syntesen av DNA, og derfor har alle cellene i kroppen behov for dette vitaminet. Ellers inngår

vitaminet i koenzymer som overfører karbonatomer og metylgrupper ($-\text{CH}_3$). NB! Absorpsjon av dette vitaminet er avhengig av et glukoprotein som produseres i magesekkenes slimhinne (IF – intrinsic factor).

Mangel: Pernis anemi (manglende evne til å produsere/eller produsere nok av IF), nervene i ryggmargen skades og alvorlige psykiske symptomer som irritabilitet, depresjon og hallusinasjoner følger.

Folat (folsyre)

I tetrahydroform er folsyre en del av koenzymer som overfører et enkelt karbonatom fra en forbindelse til en annen. Slike 1C-overføringer skjer i den normale omsetningen av visse aminosyrer og i syntesen av nukleinsyren DNA.

Mangel: Nedsatt celledeling og proteinsyntese og rammer derfor først og fremst vev med rask utskiftning.

Vitamin B₆ (pyridoksin)

Sammen med en fosfatgruppe, dvs. som pyridoxalfosfat, PLP, er vitamin B₆ koenzym for over 600 enzymer i kroppen. De fleste av disse enzymene deltar i aminosyre- og proteinomsetningen, i dekarboksylering og som transaminaser, dvs. enzymer som katalyserer overføring av aminogrupeer.

Mangel: Sjelden hos mennesker, men generelle symptomer er vekststans, hudforandringer, anemi og kramper.

Pantotensyre

Er en del av koenzym A (CoA) som fins i alt levende materiale. Bundet til fosfat, adenosin og cysteamin i coenzym A. Pantotensyre inngår i mange forskjellige reaksjoner både som giver og mottaker av acylforbindelser, f.eks acetylgrupper.

Biotin

Forekommer i minst 5 former. Bundet til flere forskjellige enzymer fungerer det som overfører av karbondioksid i karbohydrat- og lipidstoffsiftet (karboksyleringsreaksjoner).

Vitamin C

Vitamin C er et effektivt intracellulært reduksjonsmiddel som virker reduserende på andre stoffer fordi det selv så lett blir oksidert. Et slikt stoff kalles **antioksidant**. Vit C beskytter også flerumettede fettsyrer vit A og E mot oksidativ skade. Vitaminet er videre viktig for **dannelsen av den intracellulære substansen** i bindevev, bruksvev, beinvev og tannvev. Denne substansen inneholder blant annet fibre av kollagen. Kollagenfibrene i binde- og støttevev har noe ulike aminosyresammensetning, men alle inneholder hydroksyprolin og hydroksylisin i ganske store mengder. Hydroksyprolin dannes ved at en OH-gruppe overføres til aminosyren prolin og det er nettopp denne reaksjonen som er avhengig av vit C. Det samme gjelder for reaksjonen som omdanner lysin til hydroksylisin. En annen viktig reaksjon hvor vit C inngår er omdanningen (hydroksyleringen) av **kolesterol til gallesalter**. Vit C er også nødvendig for dannelsen av neurotransmittere, bl.a. serotonin og noradrenalin. +++

Mangel: Skjorbuk.

PS! Det er ingen forskjell i biologisk aktivitet mellom et vitamin i et naturprodukt og et vitamin som syntetiseres i en fabrikk, men vitaminer i maten kan kanskje utnyttes bedre.

2.9 Mineraler

Mineralstoffene er livsnødvendige, selv om de bare utgjør en svært liten del av kroppen. Til sammen utgjør de bare en svært liten del av kroppen, ca. 4 % av kroppsvekten. Kalsium (ca 50 % av total mengde mineralstoff), fosfor (ca 25 %), kalium, svovel, natrium, klor og magnesium er de mineralstoffene som finnes i størst mengde i kroppen. Deretter følger jern, men i relativt mye mindre mengde, og kalles derfor er sporstoff.

Mineralstoffene har forskjellige funksjoner i kroppen. Kalsium, magnesium, fosfor og svovel er viktige komponenter i beinvevet og i andre støttevev. I tillegg er både kalsium og magnesium nødvendig for nervecellenes normale funksjon. Fosfor inngår i en rekke organiske forbindelser, f.eks nukleinsyrer og fosfolipider. Jern er det oksygenbærende stoffet i de røde blodlegemenes hemoglobin. Natrium, kalium og klor betegnes både som mineralstoffer og elektrolytter, men har sin viktigste funksjon som ioner i kroppsvæskene.

Kalsium (K)

Kalsium er det mineralstoffet som finnes i størst mengde i kroppen (1200g i mann, 1000g i kvinne). Omtrent 99% av kalsiummengden foreligger, sammen med fosfat, som kalsiumsalt i skjelettet. Forholder mellom kalsium og fosfor er 2:1. Den resterende 1% av kalsiummengden som ikke er i skjelettet eller tennene, er i en lett utbyttbar «pool» i blodplasma, ekstracellulær væske, intracellulære strukturer og cellemembraner. Det er en likevekt mellom kalsium i skjelettet og i «pool».

Kalsium er helt nødvendig for:

- overføring av impulser fra nerver
- musklens sammentrekning både i glatt og tverrstripet muskulatur
- koagulering av blodet
- cellemembranenes egenskaper
- som kofaktor i flere fysiologiske reaksjoner

Fosfor (P)

Det mineralet det finnes nest mest av. Viktig for mineraliseringen av skjelettet (kalsium og fosfat er bundet sammen i hydroksyapatitt i beinvevet). 80% fins i skjelettet og tennene. Resten som ikke er i hydroksyapatitt finnes intracellulært og noe ekstracellulært. Fosfor finnes blant annet som frie fosfationer, i karbohydratrester, i nukleinsyrer (DNA og RNA) og energirike forbindelser (ATP, fosfolipider).

Det er dessuten et viktig anion (negativt ladet ion) i cellene og deltar i mange reaksjoner.

Magnesium (Mg)

25 gram i kroppen. Over halvparten fins i skjelettet der det danner tungtløselige salter med fosfor og bikarbonat og inngår i hydroksyapatitt. Resten er hovedsakelig intracellulært, bl.a. i muskelceller, leverceller og røde blodlegemer. Mesteparten av det intracellulære magnesium fins i de energiproduserende mitokondriene. For øvrig det viktigste kationen (pos. ladet ion) etter kalium intracellulært. Mg er en nødvendig aktivator for en rekke enzymer, bl.a. flere av dem som katalyserer karbohydratskiftet. Mg er dessuten nødvendig for opprettholdelsen av det elektriske potensialet i nerve- og muskelceller og inngår i overføringer av energi til ATP.

Svovel (S)

Mange enzymsystemer er avhengige av frie sulhydrylgrupper (SH-grupper) for å fungere. Svovel har også avgiftnings- og utskillingsfunksjoner. Heparin som er et antikoagulasjonsmiddel, inneholder også svovel.

Sporstoffer

Mineralstoffer som fins i kroppen i mengder tilsvarende mengder som jern (4g) eller mindre, kalles sporstoffer.

Jern (Fe)

Jern er først og fremst viktig for oksygentransport hvor det er en viktig bestanddel i hem-delen på hemoglobinet. Jern inngår dessuten i cytokromene, en gruppe enzymer som fins i alle celler, som deltar i omdannelsen av energi fra karbohydrat, fett og proteiner (ATP).

For øvrig har vi følgende sporstoffer:

Jod, fluor, sink, kobber, krom, kobolt, molybden, mangan, silisium, nikkel, tinn, vanadium og arsen.

<i>Grunnstoff</i>	<i>Symbol</i>	<i>Mineralstoff eller sporstoff</i>	<i>% av total mengde mineralstoff</i>	<i>Betydning i kroppen</i>
Kalsium	Ca	Mineral	50,00%	Menn: 1200 gram, kvinner: 1000 gram. Kalsiumsalt i skjelettet - overføring av impulser fra nerver - sammentrekning i glatt og tverrstripet muskulatur - koagulering av blodet - cellemembranenes egenskaper - kofaktor i flere fysiologiske reaksjoner
Fosfor	P	Mineral	25,00%	80% i skjelett og tenner nukleinsyrer, frie fosfationer, ATP, fosfolipider
Magnesium	Mg	Mineral	25 gram	Over halvparten i skjelett som tungtløselige salter med fosfor - Ellers mest i muskel, lever og erytrocytter - aktivator for en rekke enzymer - opprettholdelse av elektrisk potensial
Kalium	K	Mineral, elektrolytt		
Svovel	S	Mineral		Mange enzymesystem avhenger av S - avgiftning og utskilling - viktig i beinvev og støttevev
Natrium	Na	Mineral, elektrolytt		
Klor	Cl	Mineral, elektrolytt		Til dannelsen av HCl i magesekken
Jern	Fe	Sporstoff	4 gram	Oksygenbærende de i hem-delen av hemoglobin For mye jern i kroppen kan gi organskade

<i>Grunnstoff</i>	<i>Symbol</i>	<i>Mineralstoff eller sporstoff</i>	<i>% av total mengde mineralstoff</i>	<i>Betydning i kroppen</i>
Jod	I	Sporstoff		
Fluor	F	Sporstoff		
Kobber	Cu	Sporstoff		
Krom	Cr	Sporstoff		
Kobolt	Co	Sporstoff		
Molybden	Mo	Sporstoff		
Mangan	Mn	Sporstoff		
Silisium	Si	Sporstoff		
Nikkel	Ni	Sporstoff		
Tinn	Sn	Sporstoff		
Vanadium	V	Sporstoff		
Arsen	As	Sporstoff		
Selen	Se	Sporstoff		

Grenseverdien for å være et sporstoff er 4 gram i kroppen – tilsvarende Fe.

2.10 Lipoproteiners struktur og funksjon

Kilder: Internett og Tortora (Anatomy & Physiology)

Lipider er organiske molekyler som utgjør 18-25% av kroppsmassen hos voksne. De inneholder karbon, hydrogen og oksygen (slik som karbohydrater).

I motsetning til karbohydrater har de ikke et 2:1 forhold av hydrogen til oksygen. Andelen elektronegative oksygenatomer i lipider er vanligvis mindre enn i karbohydrater. Som en følge av dette er det færre polare kovalente bindinger. Resultatet er at de fleste lipider er *uløselige i vann* – altså hydrofobe.

Ettersom de har denne egenskapen, er det kun de minste lipidene (noen fettsyrer) som kan løses opp i blodplasma. For å kunne være mer oppløselig i det vannholdige blodplasma, danner andre lipidmolekyler komplekser med hydrofile proteinmolekyler. Resultatet er lipid- og proteinpartikler som kalles lipoproteiner.

Lipidfamiliene

Lipider er delt i ulike familier, hvor lipoproteinene er en av disse.

- Lipoproteiner
- Triglyserider
- Fosfolipider
- Steroider
- Eikonsanoider (20-karbon lipider)
- Fettsyrer
- Fettløselige vitaminer (A, D, E, K)

Struktur

Lipoproteiner er kuleformede partikler med et ytre skjell av proteiner, fosfolipider og kolesterolmolekyler som omgir en kjerne av triglyserider og andre lipider. *Proteinene i de ytre lag kalles apoproteiner (apo), og kan tilegnes bokstavene A, B, C, D og E, samt et nummer for videre beskrivelser.*

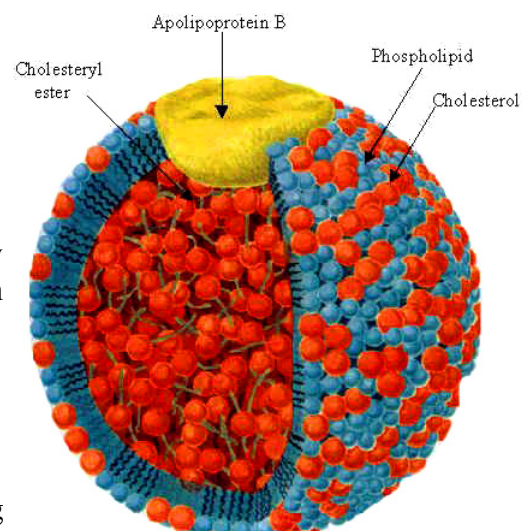
Funksjon

Kort fortalt transporterer lipoproteiner lipidene i blodet, og frakter triglyserider og kolesterol til vev. Dessuten fjerner de overskuddskolesterol fra blodet.

Det er flere typer lipoproteiner med ulike funksjoner, men de er alle «transportkjøretøy.» De stiller med levering- og henteplass-service, slik at lipidene er tilgjengelige for cellen når de trengs. Lipoproteiner er navngitt og kategorisert etter sin tetthet, som varierer med forholdet av lipider (tetthet) til proteiner (høy tetthet).

Vi har **fire klasser**; fra størst og lettest – til minst og tyngst (!):

- Chylomikron
- VLDL (svært lav tetthet lipoprotein)
- LDL (lav tetthet lipoprotein)
- HDL (høy tetthet lipoprotein)



- **Chylomikron:** dannes i slimhudceller i tynntarmen og består stort sett av kostholdslipider, som transporteres til fettvev for lagring. Chylomikronene inneholder omtrent 1-2% proteiner, 85% triglyserider, 7% fosfolipider og 6-7% kolesterol, samt en liten mengde fettløselige vitaminer. Chylomikroner gir blodplasmaet et melkeaktig utseende, men de forblir i blodet i bare noen minutter.
Når chylomikronene transporteres gjennom kapillærene i fettvevet, vil et av apo-proteinene, apo C-2, aktivere *endotelial lipoprotein lipase*, et enzym som fjerner fettsyrer fra chylomikron-triglyserider. De frie fettsyrene blir så tatt opp i adipocytene (fettceller) for syntese og lagring av triglyserider, og av muskelceller for dannelse av ATP. Hepatocytter (leverceller) fjerner chylomikronrester fra blodet via reseptor-formidlende endocytose (ved hjelp av apo E).
- **VLDL:** dannes i hepatocytene og inneholder stort sett endogene (laget i kroppen) lipider. VLDL består av omtrent 10% proteiner, 50% triglyserider, 20% fosfolipider og 20% kolesterol. VLDL transporterer triglyserider syntetisert i hepatocytene (leverceller) til adipocytene (fettceller) for lagring.
Likt som hos chylomikronene, mister man triglyserider når apo C-2 aktiverer endotelial lipoprotein lipase, og de resulterende fettsyrene blir tatt opp av adipocytene for lagring og av muskelcellene for dannelse av ATP. Ettersom de avgir noen av sine triglyserider i fettcellene blir VLDL omgjort til LDL.
- **LDL:** inneholder 25% proteiner, 5% triglyserider, 20% fosfolipider og 50% kolesterol. De frakter med seg omtrent 75% av den totale kolesterolmengden i blodet, og leverer det til celler rundt om i kroppen (brukes til reparasjon av cellemembraner og syntese av steroide hormoner og gallesalt). LDL inneholder kun et apoprotein, og det er apo B100. Denne binder seg til LDL-reseptorer for reseptorformidlende endocytose av LDL inn i en kroppscelle. Innenfor cellen blir LDL brutt ned, og kolesterolet frigitt til cellens bruk. Når cellen har nok kolesterol til sine aktiviteter, har man et negativt feedback-system som avslutter syntesen av nye LDL-reseptorer.
Når man har svært mye kolesterol, avgir LDL dette på og rundt glatte muskelfibre i arterier, noe som gjør at det dannes en fettete plate/plakk, som i tur øker risikoen for hjerte-/karsykdommer. Derfor kalles dette *dårlig kolesterol*.
Fordi noen har for få LDL-reseptorer fjernes ikke LDL effektivt nok fra blodet. Dette fører til at plasma-LDL-nivået er unormalt høyt, og man er mer tilbøyelig til å få dannet fettplakk. Dessuten, dersom man spiser mye fettete mat øker man produksjonen av VLDL, noe som øker LDL-nivået, som igjen øker dannelsen av plakk.
- **HDL:** består av 40-50% proteiner, 5-10% triglyserider, 30% fosfolipider og 20% kolesterol. HDL fjerner overflødig kolesterol fra kroppscellene og blodet, og transporterer det til leveren for å bli tilintetgjort. Fordi HDL forebygger akkumulasjonen av kolesterol i blodet, og fordi HDL er forbundet med en lavere risiko for hjerte-/karsykdommer kalles dette *godt kolesterol*.

Ta gjerne en titt på en beskrivende figur:

<http://www.humsci.auburn.edu/nufs/faculty/craigmc/nufs2000/dragon.jpg>

2.11 Oppbygningen av kromosomer

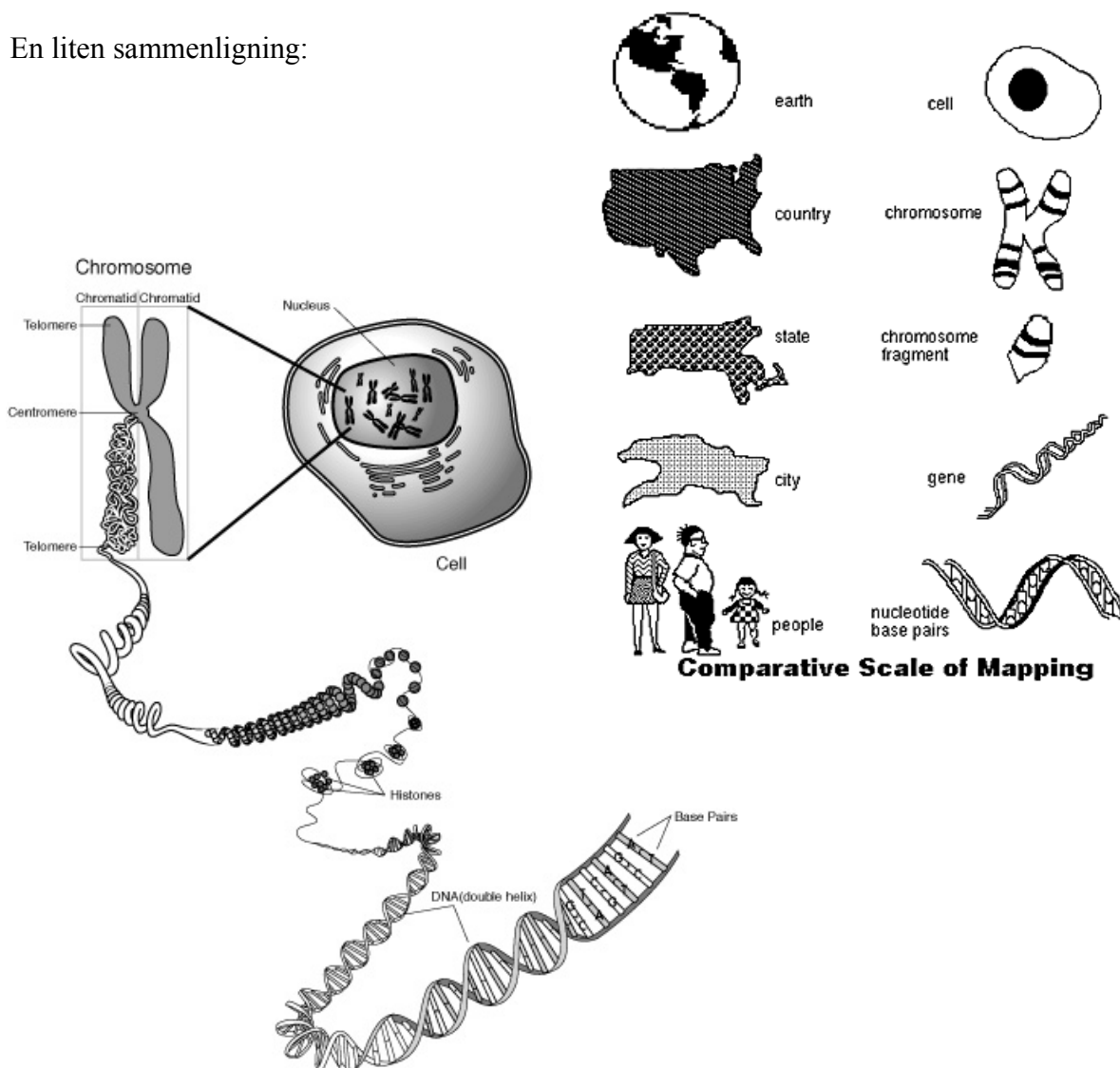
(Kilder: Alberts m.fl. *Essential Cell Biology 2nd Edition* (Garland Science) [National Health Museums](#) Graphics Gallery, [National Humane Genome Research Institute](#))

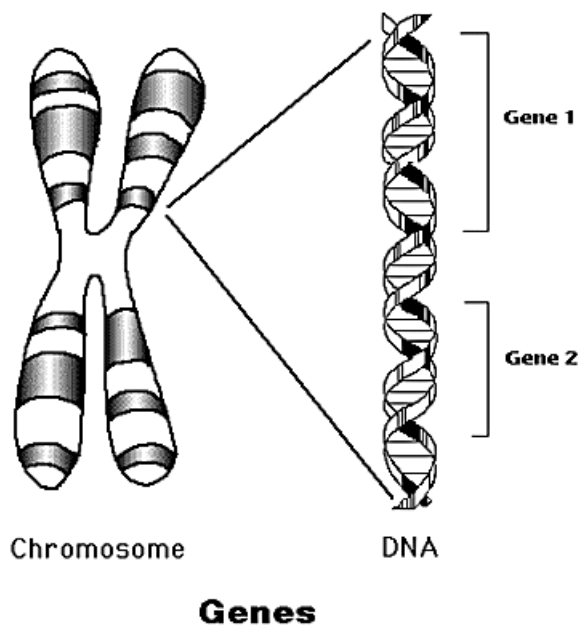
Det genetiske materialet i en eukaryot celle finnes i et eller flere kromosomer. Hvert av disse er dannet av et enkelt, enormt langt DNA-molekyl som inneholder mange gener.

DNA i et eukaryot kromosom inneholder i tillegg til gener, også mange [*replication origins*] (sikrer 1x replikering ved deling), en *centromer* (feste til mitotisk spindel) og to *telomerer* (i hver ende av det lineære kromosomet, stabiliserer molekylet og forhindrer forkortelse under deling). Disse sekvensene sikrer at kromosomet kan replikeres effektivt og overføres til datterceller.

Kromosomer i en eukaryot celle består av DNA tett bundet til omtrent den samme massen med spesialiserte proteiner (histoner). Disse proteinene folder DNA til en mer kompakt form, slik at det får plass inne i cellekjernen. Tilsammen danner DNA og histon et kompleks. Dette komplekset kalles *kromatin*.

En liten sammenligning:



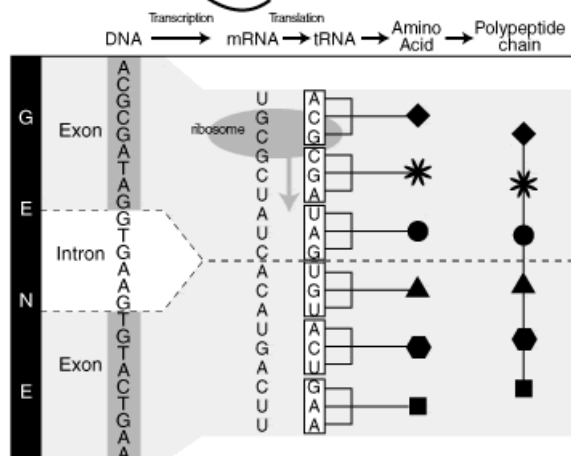
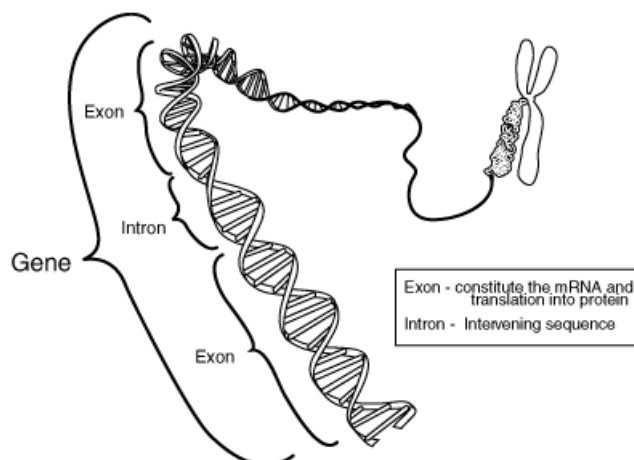


Et gen kan defineres som en del av DNA som kontrollerer arvelige karakteristikk. Som oftest korresponderer det til en sekvens som benyttes i produksjonen av RNA/protein.

Et gen bærer biologisk informasjon i en form som bestandig må kopieres og overføres fra hver celle til dattercellene. Dette inkluderer hele den funksjonelle enheten: kodende DNA-sekvenser, ikke-kodende regulatoriske DNA-sekvenser og introner.

Antall gener i det menneskelige genom er fremdeles uvisst. Tidlige anslag mente mellom 30.000 og 40.000. Høsten 2004 er dette nedjustert til et sted mellom 20.000 og 30.000. Men her er det mange ulike kilder, og de har gjerne noe forskjellig anslag. På den annen side, det sies at enhver celle i kroppen benytter ca. 60-70% av genene i DNA (pga differensiering).

Et gen består av både eksoner og introner. Intronet er ikke-kodende områder i DNA. Disse transkriberes, men kuttes ut av RNA-kjeden før RNA forlater cellekjernen som mRNA.



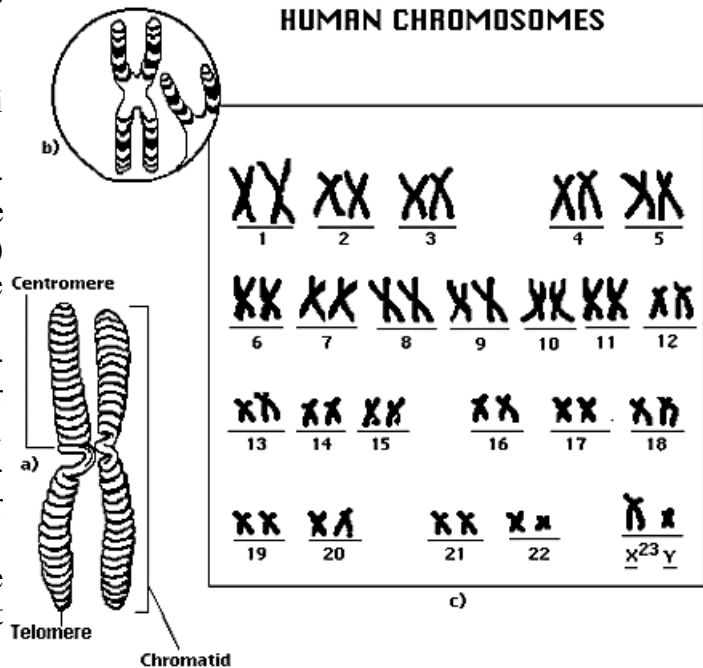
Kromosomene sorteres og nummereres etter størrelse. De eksisterer parvis.

œ (a) Her vises strukturen slik den er i metafasen under celledelingen.

DNA-molekylet er tettpakket og kondensert. Ellers ville det oppta for mye plass i cellen. Små proteiner (histoner) hjelper til med pakkingen i mindre enheter som kalles nukleosomer.

œ (b) Striper på kromosomene. Hvert kromosom har et spesielt mønster som gjør at det uten problemer kan gjenkjennes. *Heterokromatin* (mørkt) er transkripsjonelt inaktive. *Eukromatin* (lyst) viser genuttrykk.

œ (c) Karyoten til en mann. Det humane genomet er delt i 22 par autosomer og ett par kjønnskromosomer.

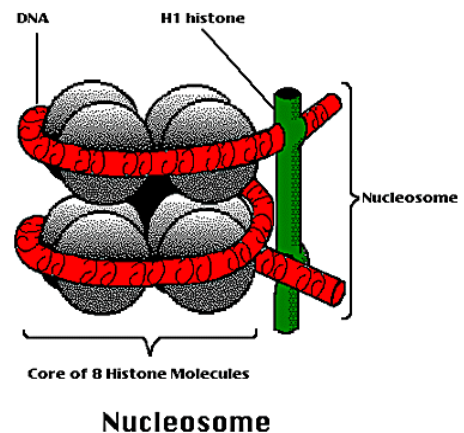


Nukleosom: Del av kromatin som består av en kort del DNA snurret rundt en kjerne av histon-protein.

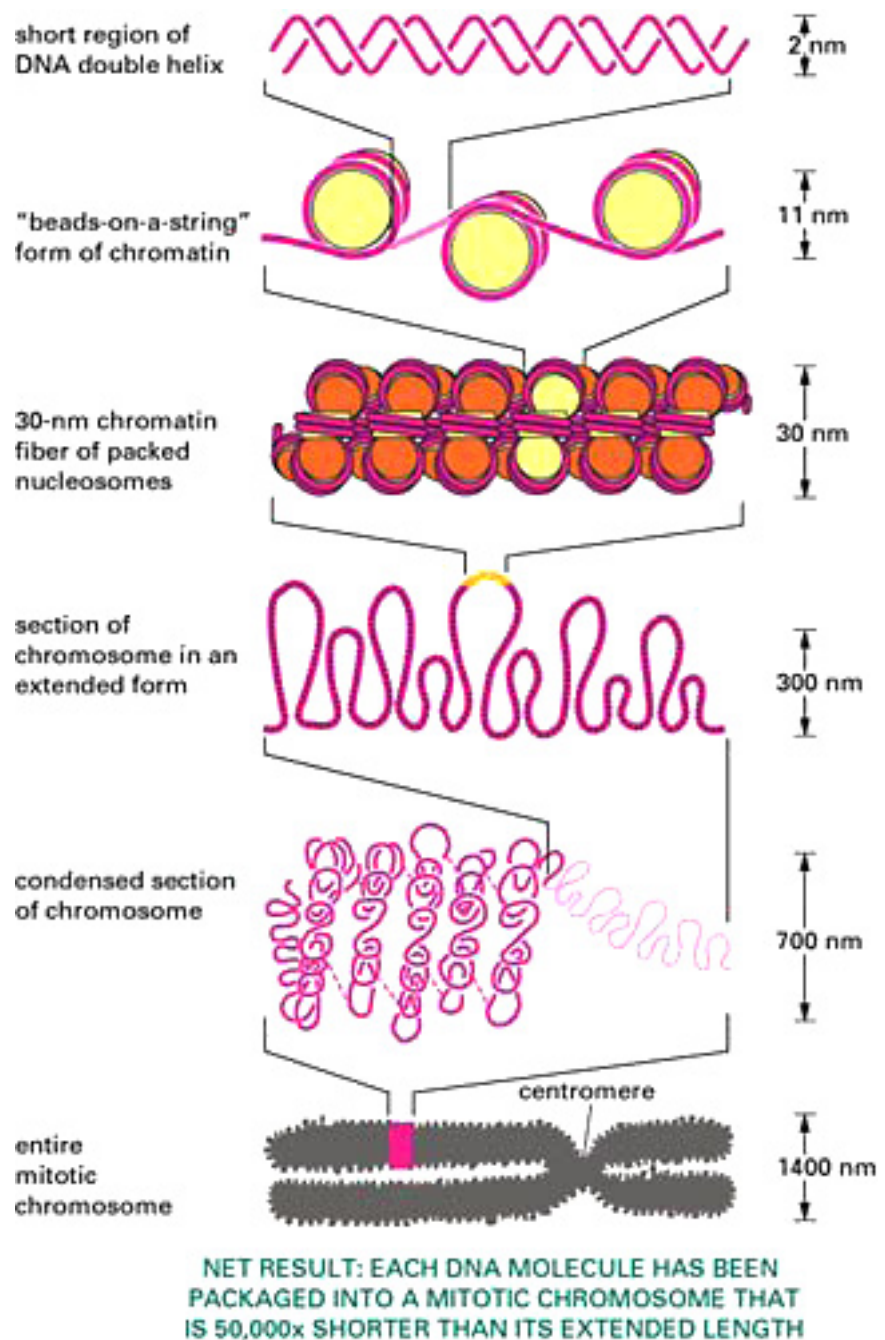
Dette er grunnenheten – pakket rundt 8 histoner. En nukleosom er ca 11 nm i diameter. Et annet histon låser DNA rundt nukleosom-kjernen (H1 histon).

Nukleosomer pakkes sammen til en slags fiber på 30 nm i diameter. I tillegg er det en høyereordens pakking for å gi kromosomet en kompakt struktur slik det kan ses under metafasen.

Det er ca. 180-200 basepar i et nukleosom.



Pakking av kromosomene:



Proessen av pakking av DNA inn i nukleosomer er den best forståtte prosessen. Resten av strukturen er «mer spekulativ,» som det står i en bok. Det er likevel sannsynlig at det er slik, og er uansett det beste anslaget for hvordan dette foregår, og antakelig nær virkeligheten.

Noen former av kromatin er så tettpakket at de pakkegene ikke kan transkribes. Men kromatinstrukturen er dynamisk. Kromatin-remodelleringskompleks og enzymer som modifiserer histon-haler kan midlertidig endre strukturen til kromatin.

På den måten sikres cellen at proteiner involvert i genekspressjon, replikasjon og reparasjon har rask lokalisert tilgang til de nødvendige DNA-sekvensene.

2.12 Karyotyper og de viktigste cytogenetiske metoder

Litteratur: i all hovedsak *Menneskets Fysiologi* og i mindre grad *Essential Cell*.

Det er nyttig å kjenne til cellyklus for å forstå teksten.

Cytogenetikken omhandler cellens arvemateriale. I denne sammenhengen er det noen sentrale begreper som bør nevnes. I hver celle i kroppen foreligger hele det menneskelige arvematerialet (med unntak av noen celler som ikke inneholder arvemateriale). Vi har altså 46 kromosom, som danner 23 kromosompar. Med unntak av kjønnskromosomene har kromosomene i hvert kromosompar samme størrelse og form, og kalles homologe kromosomer.

Kroppscellene er diploide, som betyr at de har to eksemplarer av hvert kromosom. De autosomale kromosomene i parene koder for de samme genene, men kodene (oppskriftene på hva vi skal bli) er ulike. Det 23. kromosomparet er kjønnskromosomene som kan foreligge i to forskjellige størrelser. Det største betegnes X-kromosomet, og det minste Y-kromosomet. Hos kvinner inneholder kroppscellene kjønnskromosomene XX, og hos mannen XY. Kjønnscellene skiller seg fra kroppscellene ved at de er haploide, som betyr at de bare har halvparten så mange kromosomer som kroppscellene. I cellens interfase (hvor cellen utfører sine spesialiserte funksjoner) er de lange DNA-molekylene bundet til og kveilet opp med spesielle proteiner kalt histoner. Dette komplekset kalles *kromatin*, og i første del av interfasen er DNAet i kjernen fordelt på 46 kromatintråder. Etter DNA-duplikasjon, som også skjer i interfasen, inneholder cellekjernen følgende 46 par tråder. Trådene i hvert par holdes sammen av proteiner i hele lengden. Hver av trådene i et slikt par benevnes *kromatid*, og de to identiske kromatidtrådene i et par betegnes søsterkromatider.

Når celledeling begynner, pakkes søsterkromatidene enda tettere sammen enn i siste del av interfasen, og til slutt blir lengden bare 1:50.000 av den utstrakte DNA-tråden. Et par søsterkromatider utgjør et kromosom. De kondenserte søsterkromatoidene er nå synlig i lysmikroskop. Det er bare like før celledeling at kromosomene kan studeres i lysmikroskop, og det er bare da de har den kjente konformasjonen som er vist på figuren under.

De to trådene benevnes fortsatt som kromatidtråder. Også i kondensert form holdes søsterkromatidene sammen i hele lengden av proteiner. Hver kromatid er innsnevret i et lite område der DNA-molekylet har en spesiell nukleotidsekvens. På dette området, som kalles centromeren, dannes det proteinkompleks, som senere fester kromatidene til spesielle mikrotubuli. Kromatin er altså benevnelsen på det komplekset arvematerialet finnes i interfasen av cellens syklus. Kromosomene er en oppdeling av arvematerialet i 46 deler. *Det er kun like før celledeling at det kondenserte arvematerialet er i form av synlig atskilte kromosomer i lysmikroskop.*

Kromatid er betegnelsen på DNA-tråder når disse er duplisert. Hver tråd er et kromatid, og de identiske kromatidene benevnes til sammen som et kromosom (det er strengt tatt to kopier av det samme dupliserte kromosomet). Det totale kromosomutstyret i cellekjernen benevnes *karyotype*.

Kromosomene kan isoleres fra cellen i metafasen av mitose, farges, ordnes og analyseres. En ordnet oppstilling av metafase kromosomene etter Denever-klassifikasjonen benevnes *karyogram*. Benevnelsen karyotype brukes ofte om en ordnet oppstilling av kromosomene jmf. karyogram.

Farging, identifisering og analysering med lysmikroskop som hjelpemiddel, er prosessen som klassisk cytogenetisk metode omfatter (oppdaget i 1956). En nyere metode (ca. 1970) er FISH. Rent praktisk ordnes farging ved klassisk båndfarging av kromosomene ved at kromosomer først isoleres fra en celle i celledelingsfasen. Derpå eksponeres disse for humant genom hvor DNA-molekylene har blitt merket til fluoriserende fargestoff, for eksempel er genene i kromosom 1 farget med rødt, genene i kromosom to farget med blått osv.

Nå splitter man opp dobbelthelix-strukturen til kromosomene, og holder samtidig kromosomenes struktur relativt inntakt. Da vil baseparing finne sted. Da det merkede DNA bare kan hybridisere og danne basepar med DNA fra sine egne kromosom (fra samme kromosomtype, ikke nødvendigvis samme identiske kromosom), vil hvert kromosom bli forskjellig merket. Derpå kan man om man vil ordne kromosomene i et karyogram.

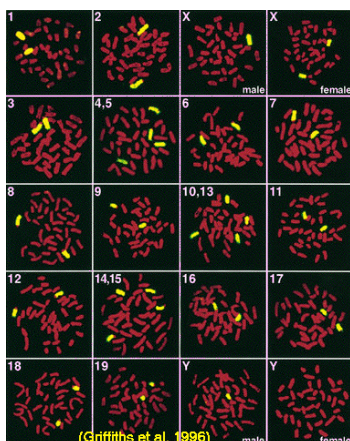
Ved FISH-undersøkelse er ikke kromosomer i metafase nødvendig, og dette er en stor fordel da det ikke alltid er lett å oppdrive. FISH står for Fluorescence In Situ Hybridisering, og er en målrettet kromosomundersøkelse. Klassisk båndfarging utføres alltid i tillegg. FISH kombinerer tradisjonell cytogenetisk teknologi med molekylær genetisk teknologi. DNA-prober (biter) komplementær til ønsket (det man leter etter) DNA-sekvens i et bestemt kromosom lages først. Denne proben er fluorescense-merket.

Det DNA som skal analyseres behandles slik at dobbelthelix brytes, og den komplementære proben kan binde seg. Derpå vaskes kromosomblandingen med saltløsning, slik at alt som er uspesifikt bundet vaskes vekk, og man bare sitter igjen med de spesifikt bundene probene.

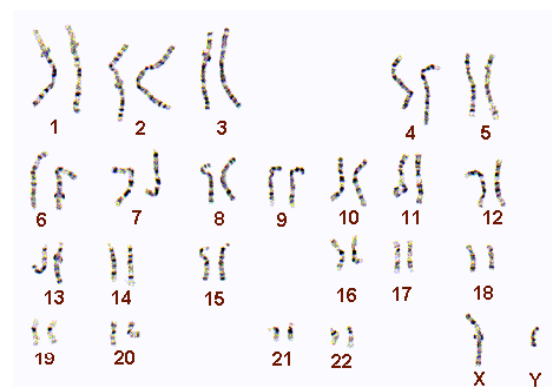
Spesielle DNA-sekvenser vil dermed kunne identifiseres.

Man kan velge sted (locus) på kromosomet som analyseres. I forhold til klassisk båndfarging er dette cytogenetikk zoomet inn på et molekylært nivå.

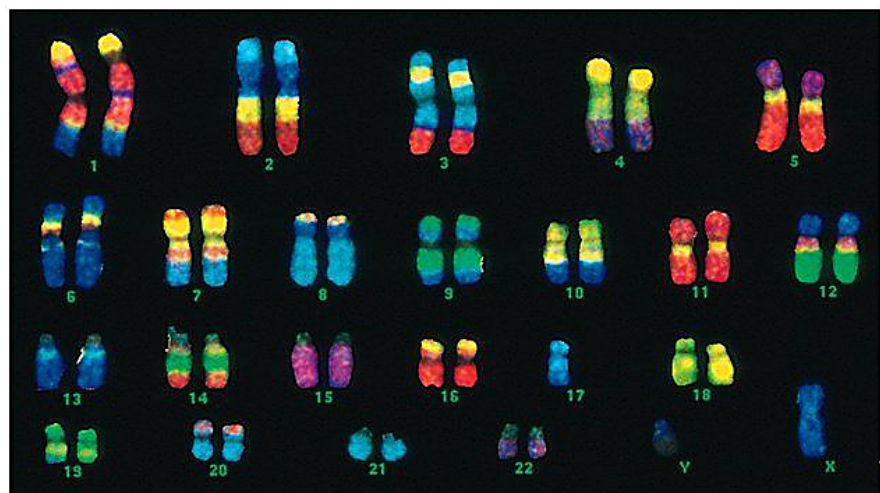
En spesiell anvendelse av FISH er «kromosom-maling» (1996). Da farges en stor samling av DNA-prober fra et bestemt kromosom. Store deler av kromosomet blir da farget. Det er to ulike måter å gjøre dette på, multifarget FISH og spektral karyotyping. Disse er spesielt nyttige for å påvise utbytting av materiale mellom kromosomer (translokasjon).



FISH



Karyogram

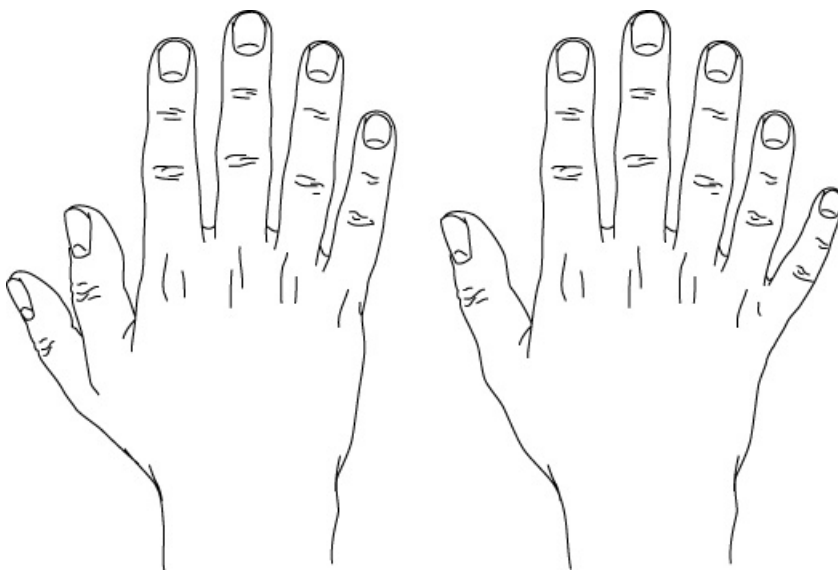


2.13 Mutasjoner og kromosomfeil

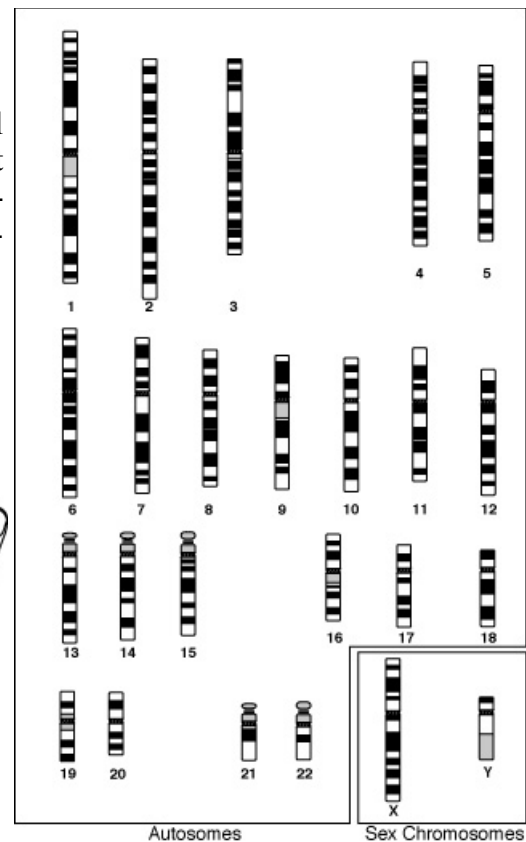
(Kilder: Harvey/Champe *Biochemistry* (Lippincott), Sand/Sjaastad/Haug *Menneskets fysiologi* (Gyldendal Akademisk), Alberts m.fl. *Essential Cell Biology* 2nd Editon (Garland Science), [National Health Museums](#) Graphics Gallery, forelesningsnotat)

Overordnet

Feil på DNA kan oppstå på både makro- og mikronivå. Feil på makronivå er typisk at en hel del av kromosomet fjernes, flyttes, dupliseres el.l. Feil på mikronivå er kjenne-tegnet av at enkeltbaser i DNA-tråden fjernes, at det opp-står feil på basen, eller at korrigeringsmekanismene feiler.



Polydaktyli (hexadaktyli)



Innledning

Kromosomfeil er enten medfødt eller oppstår i løpet av livet (somatisk). Det er to typer kromosom-feil; disse berører *strukturelle forandringer* og/eller *antall kromosomer*.

En mutasjon er en tilfeldig produsert, arvelig endring i nukleotidsekvensen i et kromosom. Det er sjelden cellens DNA-replikasjons- og reparasjonsprosesser *ikke* virker, slik at det oppstår varige endringer i DNA.

Genomvariasjoner er forskjeller i DNA-sekvensen mellom individer. Det er anslått at forskjellen mellom mennesker som ikke er beslektet er ca. 1 av 1500 DNA-baser – tilsvarende ca. 0.1% av genomet.

Disse variasjonene i genomet inkluderer både polymorfismer og mutasjoner. En polymorfisme påvirker ikke fenotypen (nøytral genforandring, med ikke-mutant fenotype). Polymorfisme fore-kommer ofte i de mellomliggende sekvensene som ikke koder for proteiner. I motsetning står mutasjonen – som viser til en sjelden, og potensielt skadelig, genomvariasjon som er assosiert med med en spesifikk sykdom.

Når man leter etter mutasjoner eller polymorfismer, benyttes elektroforese og PCR (*polymerase chain reaction*). Endonuklease splitter DNA opp i fragmenter som skilles med gel elektroforese. Fragmentene har lengder som avviker fra det normale, noe som kan oppdages med *DNA-hydrogenisering*. Denne teknikken kan brukes for å diagnostisere genetiske sykdommer tidlig under en graviditet – og gi både prenatal diagnose eller oppdage bærere.

De fleste mutasjoner har liten eller ingen konsekvens for cellen, fordi det er to alleler av hvert gen (kromosomene foreligger i par). Faktorer som øker risikoen for mutasjoner kalles mutagener. Dette kan f.eks. være kjemikalier eller ulike typer stråling (røntgen, UV, radioaktiv). De kjemiske bindingene i DNA brytes, og sammenkobling av nitrogenbasene under DNA-duplikasjonen blir vanskeliggjort.

Mutasjon i det genetiske materialet i en kroppscelle overføres ikke til etterkommerne, og får bare konsekvenser for individet hvor mutasjonen oppstår. Mutasjon i en kjønnselle påvirker ikke individet som produserte den, men slike mutasjoner overføres til etterkommerne.

I enkelte tilfeller kan en mutasjon være positiv, ved at den forandrer et protein på en slik måte at det er gunstig for avkommet. Mutasjon er drivkraften i evolusjonen, men kan være opphav til sykdom.

Mutasjon på mikronivå

Skader på/bytte av enkelte basepar kalles for punktmutasjon. Det er seks typer punktmutasjoner.

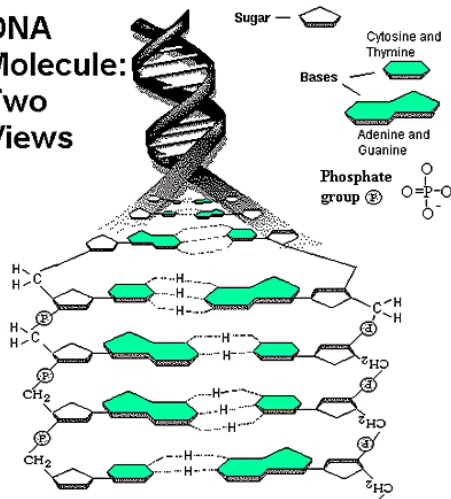
- ⌘ **Nonsense mutasjon.** Lager et stopp-kodon der ingen eksisterte tidligere. Resultatet er et mindre/kortere protein, kanskje fjernes de essensielle områdene.
- ⌘ **Missense mutasjon.** Endrer koden i RNA, slik at andre aminosyrer brukes i proteinet enn det som normalt brukes. Det kan endre form eller egenskaper hos proteinet.
- ⌘ **Silent mutasjon.** Har ikke effekt på aminosyrene i proteinet. Dersom den tredje basen i et kodon endres, vil ofte dette likevel kode for den samme aminosyren.
- ⌘ **Splice-seat mutasjon.** Det gjøres feil i prosessering av RNA fordi det er oppstått en feil i et intron. mRNA blir da for langt/kort.
- ⌘ Dersom antallet innskutte eller fjernede basepar ikke er delelig med 3, så vil mutasjonen i tillegg resultere i **frame shift mutasjon** (rammeskift). Dette påvirker alle de etterfølgende aminosyrene som det skal kodes for, også i de ikke-muterte områdene.

Når cellene replikerer DNA, er det en innebygd mekanisme for å unngå kopieringsfeil. Noen feil slipper likevel gjennom. *DNA mismatch repair* er sikkerhetsmekanismen som skal luke ut disse feilene. 1 av 1 milliard slipper gjennom.

Et kompleks av *mismatch repair protein* gjenkjenner feilen, og fjerner en del av den nylagde DNA-tråden. Det lages så et helt nytt segment som erstatter det hvor feilen ble funnet.

Også for mRNA er det en reparasjonsmekanisme.

DNA Molecule: Two Views



Vanlig forekommende skade på DNA

På grunn av termale kollisjoner i cellene er det vanlig med skade på DNA.

To ulike skader er:

Depurifisering. Purin-basene løsner fra DNA-ets sukker-fosfat skjelett, slik at det oppstår et tomrom i kjeden på linje med en manglende tann. Ved replikasjon blir den ene tråden uendret, mens den andre muteres ved at hele det baseparet elimineres fra kjeden i det punktet hvor den ene basen mangler.

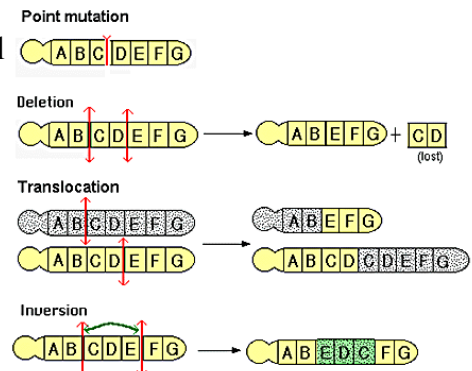
Deaminering. Det tapes en aminogruppe fra en base. Aminogruppen fjernes fra cytosin, slik at den omdannes til uracil. I originaltråden endres C-G til U-G. Ved replikasjon blir den ene korrekt til C-G, men den andre muteres til U-A.

Man antar at DNA i én celle kan ha opptil 10.000 skader hver dag som følge av nevnte mekanismer. Likevel oppstår det kun 8 mutasjoner per celle gjennom livet.

Mutasjon på makronivå

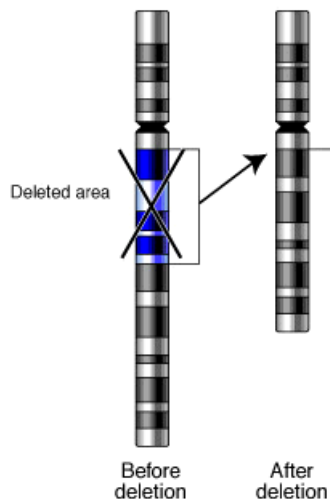
Overordnede endringer i kromosomene utgjør også en stor del av mutasjonene. Illustrasjonene viser mekanismene med

- ☞ *Delesjon* - sletting av område i kromosomet
- ☞ *Dublisering* - gjentakelse av et område i kromosomet
- ☞ *Translokasjon* - flytting av område fra ett kromosom til et annet
- ☞ *Inversjon* - innbyrdes ombytting av to deler i samme kromosom.
- ☞ *Inersjon* - en eller flere baser settes inn i kromosomet
- ☞ *Ringkromosom* - kan forekomme i langt fremskredet kreft
- ☞ *Isokromosom* -

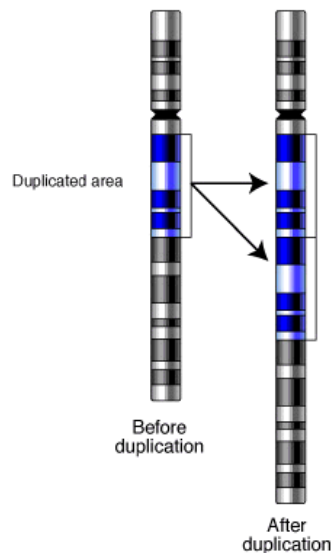


Mutations of Chromosomes

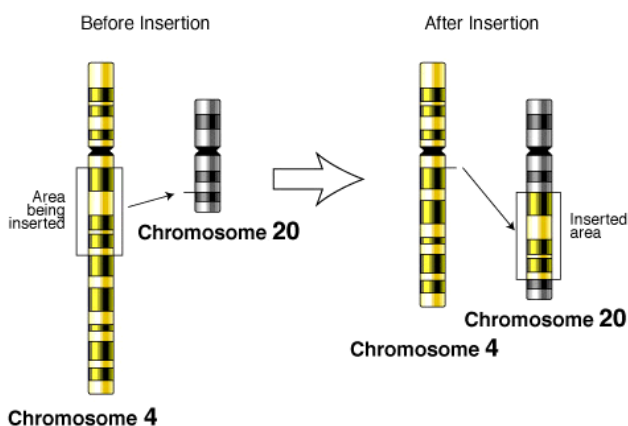
Sletting



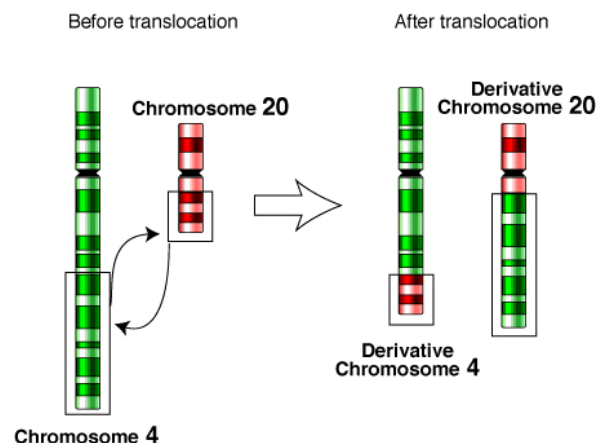
Dublisering



Flytting



Bytting



Mutasjoner påvirker produksjon og funksjon av proteiner

Genmutasjoner kan påvirke proteinproduksjonen på flere måter. Mutasjoner påvirker rekkefølgen av aminosyrer i polypeptidkjeder. Det betyr at proteinene ikke produseres slik de skal. Proteinene kan *miste virkning*, få en *annen virkning* eller *ikke bli produsert* i det hele tatt. Enkelte ganger opptrer feilen på et sted i proteinet hvor det sannsynligvis ikke nedsetter funksjonen. I andre tilfeller kan det føre til at uttrykket/nivået av proteinet endres.

25% av DNA er assosiert med gener, mens bare 2-3% representerer gener.

Mutasjoner er ofte resessive. Dermed vil ikke virkningen synes i et individ hvis kun et allel er mutert. Virkningen av det normale allelet er som regel nok til å dekke kroppens behov. Det er alltid to alleler av hvert kromosom.

Det finnes også situasjoner der mutasjonen er dominant. Se oversikten nedenfor.

Wild type

☞ Er normalen, i motsetning til et mutert gen/allel

Loss-of-function mutasjon

- ☞ Mutasjoner som reduserer eller eliminerer aktiviteten til et gen
- ☞ Kan være punktmutasjon eller trunkering (forkorting)
- ☞ En organisme med to kopier av et loss-of-function allel har en mutant fenotype
- ☞ En heterozygot har et mutant allel og en wild-type, og lager (som oftest) nok aktivt enzym til å opprettholde normal funksjon. En wild-type fenotype blir da resultatet (normal).
- ☞ Dermed er loss-of-function mutasjoner vanligvis resessive
- ☞ Feil på ett kromosom i et par kan også være utilstrekkelig (gir sykdom)
 - eks. familiær hyperkolesterolemi

Gain-of-function mutasjon

- ☞ Mutasjoner som kan gi ny proteinfunksjon, produserer overaktive enzymer, eller enzymer som er aktive under upassende omstendigheter
- ☞ Dermed er gain-of-function mutasjoner dominante (f.eks. onkogener).

Conditional mutation

- ☞ *Temperatur-sensitiv mutasjon* er en variant av betingede mutasjoner.
- ☞ Ved f.eks. 25° C foldes proteinet normalt. Ved 37° C foldes proteinet feil. Dette kan skje pga en substitusjon av en aminosyre.
- ☞ Betingede mutasjoner er normalt resessive.

Årsaker til mutasjoner

Kan være

- ☞ **Spontane mutasjoner**
 - ☞ vanligvis pga feil i DNA-replikasjon
 - ☞ mutasjonsfrekvensen varierer for hvert gen
 - ☞ frekvensen avhenger av størrelsen av genet
 - ☞ lengre gen gir større sjanse for feil
- ☞ **Induserte mutasjoner**
 - ☞ miljøpåvirkning via mutagener
 - ☞ stråling (ioniserende og ikke-ioniserende)
 - ☞ kjemikalier (pga likhet med DNA-baser)
 - ☞ indre påvirkning (endogen)
 - ☞ oksygenradikaler (O⁻²)
 - ☞ alkyleringsskader

Kliniske konsekvenser av strukturelle kromosomforandringer

Foreløpig kun et lite utvalg.

Ofte er resultatet kreft eller et beskrevet syndrom. Effekten vil i stor grad variere avhengig av hvilke gener som er involvert, og i hvor stor grad disse er endret.

F.eks. kan effekten bli synlig kun ved store endringer.

Eksempel:

<i>Mutasjon</i>	<i>Sykdom</i>
Translokasjon	- Leukemier
Delesjon	- Brystkreft - Tykktarmskreft - Lungekreft - Retinoblastoma

Kliniske konsekvenser av feil antall kromosomer

Foreløpig kun et lite utvalg.

Det er flere varianter av feil kromosomtall. Noen gjelder autosomer – andre kjønnskromosomer. Noen har for få, andre for mange. Noen har en for mye, andre kan ha to for mye. Felles for dem er at de fleste fører til spontanabort og mental retardasjon.

De mest omtalte er ulike former for trisomi. Da finnes tre eksemplarer (grovt sett, det er grader og variasjoner) av et gitt kromosom i cellekjernen.

[Trisomi 13](#) – Pataus syndrom

[Trisomi 18](#) – Edwards syndrom

[Trisomi 21](#) – Down syndrom

2.14 Oppbygningen av gener, prinsippene for Mendelsk arv, arv av mitokondrielt DNA

Et gen er et bestemt avsnitt av et DNA-molekyl som svarer til et bestemt protein. Cellens genetiske program instruerer cellen i hvordan den skal vokse og fungere til en organisme med hundrevis av ulike celletyper.

Alle disse differensierte celletypene er dannet under embryonal utvikling fra en enkelt befruktet eggcelle og alle inneholder identiske kopier av organismens DNA. Mennesket har 20.000-25.000 gener. Til sammenligning har bananfluen 13.601. Vi har 99% like gener som sjimpansene. Vi må også ta høyde for at individer innen samme art har ulikt genmateriale. Størrelsen på slike forskjeller er satt til 0.1%. Ca 25% av det menneskelige arvemateriale er gener og genrelaterte sekvenser, resten er DNA utenfor gener (unikt- eller lavkopi DNA og repetitivt DNA). Av disse 25% er 10% kodende DNA og 90% ikke-kodende materiale.

Ulike celler uttrykker ulike gener, de velger å slå på produksjon av noen proteiner mens produksjon av andre proteiner blir overlatt til andre celler. Gener er heller ikke aktive hele tiden, men kan «slås på» av en rekke ulike signaler: Hormoner, sollys, Insulin, smerte, næringsstoffer, betennelse, virus og organiske/uorganiske signalmolekyler.

I en celle er typisk 3-5% av DNA i bruk til enhver tid.

Et gen er bundet til et spesielt sted (lokus) på et kromosom. Det er en sekvens på et DNA-molekyl som kan kode for et eget protein. Et gen er bygget opp av regulerende deler med en promotor i begynnelsen og en terminator på slutten av genet. En promotor består av en rekke aktivatorer/transkripsjonsfaktorer. Transkripsjonsfaktorer foreligger vanligvis i en inaktiv form og aktiveres av et signal. Ulike celletyper uttrykker forskjellige sett av gener fordi de inneholder ulike sett av transkripsjonsfaktorer.

Mellom disse områdene har man kodende og ikke-kodende segment. Introner kaller man sistnevnte, og disse områdene vil ikke bidra til å bestemme hvilken aminosyrerekkefølge proteinet får. Introner begynner med baseparet GT og avsluttes med AG. I eksonene ligger start- og stoppkodonene. Selv om eksonene er det kodende DNA er det også her regioner som ikke blir translatert. Både eksoner og introner blir kopiert til den første kopien som kalles Pre-mRNA. Deretter dannes det en sløyfe på genet av intron-regionene som så avsnøres fra eksonene. Spleisosomer hjelper til i denne prosessen. Man sitter da igjen med modent mRNA.

Gener varierer i størrelse og struktur. Eksempelvis har genet for Duchennes Muskel Dystrofi hele 86 eksoner med minst 2300 kb (2.300.000 basepar), mens genet for Uracil-DNA glycosylase har bare 7 eksoner med 13 kb.

Arvelige egenskaper overføres fra en generasjon til den neste etter bestemte regler som ble oppdaget i 1860-årene av den østerrikske munken Gregor Mendel. Mendel krysset erteplanter med ulike egenskaper og fant fram til klare regler for hvordan anleggene for de ulike egenskapene ble overført. Dette gjorde han uten kjennskap verken til gener, kromosomer, mitose eller meiose.

En del av teorien som Mendel kom fram til, er at for hvert gen vil et individ arve én kopi av mor og én kopi av far. De lovmessighetene Mendel kom fram til, er en følge av hvordan genutgavene fordeler seg på kjønnscellene i meiosen. Bare ett av mors alleler og bare ett av fars alleler kan danne genotypen til avkommet. Under befruktning vil fars sæd bære med seg det ene av to alleler og det samme for eggcellen. Det er helt tilfeldig hvilken kombinasjon av alleler zygoten ender opp med. Dette arveprinsippet blir kalt Mendels første lov: loven om separasjon. Denne loven erklærer at de

to allelene for hver egenskap separeres under kjønnselledannelsen, for så å forenes tilfeldig – en fra hver forelder – under befruktingen.

Mendel krysset som sagt erteplanter. I følgende forsøk forstod han hvorfor egenskaper kan hoppe over generasjoner.

Han brukte erteplanter med gule erter (homozygote) og erteplanter med grønne erter (homozygote). Når disse plantene ble befruktet, fikk alt avkom gule erter. Dette avkommet ble deretter befruktet med hverandre. 75% ble nå erteplanter som produserte gule erter og 25% ble erteplanter som produserte grønne erter.

For å forklare forsvinningen av de grønne etter første befrukting, tenkte Mendel seg at alleler kan være dominante eller recessive. I dette tilfellet var gul dominant, og ville komme til uttrykk i kombinasjonene YY, Yy og Yy mens bare kombinasjonen yy kunne gi grønne.

		Sperm	
		Y 50%	y 50%
Egg	Y 50%	 YY 25%	 Yy 25%
	y 50%	 Yy 25%	 yy 25%

Videre prøvde Mendel ut kryssing av erteplanter med hensyn på mer enn én egenskap av gangen. Det viste seg da at ulike egenskaper er uavhengig av hverandre. Separasjon av ett genpar er uavhengig av separasjon av et annet genpar.

Men hva med gener på samme kromosom? Hvis genene ligger tett sammen på et kromosom, vil de mest sannsynlig bli arvet som en enhet. Men gener som derimot ligger langt fra hverandre på samme kromosom, følger Mendels lov om uavhengig utvalg like mye som gener på hvert sitt kromosom. Dette skyldes de krysningshendelsene som skjer tilfeldig på kromosomer som ligger ved siden av hverandre under Profase i Meiose 1.

Ved å måle hvor ofte gener blir nedarvet felles, kan forskerne finne ut om gener ligger på samme kromosom og i så fall distansen mellom dem.

Oppsummering Mendels lover

1. Lov om atskillelse (segregering)

- Hvert individ må inneholde to alleler (= kopier) av hvert gen
- Allelene skiller lag ved gametdannelse, og hver gamet får bare et allel

2. Lov om uavhengig og tilfeldig fordeling

- Allelene nedarves uavhengig av hverandre
- De to allelene i et allel-par fordeles tilfeldig på gametene

Mitokondrier er generelt lik i størrelse og form til bakterier. Mange mener at mitokondriene opprinnelig var bakterier som invaderte en tidlig eukaryotisk celle. Mitokondriene har et lite plasmid-DNA (sirkulært) med gen-kodende sekvenser. Hver mitokondrie har flere kopier av arvestoffet. Menneskelig mtDNA inneholder 37 gener (16.600 baser) hvorav 2 koder for rRNA, 22 tRNA og 13 koder for peptider. Med hjelp av kjerne-tRNA kan mitokondriene syntetisere egne proteiner. En viktig forskjell mellom kjerne-DNA og mitokondrie-DNA er at sistnevnte ikke har introner (de ikke-kodende sekvensene).

Arv av mitokondrielle gener følger ikke Mendelsk arv

Under befruktningen vil bare morens mitokondrie-DNA bli videreført. Mannens mitokondrie-DNA ligger i halen på sædcellen. I og med at sædcellens mitokondrier ikke blir inkorporert i eggcellen, blir altså farens mitokondrie-DNA ikke videreført til avkommet. Dette kalles uniparental arv.

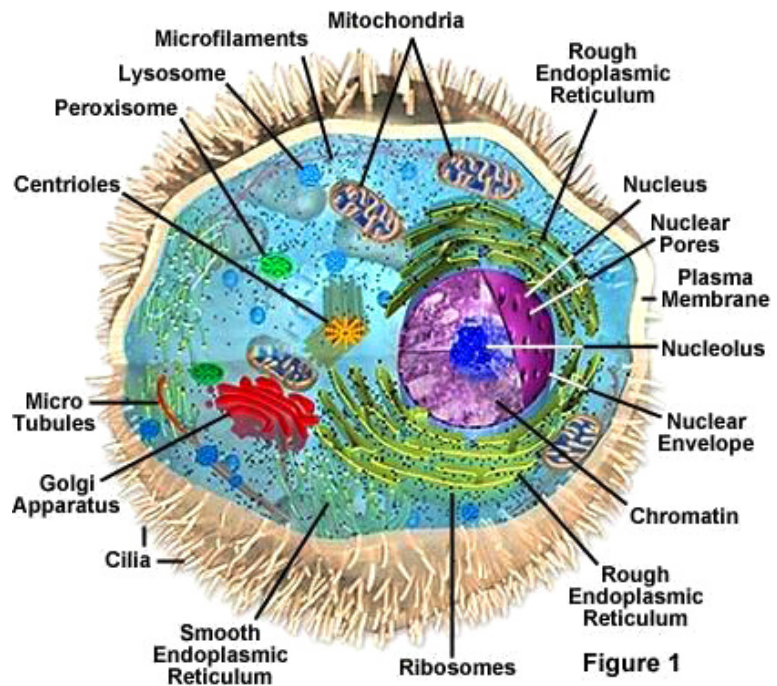
2.16 Ulike organeller i pattedyrceller og deres funksjoner

De membrankledte organellene

- ☞ Mitokondriene
- ☞ Endoplasmatisk Retikulum
- ☞ Golgiapparatet
- ☞ Lysosomene
- ☞ Peroxisomene
- ☞ Cellekjernen

De membranløse organellene

- ☞ Ribosomene
- ☞ Celleskjelettet

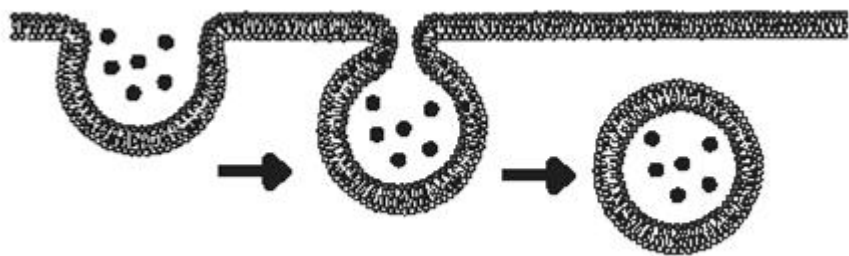


Før vi tar for oss organellene, tar vi en kikk på cellemembranen. Cellemembranen regulerer transport av molekyler ut og inn av cellen, i tillegg til å motta signaler fra omgivelsene. På celleoverflaten sitter reseptorproteiner. En reseptor er et molekyl som kan binde et eller flere andre bestemte molekyler.

En reseptor fungerer ofte som en på/av-kontakt. Kontaktmekanikken kan være kompleks, men kort sagt så fungerer cellereseptor-kontakter på en slik måte at de binder signalmolekyler som passer inn i sin spesielle cellereseptor, og dette starter en cellereaksjon. Etter binding og reaksjon renses reseptoren for signalmolekyler, slik at den er klar til å reagere igjen. Reseptoren kan også nedbrytes, men da må nye reseptorer fremstilles.

Celler tar opp molekyler på flere ulike måter; fra forskjellige transportpassasjer, til vesikkeldannelser (endocytose). Hvis en celle tar opp større molekyler og partikler kalles det for fagocytose. Celleskjelettet er viktig for fagocytose. Opptak av vesikler skjer ved at cellemembranens ytterside blir til innersiden av vesikkelen. Ved vesikkelutskillelse blir vesikkelmembranens innerside til cellemembranens ytterside.

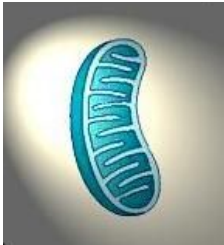
Hvis illustrasjonen sees fra venstre mot høyre har vi opptak av molekyler.



Hvis en ser fra høyre mot venstre er prosessen en utskillelse.

Vesiklene som er kommet inn i cellen ved endocytose samles ofte i et endosom som er en fusjon til en enda større vesikkel. Alle vesikler kan via «merkelapper» på overflaten dirigeres til bestemte destinasjoner, f.eks. til fusjon med lysosom eller til andre destinasjoner.

Mitokondriene



Mitokondriene er ovale organeller med to atskilte lipidmembraner. Yttermembranen er glatt mens innermembranen danner mange folder. Foldene er besatt med proteinmolekyler som er ansvarlig for elektrontransportkjeden. Den indre membran inneholder størsteparten av proteinene og er sterkt foldet for å tilby en stor overflate til celleåndingen.

Hvor mange mitokondrier finnes i cellene?

Fra noen få til mange hundre (sistnevnte tilfellet i muskelceller)

Viktige forskjeller fra andre organeller

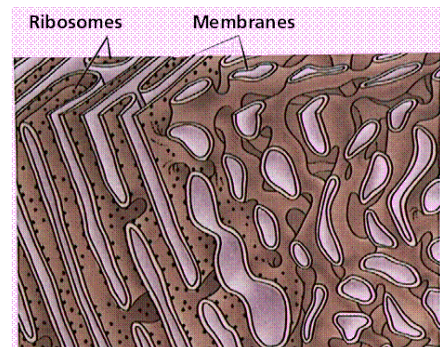
- Har sitt eget DNA
- Kan danne nye mitokondrier uten at cellen deler seg.
Skjer ved at nye mitokondrier vokser ut som knopper på andre mitokondrier

Mitokondriene genererer kjemisk energi for cellen. De utnytter energi fra oksidering av mat som sukker, for å danne ATP – som er drivstoffet til cellens aktiviteter. Mitokondriene bruker oksygen og utskiller karbondioksid. Prosessen kalles derfor celleånding.

Endoplasmatisk Retikulum (ER)

Endoplasmatisk retikulum er den største av organellene og er et sammenhengende system av membrankledte, væskefylte kanaler og blærer som sammen danner et væskefylt hulrom atskilt fra cytosolen.

ER befinner seg mest rundt kjernen og er forbundet med kjernemembranen.



To typer endoplasmatisk retikulum

1. Ru ER: har mange ribosomer bundet til membranoverflaten.
De proteinene som dannes på ribosomene på overflaten til ER, lagres først i hulrommet i ER. Størstedelen av proteinene pakkes deretter i transportvesikler og overføres til golgiapparatet.
2. Glatt ER: mangler ribosomer. Produserer altså ikke proteiner, men derimot fettsyrer, lipider og steroider (mye i binyreceller). I leverceller vil glatt ER være stedet hvor mange organiske molekyler, som alkohol, blir avgiftet.

Ru Endoplasmatisk Retikulum står altså for proteinfremstilling som senere eksporteres fra Golgiapparatet. I Golgiapparatet pakkes protein alt etter om de skal til celleorganeller, celleoverflate-membran eller eksporteres ut av cellen. Pakking og eksport av protein bestemmes av merkelapper på proteinet. De såkalte merkelappene er ofte spesielle sukkergrupper. Påsetting av disse små sukkerkjedene starter i Endoplasmatisk Retikulum og gjøres ferdig i Golgiapparatet.

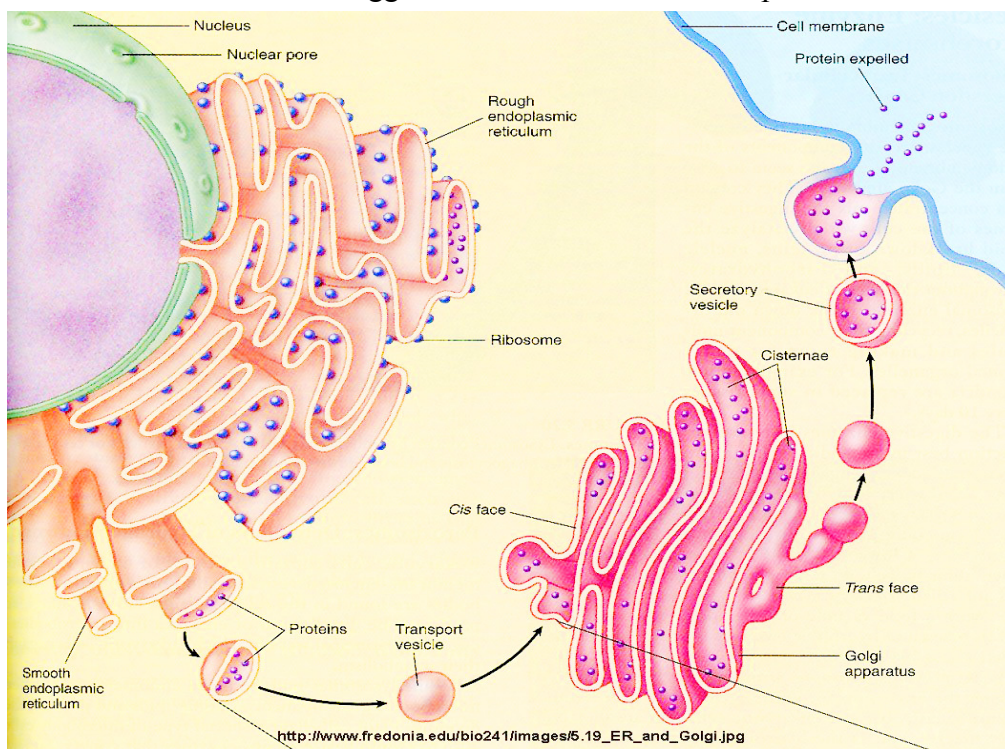
Ru Endoplasmatisk Retikulum er ujevn fordi overflaten er fylt med ribosomer. Protein fremstilles på Retikulum-ribosomene slik at den voksende aminosyrekjeden sendes gjennom et hull knyttet til ribosomet og inn i rør-tunneller som står i forbindelse med Endoplasmatisk Retikulum. Disse rørtunnellene er et slags godstog hvor godset under transport samtidig blir etterbehandlet på forskjellige måter.

Funksjoner

- produserer fosfolipidene som danner cellemembranen
- her omdannes kolesterol til steroidhormoner
- lagrer Ca^{2+}

Golgiapparatet

Består av flate membransekker som ligger tett sammen nær det endoplasmatiske retikulum.



Golgiapparatet har en vesikkelstruktur (dvs en samling av membranholdere) som har transport-funksjon av molekyler til celleorganeller og transport av nytt cellemembranmateriale samt står for proteineksport ut av cellen.

Eksporten fra Golgiapparatet består både av de fettsyrer som er brukt til å bygge opp vesikkel-pakker og av de proteiner som er pakket i vesikkel. En vesikkel er en mikroskopisk liten kule som er omgitt av en dobbelt cellemembran.

Funksjon

Mottar transportvesikler med nydannede proteiner fra det ru ER. Kan kalles for cellens «sorterings- og transportsentral» for proteiner fordi enzymer i Golgi modifiserer en del av de mottatte proteinene ved at de tilføres karbohydrat- og fosfatgrupper. Poenget med disse kjemiske gruppene er å være «adresselapper» som sørger for at proteinene transporteres videre til de rette stedene i cellene.

Hvis proteinene eksporteres ut av cellen så kalles prosessen en exocytose.

Lysosomene

Lysosomer er små spesialiserte vesikler som har som hensikt å bryte ned makromolekyler, partikler og bakterier som er tatt opp i cellen ved endocytose. Cellens egne organeller tas også inn i lysosomene og nedbrytes når de på grunn av skade eller slitasje ikke fungerer lenger. Hydrolyse blir brukt som nedbrytningsmetode.

Lysosomer inneholder hydrolytiske spaltningsenzymer, dvs. enzymer som spalter molekyler ved å ta opp vann. Hvis det er et protein som spaltes, så kalles prosessen en proteolyse.

Lysosomer inneholder enzymer som har et lavt pH-optimum. Enzymene aktiveres i pH 4.8-5.0. Denne pH får lysosomene ved at en protonpumpe i lysosommembranen transporterer H^+ fra cytosolen og inn i lysosomene.

Dette sure miljøet er skadelig for andre deler av cellen, men så lenge lysosommembranen er intakt, gjør de lysosomale enzymene ingen skade på cellens egne strukturer.

Men hva skjer når cellen dør? Enzymene lekker da ut og vil med dette bryte ned cellen fra innsiden. Denne prosessen kalles autolyse.

Nye lysosomer dannes fra Golgi-apparatet.

Peroksisomer

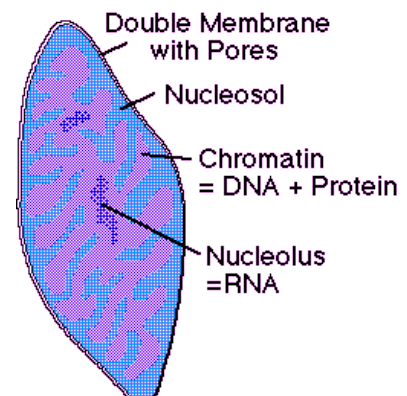
Inneholder enzymer som bryter ned fettsyrer og aminosyrer. Navnet skyldes at nedbrytningen av fettsyrer fører til dannelsen av hydrogenperoksid (H_2O_2). H_2O_2 er toksisk for cellene, men i peroksisomene omdannes det raskt til oksygen og vann av enzymet katalase.

Cellekjernen

Celler har oftest én kjerne, noen få celletyper flere (eks. skjelettmuskelceller), røde blodceller og blodplatene er eksempelvis kjerneløse.

Kjernen har et fint nettverk med kromatintråder som består av proteiner og DNA.

Den er omgitt av en kjernemembran som består av to atskilte lipidmembraner. Den ytre membranen er forbundet med det ru ER, slik at rommet mellom den ytre og den indre kjernemembranen står i forbindelse med hulrommet i ER. I den doble kjernemembranen er det porer som slipper gjennom molekyler (mRNA). mRNA bringer info fra kjerne og cytosol.



Cellekjernens viktigste funksjon: styre cellens proteinsyntese.

Ribosomer

Små organeller som består av 60% RNA og 40% protein (minst 70 proteiner).

I eukaryoter er ribosomene laget av fire strenger med RNA mens i prokaryoter består de av tre strenger med RNA. Ribosomene er cellens proteinfabrikk. Noen proteiner er syntetisert for cellens eget bruk (spesielt i encellede organismer) mens i flercellede organismer er mange av proteinene ofte produsert i en spesialisert celle og blir deretter transportert til andre celler. Eukaryote ribosomer er produsert og samlet i kjernen. Tre av de fire strengene er produsert her, mens den fjerde er produsert utenfor og blir transportert inn.

Ribosomale proteiner kommer inn til kjernen og settes sammen med de fire strengene for å lage de to subenhetene som gjør ribosomet komplett. Ribosomenheten forlater nucleus gjennom kjerneporene og kommer sammen i cytoplasma. Noen ribosomer vil fortsette å flyte fritt i cytoplasma og danner proteiner for cellens eget bruk. Andre festes til endoplasmatisk retikulum og produserer proteiner som skal eksporteres.

Proteinsyntese krever hjelp fra to andre RNA-molekyler. Budbringer RNA (mRNA) gir instruksjoner fra DNA om å bygge et spesielt protein. Transfer RNA (tRNA) bringer byggeklossene, aminosyrene, til ribosomet.

Når aminosyrene er polymerisert, vil ribosomet løse ut proteinet og blir transportert til Golgi-apparatet. Der blir proteinene ferdiggjort og frigjort inni eller utenfor cellen.

Celleskjelettet (cytoskjelett)

Celleskjelettet er et fleksibelt tredimensjonalt nettverk av trådformete proteinfilamenter. De tynne proteinrørene kan bantes sammen til tykkere og stivere konstruksjoner som også kan inneholde rør forgreninger

Flere viktige oppgaver

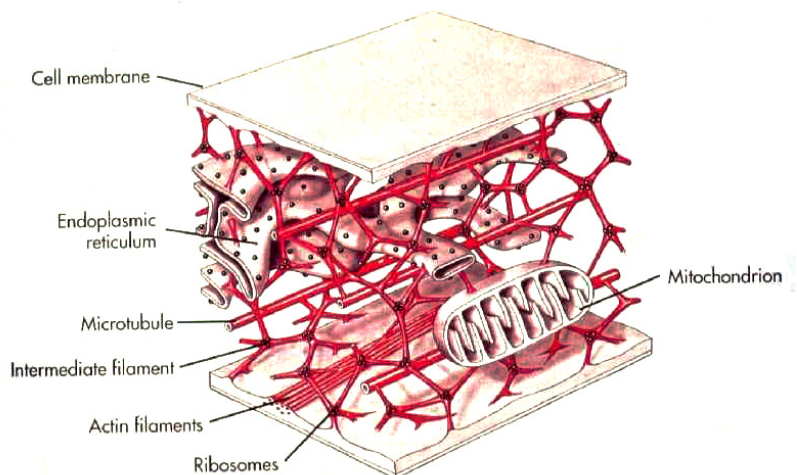
1. cellens reisverk
2. festet til organellene og holder disse på plass i cellen
3. deltar i endocytose og transport av store molekyler, vesikler og organeller intracellulært
4. transport av kromosomene under celledelingen
5. knytter cellen til andre celler: via membranproteiner til proteinfibrer utenfor cellen
6. gjør at mange celler kan forandre form og bevege seg.

Består av tre ulike typer protein-filamenter

1. mikrotubuli
2. intermediære filamenter
3. aktinfilamenter

Celleskjelettet kan i mange celletyper stikke utenfor cellen som små flimmerhår. I noen encellede dyr kan disse brukes til å svømme med.

I menneskets lungevev er det en milliard flimmerhår per kvadratcentimeter, og disse har som oppgave å bringe slim og urenheter vekk.



2.17 Biologiske membraner, reseptorer og hormoner

Kilder: Menneskets fysiologi og forelesningsnotater.

Membranen omgir cellen. I membranen sitter det reseptorer for ulike signalstoffer. Gjennom dette signalsystemet reguleres organismens organisering overordnet. Hormoner er en viktig gruppe signalstoffer.

Membraner

I forhold til biologiske membraner er fokuset her rettet mot cellens membran. Cellemembranene består av lipider og proteiner, avgrenser cellen fra det omliggende rom, og gjør det mulig for cellen å fungere som enhet.

Cellemembranen har flere viktige funksjoner

- ⌘ Regulering av *import og eksport* av stoffer inn og ut av cellen
- ⌘ *Reseptorer* (membranproteiner) gjenkjenner og mottar informasjon fra utenfor cellen
- ⌘ Noen av membranproteinene er *enzym*er som katalyserer kjemiske reaksjoner
- ⌘ Membranproteiner knytter tilstøtende celler til hverandre, og *forbinder cellenes* ekstracellulære proteiner med intracellulære proteiner

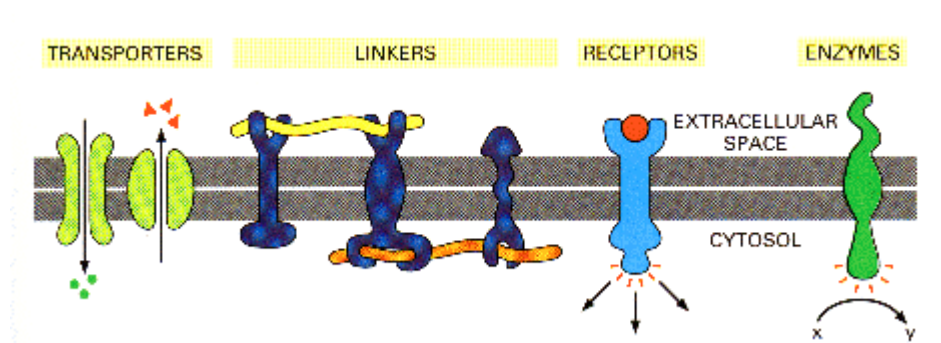
Oppbygging og struktur

Blant lipidene i membranen utgjør fosfolipidene en hoveddel. Fosfolipidene har et elektrisk ladet hode, og to fettsyrehaler med upolare bindinger. Dette gjør hodene vannløselige og halene uløselige i vann. I membranen danner derfor fosfolipidene ett dobbelt lipidlag hvor hodene peker utover i den henholdsvis ekstracellulære og intracellulære vannløsningen. De upolare halene danner et hydrofobt mellomstykke i membranen.

Det doble lipidlaget er omlag 5nm tykt. Det eksisterer ingen sterke forbindelser mellom fosfolipidene, og de enkelte molekyler kan derfor bevege seg fritt rundt i membranen, og cellen kan endre form uten at membranen blir ødelagt. Det er også kolesterol i membranen, som ved hjelp av svake kjemiske bindinger holder fosfolipidene sammen. Mengden kolesterol varierer mye avhengig av celletype.

I lipidlaget «flyter» membranproteinene omkring. De utgjør omlag 50% av membranens masse. De kan enten være transmembrane (gjennomgående) eller knyttet til den ene membransiden. De transmembrane proteinene har et upolart midtsjikt som holder dem fast gjennom membranens upolare sjikt. De ensidige proteinene holdes fast med kovalente bindinger til membranlipidene eller de danner svake kjemiske bindinger til andre membranproteiner.

Mange av membranproteinene kan diffundere fritt i lipidlaget, mens bevegelsen til andre membranproteiner er begrenset ved forankring til cytoskjelettet. På den ekstracellulære siden er mange av membranproteinene bundet til karbohydratmolekyler på en slik måte at cellen omslutes av en hydrofil karbohydratkappe, glykolaks, som gir mekanisk og kjemisk beskyttelse.



Transport over cellemembranen foregår på flere ulike måter. Den minst strukturerte formen er diffusjon gjennom membranen. Fettløselige stoffer kan gjøre dette, og eksempler på slike stoffer er steroidhormoner, fettsyrer, oksygen og karbondioksid. Diffusjonen foregår alltid med stoffets konsentrasjonsgradient.

En mer strukturert form for transport er diffusjon gjennom vannfylte proteinkanaler, ionekanaler. Hydrofile stoffer kan på grunn av fosfolipidenes hydrofobe egenskaper ikke diffundere gjennom dobbeltlipidlaget, men noen proteiner danner vannfylte kanaler. Disse kanalen er som regel så trange at bare uorganiske molekyler kan diffundere gjennom dem, og derav navnet ionekanaler. Denne transporten styres av både konsentrasjonsforskjell og elektrisk spenningsforskjell mellom innside og utside. Dette sammenfattes i begrepet elektrokjemisk gradient. De ulike ionekanalene er selektive, slik at bare bestemte ioner slipper igjennom.

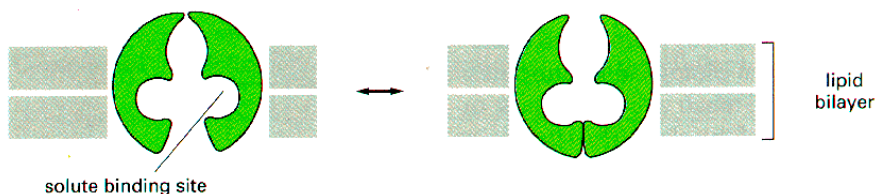
Ionekanalene varierer med hensyn på hva som fører til at de åpner eller lukker seg. Vannmolekyler kan selv om de er polare diffundere gjennom membranene. Det skyldes at det ikke er sterke bindinger mellom fosfolipidene, og vannmolekylene er så små at de beveger seg mellom lipidmolekylene. I tillegg er det spesielle ionekanaler, akvaporiner, som er spesielt permeable for vann.

En enda mer strukturert form for transport er transport ved binding til transportprotein. Det stoffet som transporteres bindes til transportproteinet på den ene siden av membranene og frigjøres på den andre.

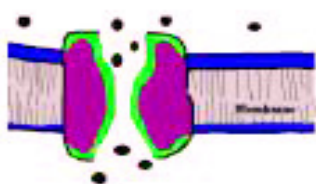
Denne transporten kan skje

- ∞ uten eller med tilførsel av energi
- ∞ med eller mot stoffets elektrokjemiske gradient
- ∞ passivt eller aktivt

Ved aktiv energikrevende transport kan energien enten komme fra hydrolyse av ATP, eller ved å samtidig å utføre en energifrigjørende transport, såkalt sekundær aktiv transport.



Transportprotein



Ionekanal

Hormoner

Spesialiserte celler som til sammen utgjør en enhet, krever en overordnet styring. I kroppen er det to systemer for kommunikasjon og styring – nervesystemet og hormonsystemet (endokrine system).

Nervecellene er spesialiserte lange informasjonstransporterende celler. Ved hjelp av elektrokjemiske systemer sendes signaler gjennom nervecellene. Mellom nervecellene, og fra nervecellen til signalets målcelle sendes signalet ved hjelp av kjemiske substanser, som frigis fra enden av nervecellen. Mottakercellens overflate har reseptorer for disse. Når reseptorene blir aktivert, utløses signaler i mottakercellen.

Hormonsystemet fungerer på lignende måte, men organiseringen er mediert av blodbanen og vevsvæskene som transportør mellom signalproduksjon og respons. Ulikhetene medfører at hormonsystemet virker langsommere og over lengre tid enn nervesystemet.

I denne teksten vil først hormonsystemet bli presentert, før blikket rettes mot reseptorer, deres funksjonalitet, og utvikling av responssignal i mottakercellene. Nervesystemet vil i liten grad behandles i denne teksten, og da kun i form av reseptorgruppers egenskaper.

Hormon, med opprinnelig gresk betydning *å vekke*, kan defineres som kjemiske forbindelser som produseres ett sted og virker på et annet sted i kroppen. De fraktes rundt i kroppen med blodet og diffusjon gjennom vevsvæsker. Hormonene produseres i endokrine kjertler (og enkeltceller) og i motsetning til endokrine kjertler som sender sine sekresjonsprodukter inn i blodbanen, går eksokrine kjertlers sekresjon ut i hulrom.

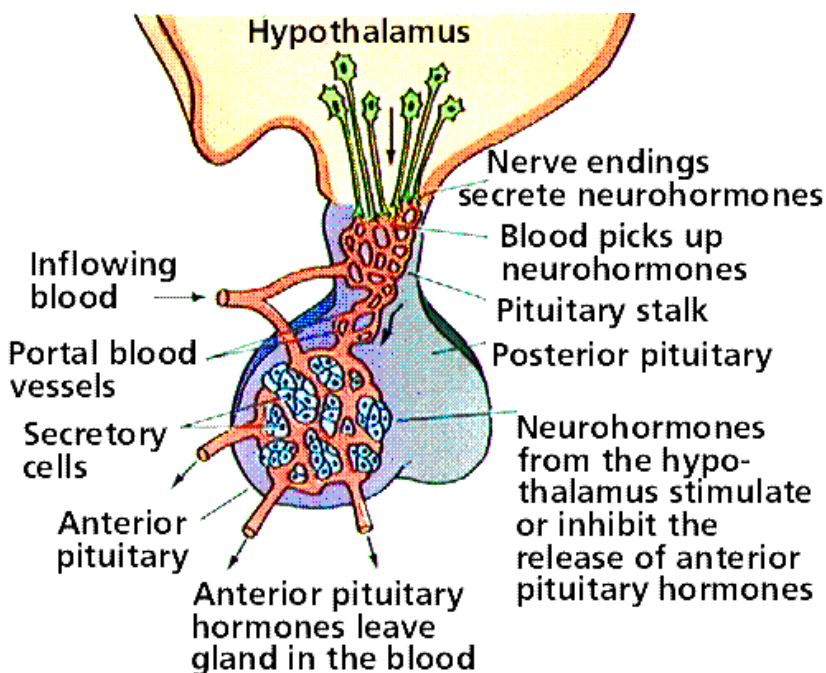
For at et hormon skal ha virkning må det først binde seg til spesifikke reseptorer på eller i den hormonfølsomme cellen. Hormoner som skilles ut fra celler som ikke danner kjertelvev, transporteres i all hovedsak ikke gjennom blodbanen, men når sine målceller gjennom diffusjon gjennom vevsvæsken.

Disse hormonene har kort rekkevidde, og benevnes lokale hormoner. Deres virkning er parakrin, det vil si at de påvirker celler som ligger ved siden av (para) produksjonscellen. De hormonproduserende cellene kan også selv være målcelle for sine hormoner og benevnes da som autokrine. I magesekk og tarmkanal er parakrin og autokrin virkning vanlig.

Hovedområdene for hormonvirkning kan oppsummeres som opprettholdelse av fysiologiske betingelser (homeostase), vekst og utvikling, reproduksjon og metabolisme.

Sentralt i hormonsystemet står hypothalamus og hypofysen. Hypothalamus ligger under talamus på undersiden av hjernen. Under hypothalamus ligger hypofysen som er en overordnet endokrin kjertel. Hypothalamus virker som bindeledd mellom nervesystemet og det endokrine system. Direkte eller indirekte kontrollerer denne delen av hjernen de fleste endokrine kjertlene i kroppen.

Den direkte kontrollen skjer ved at hypothalamus produserer en rekke hormoner som stimulerer eller hemmer de endokrine cellene i hypofysens forlapp. I tillegg produserer hypothalamus to hormoner som frigjøres fra hypofysens baklapp.



Den indirekte kontrollen skjer ved at hypofysen i sin tur styrer aktiviteten til en rekke andre endokrine kjertler. Hypotalamus virker også som et overordnet kontrollsentral for det autonome nervesystem. Følelser som tørst, sult og seksualdrift er knyttet til bestemte områder i hypotalamus, det samme er følelsen av velbefinnende når disse driftene tilfredstilles.

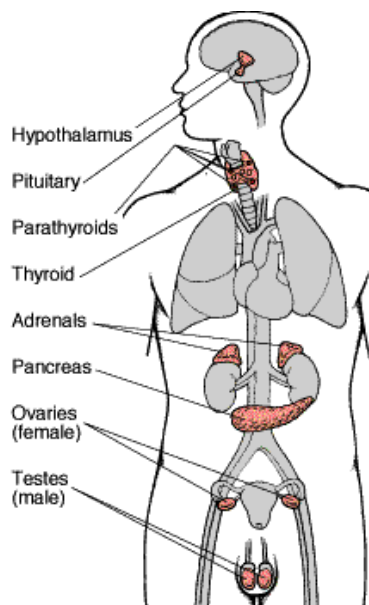
Hypofysens to lapper har noe ulik sammensetning. Fremklappen (adenofysen) har struktur som et endokrint organ, mens bakklappen (nevrofysen) har struktur som nervevev.

Hormonene fra hypotalamus som lagres og frisettes fra hypofysebakklappen er, ADH (antidiuretisk hormon, som stimulerer nyretubuli til reabsorpsjon av vann), og oxytosin som stimulerer til muskelsammentrekninger i livmoren under fødsel og til ekskresjon av melk under amming. Disse hormonene benevnes nevrohormoner, de produseres av nervecellene i hypotalamus, og etter frigjøring fra nervecellenes utløpere diffunderer de over i blodbanen.

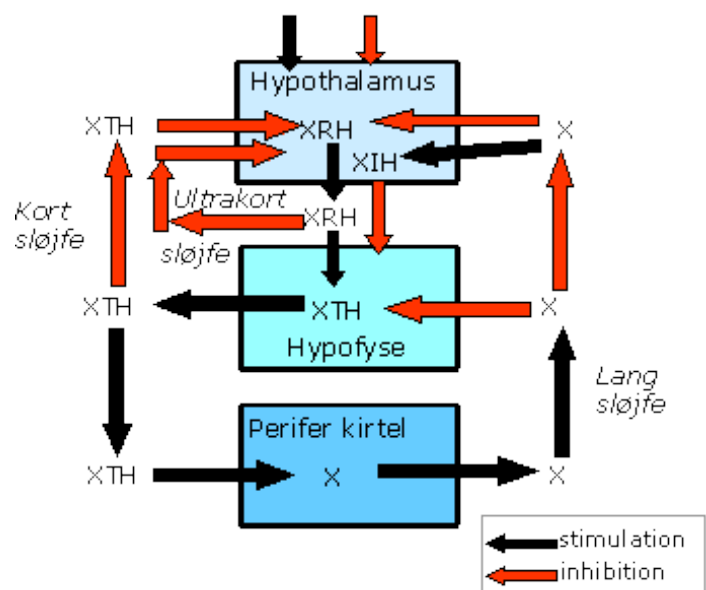
Hormonene som syntetiseres og utskilles i og av forklappen er:

- Tyroidea stimulerende hormon (TSH) som stimulerer tyroideas vekst og hormonsekresjon.
- Adrenocorticotropin (ACTH) stimulerer binyrebarkens vekst og utskillelse av glucocorticosteroider (kortisol, kortison).
- Melanocytt stimulerende hormon (MSH) som virker ved å øke syntesen av melanin i hudceller.
- Follikkelstimulerende hormon (FSH) som stimulerer til vekst og produksjon av kjønnsceller i eggstokker og testikler.
- Luteniserende hormon (LH) stimulerer til produksjon av østrogener (kvinner) eller androgener (menn) i respektive gonader...
- Veksthormon (GH) øker cellenes opptak av aminosyrer, og proteinsyntesen, fettnedbryting, blodsukkernivå.
- Prolaktin (PRL) stimulerer til vekst av melkekjertler og til melkesekresjon etter fødsel.

Hormonsekresjonen reguleres ved negativ tilbakekobling. Konsentrasjonen registreres av det endokrine systemets kontrollsystemer og fører til stimulering eller hemming av videre konsentrasjon. Hypotalamus spesielt, men også hypofysen er sentrale som styrende enheter i denne prosessen.



Illustrasjon over endokrine kjertler



Negativ tilbakekobling

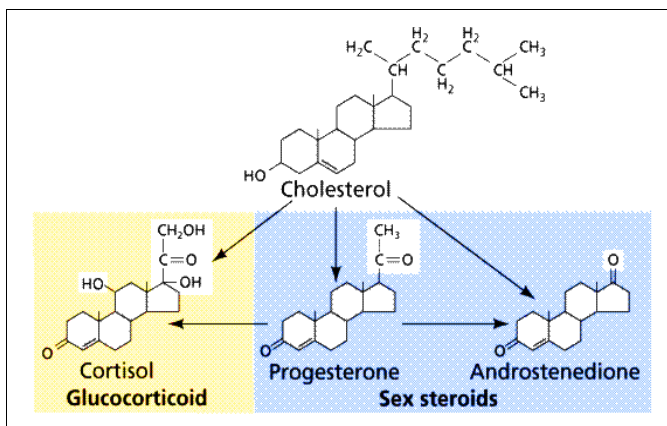
Alle organer i det endokrine system er kjertler, men ikke alle kjertler hører til det endokrine system.

Hormonene har svært forskjellig struktur, men kan deles inn i tre klasser:

- ↻ aminosyre- og fettsyreforbindelser
- ↻ peptin og proteinhormoner
- ↻ steroidhormoner

De fleste hormonene er peptid- og proteinhormoner. Alle hormonene fra hypofysens forlapp tilhører denne gruppen. Aminosyre- og fettsyreforbindelser omfatter i første rekke hormoner dannet fra aminosyren tyrosin og fettsyren arakidonsyre. I beinmargen og skjoldbruskkjertelen (tyroidea) omdannes tyrosin til katekolaminer og tyreoidhormoner. Arakidonsyre brukes til produksjon av lokale hormoner, som prostaglandiner.

Steroidhormonene er alle dannet fra kolesterol og produseres i binyrebarken, gonadene [kjønnskjertel, eggstokk (ovarium), testikkel (testis)] og huden.



Når det gjelder hormonene som transporteres med blodet, må de enten være vannløselige eller i modifisert vannløselig form (vha transportproteiner), slik tilfellet er for de fettløselige hormonene. Transportproteinene produseres i leveren. De spesifikke tilhører en gruppe plasmaproteiner som kalles globuliner, mens de uspesifikke er albuminer. Kroppen har et nedbrytingssystem for hormoner. Dersom kroppen ikke hadde et slikt system, ville konsentrasjonene av hormonene økt med tiden – og ikke reflektere sekresjonshastigheten på en presis måte. Hormonsystemet ville da ikke kunne fungere som et signalsystem slik vi kjenner det. Leveren og nyrene er de viktigste organene når det gjelder nedbryting og utskillelse av hormoner.

Reseptorer

Reseptorene, som hormonene forhåpentligvis møter når de når sine målceller, er alle proteiner. Reseptorene er spesifikke, bare et signalmolekyl, eller en type signalmolekyl kan bindes til reseptoren. Molekylene som bindes spesifikt til reseptoren kalles ligander.

Spesifisiteten er imidlertid ikke absolutt. Det finnes mange eksempler på at strukturelt beslektede signalstoffer kan benytte hverandres reseptorer. Konsentrasjonen av ligander er vanligvis svært lav i blod og vevsvæske. Det er stor affinitet (tiltrekningskraft) mellom reseptorer og ligander. Et uttrykk for denne affiniteten får vi ved å dividere konsentrasjonen av ligand-reseptorkompleks på produktet av konsentrasjonen av fritt ligand multiplisert med konsentrasjonen av fri reseptor.

Molekyler som bindes til en reseptor og utløser en biologisk respons kalles for agonist. Det finnes også molekyler som binder seg til reseptoren uten å utløse biologisk respons. Slike signalmolekyler kalles for antagonist, da de hindrer agonistenes binding og forhindrer deres virkning. Mange medikamenter fungerer ut i fra dette prinsippet.

Det skilles mellom membranreseptorer og intracellulære reseptorer. Membranreseptorene er transmembrane proteiner som formidler signaler gjennom membranen.

Alle proteinhormonene og katekolaminene binder seg til disse reseptorene. De intracellulære reseptorene er reseptorer som aktiveres inne i cellen av hormoner som diffunderer over plasmamembranen. Steroider, thyroxin og vitamin A/D assosieres med intracellulære reseptorer.

Membranreseptorene kan igjen deles inn i mindre undergrupper etter form og funksjon.

- ⌘ ione kanal-reseptorene
- ⌘ G-protein-koblede reseptorer
- ⌘ enzymkoblede reseptorer

Reseptorene i forbindelse med ione kanaler styrer lukking og åpning av disse. De finnes i særlig stor grad ved nervecellenes ender, hvor de er følsomme for nevrotransmitter-påvirkning. Koblingen mellom reseptoren og ione kanalen kan være både direkte og indirekte. Ved indirekte sammenkobling foregår informasjonsoverføringen enten ved sekundære budbringere eller G-proteiner.

Ved G-protein-koblet reseptoroverføring medieres reseptoren og den sekundære budbringeren (som skaper signal i cytosol) av et kompleks kalt G-protein. G-proteinene består av tre mindre subenheter (alfa, beta og gamma), og har i inaktiv form GDP bundet til seg. G-proteinene og hormonreseptorene flyter naturlig rundt i cellemembranen, og kommer dermed i kontakt med hverandre.

Men det er bare når reseptoren er bundet til et signalstoff at G-proteinet binder seg til reseptoren (pga. nøkkelkonformasjonsendring). Bindingen til reseptoren aktiverer G-proteinet, GDP frigjøres og GTP bindes. Nå dissosierer alfa-enheten, og virker så ved å aktivere eller hemme bestemte enzymer i cellemembranen eller å åpne/lukke ione kanaler.

Det typiske er at de sekundære budbringerne regulerer aktiviteten til enzymer (proteinkinaser) som fosforylerer cellulære proteiner ved å overføre en fosfatgruppe fra ATP til protein. Også de proteinene som fosforyleres er ofte enzymer, og fosforyleringen fører til at aktiviteten øker eller minker. Det aktive G-proteinet har GTPase aktivitet, og spalter det bundene GTP. Proteinet vender da tilbake til sin inaktive form, som har bundet GDP.

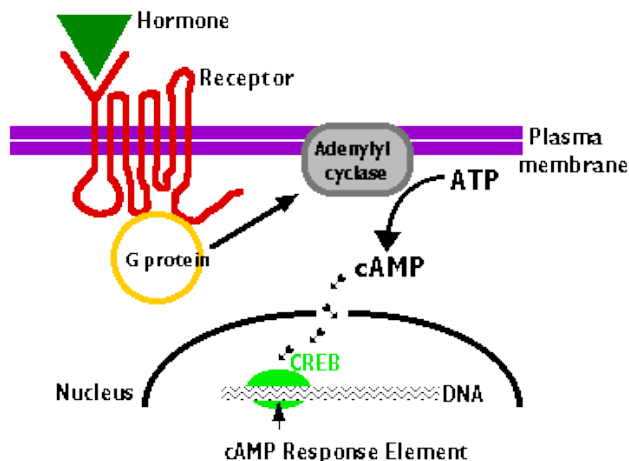
De viktigste signalmolekylene som dannes ved aktivering av G-protein-koblede reseptorer er:

- ⌘ syklisk adenosinmonofosfat (cAMP)
- ⌘ diacylglyserol (DAG)
- ⌘ inositoltrifosfat (IP₃)
- ⌘ eikosanoider

Det vil her bli sett nærmere på cAMP. Syklisk adenosinmonofosfat dannes når et aktivert G-protein aktiverer det membranbundne enzymet adenylsyklase, som omdanner ATP til cAMP. cAMP frigjøres til cytosol, og virker som regel ved å aktivere en cAMP-avhengig proteinkinase, proteinkinase A.

Enkelte ione kanaler kan imidlertid påvirkes direkte av cAMP. Fosfodiesterase, et hormonelt regulert intracellulært enzym, omdanner cAMP til inaktivt AMP. Proteinkinase A består av to regulatorisk- og to katalytisk subenheter. cAMP bindes til de regulatoriske subenhetene, og dette frigjør de katalytiske subenhetene. De katalytiske subenhetene katalyserer fosforyleringen av ulike nøkkelproteiner i cellen (ved hjelp av ATP), som endrer konformasjon og gir biologisk respons.

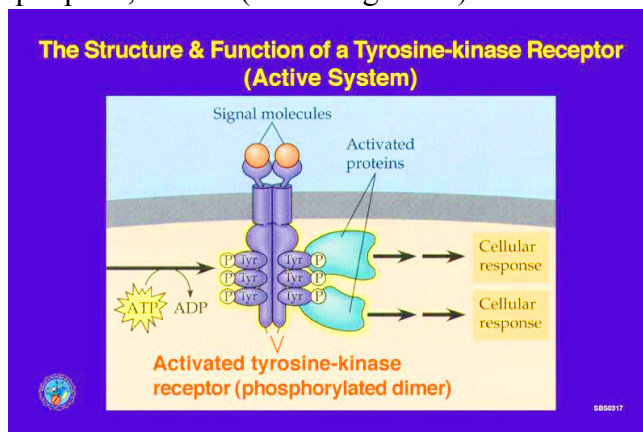
cAMP kan også endre ekspresjonen til bestemte gener. Målgenet har et cAMP regulatorisk element (CRE) som kan binde en transkripsjonsfaktor med navn CRE-bindende protein (CREB). De frie katalytiske subenheter til proteinkinase A kan translokere til kjernen og fosforylere CREB. Fosforylert CREB vil sammen med andre transkripsjonsfaktorer bindes til CRE, og stimulere eller hemme RNA-polymerase og transkripsjonen av RNA. cAMP kan dermed delta i reguleringen av syntesen av cellulære proteiner.



Reseptorer som aktiverer tyrosinkinaser er en stor familie reseptorer som virker ved å fosforylere aminosyren tyrosin i cellulære proteiner. I disse signalsystemene utløses signalet inne i cellen av den intracellulære delen av reseptoren. Når hormonet bindes til reseptoren får den enten tyrosinkinaseaktivitet selv, eller den blir i stand til å aktivere tyrosinkinaser.

Tyrosinfosforylering endrer de fosforylerte proteinenes funksjon, og det utløser cellens biologiske respons. De vanligste tyrosinkinasereseptorene er insulinreseptorene og reseptorer for vekstfaktorer (IGF-1, EGF, PDGF, FGF). En reseptor kan enten bestå av et enkelt protein (monomer) som står gjennom membranen, eller reseptorene kan være i par på to, dimere (Insulin og IGF-1).

Signalmolekylene for de enkelte tyrosinkinasereseptorene danner par (dimeriseres) før de bindes, slik at reseptorene også danner par når de aktiveres. Bindingen fører til at de intracellulære delene av reseptorene får tyrosinkinaseaktivitet og fosforylerer hverandre gjensidig (autofosforylering). Forskjellige cellulære proteiner kan deretter bindes til de fosforylerte delene av reseptoren og aktiveres.



Som nevnt reguleres aktiviteten til mange cellulære proteiner av fosforyleringsgraden. I tillegg til proteinkinaser som fosforylerer proteiner, inneholder cellene også et stort antall proteinfosfataser som defosforylerer proteiner. Aktiviteten til mange av fosfatasene kan reguleres på liknende måte som beskrevet for kinasene.

De forskjellige signalkjedene som overfører informasjon fra reseptorene til cellens indre virker som signalforsterkere. Som eksempel kan overføringskjeden, fra reseptor via G-protein til cAMP og videre til proteinkinase A og endelig til fosforylering av protein, forsterke signalet 100.000-1.000.000 ganger.

De intracellulære reseptorene er assosiert med hormoner som kan diffundere gjennom cellemembranen og er lokalisert inne i cellen. Steroidhormonene bindes til reseptorer i cytosol, og etter reseptorbindingen transporteres hormon-reseptorkomplekset til cellekjernen. Vitamin D og tyreoidhormonene diffunderer fra cytosol og inn i kjernen, der de bindes til reseptorer.

De intracellulære reseptorene hører til samme reseptorfamilie og har stor strukturlikhet. Når hormonene binder seg til reseptorene endres deres form, og de bindes til bestemte segmenter av DNA. Dette regulerer dannelsen av mRNA, og dermed proteinsyntesen.

Reseptormolekylene deles inn i tre funksjonelle områder

- ∞ Det første området er det C-terminale hormonbindende området.
- ∞ Det midtre området av reseptoren er det DNA-bindende området.
Dette er spesifikt for et bestemt utvalg av gener.
- ∞ Det N-terminale transkripsjonsaktiverende området av reseptoren
deltar i aktiveringen av RNA-polymerase og gentranskripsjon.

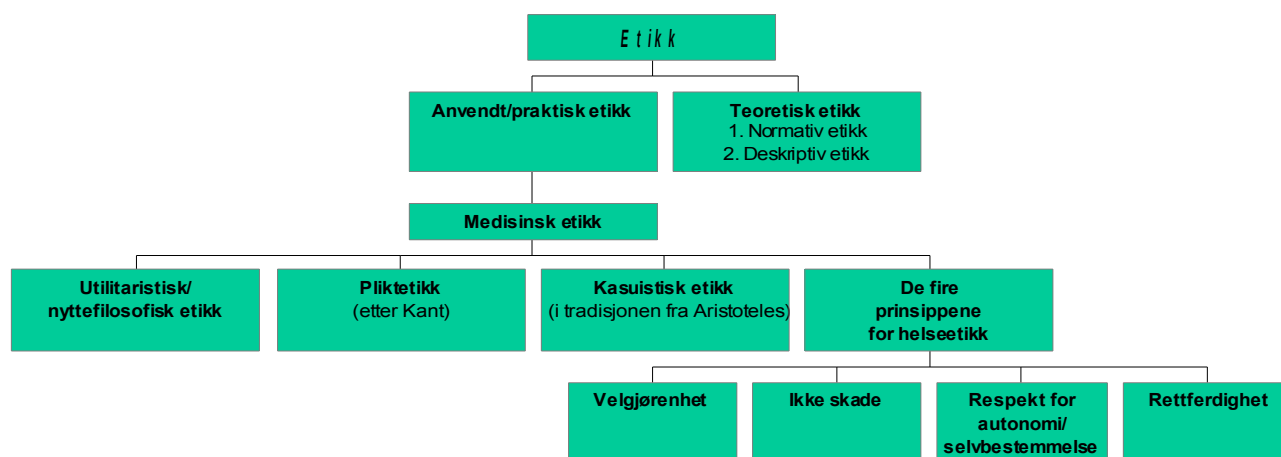
De cytosoliske reseptorene er i sin frie form bundet til proteiner som blokkerer proteinenes virkning. Når et hormon bindes til reseptoren, dissosierer reseptor og det blokkerende proteinet. Hormon-reseptor-komplekset overføres så til cellekjernen og bindes til målgenets DNA. De nukleære reseptorene er i sin frie form bundet til DNA og så lenge de er frie hemmer de gentranskripsjonen. Hormonbinding aktiverer DNA- og proteinsyntesen.

3.2 Skillet mellom teoretisk og anvendt etikk

Kilder: forelesningsnotater medisinske grunnbegreper, <http://folk.uio.no/olavi/etikk/>

Anvendt etikk vil kunne ha en praktisk så vel som en teoretisk målsetting

- å stimulere til diskusjon av moralske problemer, holdninger og normer
- å analysere moralske spørsmål, ulike standpunkter og vurderinger
- å analysere interessekonflikter, normkonflikter og normativ argumentasjon
- å bli fortrolig med allmenne krav til en normativ argumentasjon
- å gi grunnlag for selvstendige og velbegrunnede avgjørelser
- å begrunne moralske vurderinger i lys av ulike etiske teorier
- å formidle erfaringer og refleksjoner som er etisk relevante
- å kunne gi en presis og systematisk oversikt over et etisk problemområde
- å kunne forutse og gjennomtenke etiske utfordringer en vi kunne stå over for
- å oppnå enighet om hvordan vi kan finne svar på konkrete etiske problemer
- å oppnå større grad av moralsk dømmekraft



Medisinsk etikk er et eksempel på anvendt etikk. Andre underkategorier kan være miljøetikk, krigsetikk/militæretikk, mafiaetikk, profesjonsetikk, bioetikk og helseetikk.

Medisinsk etikk bruker tilnærmingsmåter fra teoretisk etikk som verktøy. Det vil si at man benytter normativ etikk (hvordan noe *bør* være) – mer bestemt to komponenter innen denne – a og b.

- a) **Saksrettet etikk** (stikkord: «ta stilling i/til saken», retningslinjer/regler)
- b) **Meta-etikk** (stikkord: «abstrakt analyse av etiske begreper og argumenter», struktur, forutsetning, konsekvenser, begrunnelser)

Verktøykassen består videre av:

- œ pliktetikk (f.eks. Kants etikk)
- œ utilitaristisk/nyttefilosofisk etikk
- œ kasuistisk etikk (i tradisjonen fra Aristoteles)
- œ de fire prinsipper for helseetikk

Det er viktig å ha klart for seg at medisinsk etikk er en form for anvendt etikk – i rent filosofisk forstand.

Man skal altså ikke regne de nedenforstående som en del av den *medisinske etikken*:

- œ legeetiske *regler* (profesjonsetikk)
- œ settet av *juridiske lover* som regulerer legegjerningen (lover kan være umoralske)
- œ sosiologisk/psykologisk/antropologisk/historisk analyse av normene i medisinen (jf deskriptiv etikk)
- œ *religiøse* regler eller oppfatninger
- œ «tradisjonell medisinsk etikk» (f.o.m. Hippokrates)

Kort fortalt dreier anvendt etikk seg om vanskelig valg som må tas på moralske så vel som et samfunnsøkonomisk grunnlag (blant annet) – typiske tema er aktiv dødshjelp og abort. Teoretisk etikk på den annen side er mer generelle formularer på hvordan en for eksempel skal gjøre valg (jf for eksempel utilitarianisme).

Er du fortsatt i tvil, se: <http://ethics.acusd.edu/>

3.3 Fire prinsipper for helseetikk, hva disse innebærer og anvendelse som mulige løsninger i oppgitte situasjoner

Kilder: PBL-komentarside 16, Gillon, R. (1994) «[Medical ethics: four principles plus attention to scope](#),» *British Medical Journal* July 16;309(6948):184-8.

Autonomi, rettferdighet, velgjørenhet og ikke skade er fire prinsipper som er ment å skulle hjelpe leger og andre helsearbeidere til å reflektere over etiske aspekter ved avgjørelser de må ta i sitt virke. Prinsippene er ikke ordnet, og heller ikke rangert. Det ene prinsippet er dermed ikke viktigere enn det andre. Videre kan prinsippene komme i konflikt med hverandre. Prinsippene er ment som en tankemodell, sjekkliste eller strukturerende hjelpemiddel i etiske vanskelig valg i helsevesenet.

Autonomi

Innenfor helsevesenet betyr autonomi at man skal konsultere med pasienten og bli enige med dem før man gjør noe; altså informert samtykke. En annen følge av å respektere folks autonomi er konfidensialitet. Uten et slikt løfte er sannsynligheten for at pasienten forteller alt omkring sin kropp og helse mindre, og man er i dårligere stand til å ivareta pasienten medisinsk sett. Altså fører fortrolighet til at man ivaretar pasientens autonomi, og bedrer sannsynligheten for å gi en god behandling.

Man skal respektere pasienten og ikke lyve om en eventuell sykdom, om da ikke dette er et tydelig ønske fra pasienten selv. Respekt for autonomi innebærer også at man kommer tidsnok til avtaler/konsultasjoner.

For å utøve respekt for autonomi er kommunikasjon viktig. God kommunikasjon innebærer å lytte (og ikke bare med ørene), så vel som å fortelle (og ikke bare med ord) og er ofte nødvendig for at pasienter skal få adekvat informasjon om en eventuell behandling, slik at de kan gjøre et valg om hvorvidt de ønsker denne behandlingen. God kommunikasjon er også nødvendig for å finne ut om pasienter ønsker mye eller lite informasjon.

Velgjørenhet og å ikke skade

Når man forsøker å hjelpe andre, setter man seg nødvendigvis i en posisjon hvor man kan risikere å skade dem. Derfor er det viktig å ha klart for seg at man yter mer velgjørenhet enn skade. En måte å sørge for velgjørenhet er å gjennomgå en grundig utdanning slik at man har de beste forutsetninger for å kunne behandle. Dessuten må man kontinuerlig holde seg oppdatert. Et viktig aspekt knyttet til dette prinsippet er medisinsk forskning. Dette er man avhengig av for å kunne gjøre sannsynlighetsberegninger og vurdere prognose. Dessuten må man kunne definere hvem som vil nyte godt av og hvem som vil ta skade av en foreslått behandling.

Rettferdighet

Dette betyr kort fortalt at man skal rettferdig bedømme påstander og krav satt opp mot hverandre. Innenfor helse kan man godt dele inn i tre undergrupper: rettferdig fordeling av knappe ressurser, respekt for folks rettigheter og respekt for juridiske aspekter.

3.4 Forklare pliktetikk, nytteetikk (utilitarianisme) og kasuistikk etikk

Kilder: <http://ethics.acusd.edu/>, <http://www.tidsskriftet.no/lts-pdf/pdf2003/2897-8.pdf>, <http://program.forskningsradet.no/elsa/om/planutvalgetsrapport.html?kapittel=04E>, <http://www.politi.no/publikasjoner/etikk.pdf>

Nytteetikk/utilitarianisme

Nytteetikken, forstått som en teleologisk teori (fra telos, telos betyr mål/formål), krever at vi sikrer alle berørte individer så stor samlet netto nytte som mulig. En slik teori har to trinn: Først avklarer vi hva som har samfunnsverdi eller nytte, i denne sammenheng helsegevinst. Derneft defineres rettferdig samfunnspraksis som å maksimere dette samfunnsgodet. Rettferdighetsbegrepet bygger altså på et nyttebegrep som ikke selv reflekterer fordelingshensyn.

- œ Moralens oppgave er å gjøre verden til et bedre sted
- œ Moral handler om å produsere gode konsekvenser, ikke om å ha gode intensjoner
- œ Man bør gjøre det som bringer størst gevinst til hele menneskeheten
- œ Personlige interesser må settes til side
- œ Navn:
 - œ Bentham (velbehag)
 - œ Mill (glede)
 - œ Moore (idealer: frihet, kunnskap, rettferdighet og skjønnhet)
 - œ Arrow (preferanser)

Denne tilnærmingen passer godt som begrunnelse for forskning, utvikling og anvendelse av ulike former for bioteknologi, fordi den felles nytte er den samfunnsmessige begrunnelsen for dette arbeidet.

Pliktetikk

Pliktetikk (deontologisk teori, fra *de on* – det som bør være) finnes i mange varianter. Sentralt for helsetiltak er at ett av de to trinnene i nytteetikken avvises. Enten kan man hevde at det som har samfunnsverdi må reflektere rettferdighetsbetraktninger, eller at rettferdighet ikke bare krever maksimering av dette samfunnsgodet, men at vi også må ta andre hensyn.

Pliktetikk vektlegger i mindre grad konsekvensene, og peker på noen grunnleggende påbud som sentralt for moralen. For Kant er grunnprinsippet at en god handling er den som vi vil skal kunne gjelde som lov for alle mennesker, og at vi aldri skal behandle andre mennesker som rene midler for våre egne formål. Disse prinsippene er nært knyttet til grunntanker i kristen etikk og den allmenne humanistiske arv, og innebærer at menneskets liv har en overindividuell verdi. Livet har verdi uavhengig av hvordan det enkelte menneske opplever sin livssituasjon, og uavhengig av grad av normalitet eller funksjonsfriskhet.

I tillegg hevdes det at det heller ikke er riktig å forbruke menneskers liv for å tjene bestemte interesser av ideologisk, politisk, økonomisk eller forskningsmessig art. En variant av pliktetikk framhever særlig vårt ansvar for å bevare handlingsmulighetene for framtidige generasjoner, og kan, sammen med enkelte nytteetiske varianter, betraktes som nedfelt i prinsippet om bærekraftig utvikling og føre var-tenkningen.

Kasuistisk etikk

Begrepet kasuistisk kommer av latin *casus* som betyr fall, tilfelle, sak eller eksempel.

Man tar altså utgangspunkt i det konkrete tilfellet man står overfor og analyserer det med den hensikt å finne allment godtatte forbilledlige eksempler som kan være veiledende for våre handlingsvalg. Verken teorier, prinsipper eller regler blir avgjørende for det rette valg, men den konkrete situasjonsforståelse basert på moralsk innsikt og erfaring.

Kasuistisk fremgangsmåte består av fire trinn

- Situasjonsbeskrivelse
- Forbilledlige eksempler
- Analogiske slutninger
- Løsningsforslag

Kasuistikk er en metode for etisk overveielse som bygger på den aristoteliske dialektikken. Kasuistikk er en etisk argumentasjonsmåte som går fra sak til sak og tar utgangspunkt i *paradigmatiske* (forbilledlige) eksempler. Metoden ble blant annet utviklet av romeren Cicero. Først skal man gi en situasjonsbeskrivelse av den situasjonen man står i der man må handle på et eller annet vis. Da må man komme frem til den handling som synes best, gitt de betingelser som man har i situasjonen.

Situasjonsbeskrivelse

Hvem handler og er berørt, hva består handlingen i, i hvilken kontekst foregår handlingen, hvordan utføres handlingen og eventuelt med hvilke midler, og hvorfor utføres handlingen. Deretter skal man finne de paradigmatiske eller forbilledlige eksemplene. Dette kan være gode eksempler eller eksempler til skrekk og advarsel. Det skal være eksempler som er anerkjent blant flere, gjerne av flere i fagfellesskapet som man skal handle innenfor. Det er ikke eksempler som den enkelte selv bestemmer seg for, det må være en viss enighet eller konsensus om hvilke eksempler som kan tjene som forbilder i situasjonen.

Eksemplene kan være helt klare som gode eller dårlige, eller de kan være i «gråsoner» hvor man tenker at det kan være noen likheter med den foreliggende situasjon, mens det er aspekter ved eksemplet/eksemplene som ikke er anvendbart i møte med det dilemma man står i.

Det neste man gjør er analogiske slutninger som innebærer å se moralsk relevante likheter og forskjeller til de forbilledlige eksemplene. Man deduserer ikke fra et eksempel eller en teori og utleder hva som er rett å gjøre. Man ser derimot etter likheter eller forskjeller og finner analogier mellom de relevante eksemplene og den foreliggende situasjon. Til slutt finner man frem til et løsningsforslag: Hva som antakelig blir den beste løsning ut fra den beslutningsprosessen man har fulgt ved hjelp av kasuistisk fremgangsmåte.

3.7 Oppfatning av helse og sykdom

- beskrive ulike oppfatninger av helse og sykdom, og drøfte hvordan ulike forståelse av disse begrepene kan føre til ulike prioriteringer og ulike arbeidsmåter i helsevesenet.

Essensen i tematikken er dikotomien helse og sykdom, og dens påvirkning av helsestell.



Er fravær av helse sykdom?

Er sykdom et relativt eller et absolutt begrep?

Hvorvidt er sykdom og helse objektive eller subjektive størrelser?

Hvordan er overgangen mellom helse til sykdom, og hva assosieres med denne overgangen?

Dette er spørsmål vi kan stille oss og se på ulike oppfatninger av dette i ulike deler av verden og til ulike tider.

I forelesningsrekken har det vært mye fokus mot helse som subjektiv opplevelse kontra medisinske definisjoner av sykdom. I takt med stadig bedre medisinske teknikker og stadig kan vi stadig oppdage mindre og mindre former for avvik. Folk kan oppleve seg som syke eller friske uavhengig av medisinske definisjoner, og sykdomsdefinisjonene har svulstet ut i de siste årene. En økt mengde av sykdomsdefinisjon som favner om en stadig større del av befolkningen er med på å integrere stadig større deler av befolkningen i helsevesenet. Folk kan få hjelp med sine problemer, men vi kan også snakke om en sykeliggjøring av befolkningen.

I arbeidet med å besvare oppgaven har jeg tatt kraftig utgangspunkt i svar til PBL-oppgave fire, som viste seg å være en velskrevet og utfyllende tekst om emnet.

Har sett på min oppgave i denne forbindelse å uthevet de delene av teksten som spesielt retter seg mot læringsmålet (kursiv).

Helse og sykdom

Helse – en livsfilosofi

Helse og sykdom er helsetjenestens to grunnbegreper. Innholdet i og måten samfunnet tolker og forholder seg til sykdoms- og helsebegrepene har endret seg betydelig gjennom tidene, men det er likevel noen fellestrekk.

I følge den klassiske greske medisin, som Hippokrates representerer, er helse en kroppslig likevektstilstand. Helse er den tilstanden kroppen er i når de elementene kroppen består av, står i et riktig forhold til hverandre. De elementene som primært måtte være i balanse var kroppens fire ulike «væsker»; blod, slim, gul galle og svart galle. I følge den antikke oppfatningen oppstår sykdom som følge av forandringer i kroppens væsker eller på grunn av ubalanse mellom de ulike væskene. Denne sykdomslæren kalles for humoralpatologien.

*Selv om vi i dag ikke snakker om fire elementer og heller ikke om kroppsvæsker, synes **likevekt** og **orden** fremdeles å være en nøkkel til forståelse av hva helse består av. I moderne medisin søker man etter sykdomsprosessen i organer og celler ut fra en erkjennelse av at organer og celler er med å styre en balanse – helse – ved hjelp av hormoner, stoffskifteprodukter, nervestimuli og andre mekanismer.*

Det greske ordet «helse» kommer av euexia som kan oversettes med «å ha gode vaner.» Helse blir dermed en prosess hvor det er viktig å utvikle gode vaner som kan være bra for hele organismen.

Gjennom skiftende formuleringer blir helse forstått som den rette balanse mellom argumentene, mens sykdom er mangel på balanse. Et sunt sjeleliv var i følge Platon betinget i balanse mellom tenkning, vilje og drift.

Forstillingen om helse som likevekt i nyere tid kommer blant annet til uttrykk hos Freud som er opptatt av sinnets helse og sjelelig helse, så vel som den legemlige. Tilsvarende gjøres forestillingen om sykdom som manglende likevekt og som disharmoni seg også gjeldene for legemets lidelser. Både Platon og Freud påpeker at sjelelige forstyrrelser kan ha et legemlig utspring, og at fysiske lidelser kan ha sjelelige årsaker.

Moderne psykiatri taler om den «hele» eller «integreerte» personlighet som et sjelelig helseideal man søker å oppnå.

Helse – en relativ og dynamisk størrelse

Tidlig i forrige århundre hadde man en mer kategorisk tilnærming til helsebegrepet enn det vi har i dag. Befolkningen ble delt inn i to hovedgrupper – syke og friske – og det var legens oppgave å ta seg av de syke.

Utbyggingen av sykeforsikring og syketrygd var basert på at det var de syke som skulle tilgodeses. I takt med den generelle velstandsutviklingen etter den annen verdenskrig, forandret imidlertid oppfatningene seg gradvis. Blant annet ble det klarere at helse var mer nært knyttet til økonomiske og sosiale forhold.

Mens en rekke «klassiske» problemer alltid har vært definert som helseproblemer, kan andre problemer relatert til helse befinne seg i skjæringsfeltet mellom det som kan oppfattes som helsemessige, moralske, sosiale, pedagogiske eller endog juridiske problemer. Helse er med andre ord et relativt begrep. Helsebegrepet har etter hvert også fått en mer dynamisk og differensiert karakter.

En ofte anvendt tilnærming til helsebegrepet er å se helsen som en mengde under stadig endring. Helsen reduseres gjennom at sykdommer, den normale aldringsprosessen eller andre individuelle problemer tapper ut «helsekapital» i varierende grad. Men det er også mulig å øke helsemengden, ved å «fylle på» fra forskjellige faktorer som en vet har positiv innvirkning på helsen.

Målet for helsetjenesten er både å «skru igjen kranen» for de forhold som forringer helsen hos den enkelte, og å øke helsen gjennom å «fylle på» de riktige innsatsfaktorene.

Gjennom funksjonalismen skjedde det er et skifte innen den medisinske vitenskapen fra utelukkende å lokalisere sykdom i den fysiske kroppen til å lokalisere sykdommen i den sosiale kroppen – samfunnskroppen. Den engelske medisineren David Armstrong analyserer konsekvensen av dette skiftet i det medisinske blikk i «The political anatomy of the body» (1983). Denne endringen gikk ut på at forståelsen av patologi i den enkelte organisme ble brukt som analogi i forståelsen av det sosiale sykdomsbildet. Sykdom i den sosiale kroppen ble forstått som latent og bevegelig, derfor kunne den komme til syne på ulike steder til ulike tider. Dette nye sosiale perspektivet på sykdom innebar en styrket interesse for normalbefolkningen og den potensielt syke.

Helse – en minimalistisk og maksimalistisk definisjon

I de senere år har det etablert seg to retninger av teorier om medisinske konseptuelle struktur. De reduksjonistiske teoriene tar utgangspunkt i sykdomsbegrepet, definert som avvik i kroppslig eller mentale funksjoner, mens de holistiske teoriene forsøker å etablere et positivt definert helsebegrep. De reduksjonistiske teoriene ønsker å være essensialistiske, deskriptive og objektive, mens de holistiske påberoper seg å være nominalistiske, normative og subjektive.

En minimalistisk definisjon av helse er «fravær av sykdom.» Verdens helseorganisasjon (WHO) har valgt en maksimalistisk helsedefinisjon som sier at helse er en tilstand av fullstendig fysisk, mentalt og sosialt velvære (eller velferd) og ikke bare fravær av sykdom eller svekkelse. Den minimal-

isitiske definisjonen tar utgangspunkt i sykdomsbegrepet og har i så måte en reduksjonistisk tilnærming, mens i den maksimalistiske definisjonen legges helse til grunn og representerer dermed en mer holistisk tilnærming.

Helse og sykdomsbegrepet står i et forhold til hverandre. Sammenhengen mellom disse begrepene er viktig fordi manifest sykdom, mistanke om sykdom eller opplevelsen av å ikke føle seg frisk gjør at folk oppsøker helsetjenesten. Helsetjenesten oppsøkes også pga skade, lyte, funksjonshemming eller alder. Det er lite rimelig å regne disse tilstandene som sykdom, selv om de kan medføre redusert helse og økt sykkelighet.

Meget høy alder kan f.eks. være et tegn på god helse, men også være en direkte årsak til skrøpeligheit og redusert motstandskraft. Et annet eksempel er omfattende funksjonshemninger som kan innebære dårligere helse enn hos funksjonsfriske. Likevel er det selvsagt ikke slik at funksjonshemmede aldri er friske. Det er altså en asymmetri mellom begrepene helse og sykdom som kan ha praktisk betydning.

Mens en ofte kan diagnostisere sykdom, oppdage blødninger og brudd eller annen form for sykdom eller skade, kan en ikke direkte erfare eller diagnostisere det vi kaller for god helse.

Uansett hvilket helsebegrep man har eller velger, vil visse sykdommer alltid være sykdommer, f.eks. hjernehinnebetennelse eller ondartede svulster. Det er langt på vei mulig å lage en liste over sykdommer uten at man har noe persist og veldefinert helsebegrep. Til grunn for sykdomsdefinisjoner, må det imidlertid ligge et mer eller mindre subjektivt eller objektivt normalitetsbegrep. Helse derimot lar seg verken diagnostiseres eller fremvises på noenlunde entydig vis.

Mange regner WHO's definisjon av helse som altfor ambisiøs til å gi et godt bilde på hva god helse innebærer, og har forkastet den. Mange er f.eks. fornøyd med helsen opp gjennom livet, til tross for at de har gått gjennom både alvorlige og plagsomme lidelser. Resultatet fra helseundersøkelser i mange land har dessuten vist at en stor andel av befolkningen har vært kronisk syke, uten å være misfornøyd med helsen. Resultatet av den norske helseundersøkelsen i 1985 viste blant annet at størstedelen av de som oppga å ha en sykdom/diagnose, likevel var fornøyd med egen helse.

Et godt liv er således ikke nødvendigvis det samme som god helse i betydningen lite sykdom. Det er mulig å leve et rikt liv med en funksjonshemming eller en alvorlig sykdom. Det er også mulig å gå gjennom livet uten å være syk en dag, men med følelse av å ikke ha utrettet eller oppnådd noe. Et godt liv er heller ikke nødvendigvis et langt liv. Spenningsforholdet mellom objektive og subjektive mål for helse er vanskelig å forklare.

Helse og sykdom er to begreper som står i et nært forhold til hverandre. De er ikke alltid like enkle å differensiere. Dette er allikevel nødvendig siden sykdom blant annet gir adgang til helsevesenet, mens helsefremmende tiltak ikke nødvendigvis er en oppgave for helsevesenet.

Sykkelighet

Generelt har det skjedd en utvidelse av sykdomsbegrepet i løpet av de siste 50 årene. Samtidig har antall leger i Norge blitt ca. femdoblet, legemiddelforbruket har økt kraftig, og helseutgiftene er blitt mangedoblet. Folk går mer til lege og ønsker mer behandling. I løpet av de siste 20 årene har psykiske lidelser og belastningslidelser blitt en viktig årsak til ytelser fra trygden. Subjektivt opplevd sykdom kan ha økt fordi toleransegrensen er senket.

I de store helseundersøkelsene fra Glostrup i Danmark heter det at «folk har det bedre, men tar det dårligere.» Andre årsaker til at sykdomstilfeller har økt i befolkningen, er at det stadig blir definert som syke og at overlever med kronisk sykdom. Helsevesenet har dessuten blitt flinkere til å finne skjult sykdom. Særlig innenfor hjerte-karsykdommer har legemiddelindustrien lagt ned store ressurser for å utvikle medikamenter for risikointervensjon. I økende grad skjer dette også på andre områder som osteoporose og ved type 2-diabetes. Gruppene som defineres som «pasienter» omfatter ikke bare aktuelt syke, men også potensielt syke.

Målt med gjennomsnittlig levealder er helsetilstanden i den norske befolkningen svært god. Likevel er forbruket av helsetjenester høyere enn noen gang, også i den friske del av befolkningen. Forklaringene, som blir påpekt av mange, er at dagens velferdssamfunn er i ferd med å bli medikalisert.

I vårt moderne samfunn er det et stadig press mot utvidelser i randsonen av helsevesenets arena. Dette skyldes dels at krefter utenfor helsevesenet forsøker å skyve problemer som ikke nødvendigvis hører hjemme der, inn i sektoren. Likeledes bidrar medisinske og paramedisinske profesjoner til å sykdomsforklare og individualisere flere og flere problemer. Helsevesenet har overtatt ansvaret for, og kontroll over, mange flere tilstander og livsfaser enn før.

Medikalisering – en politisk utfordring

Endringer i sykkelighet og sykdomspanorama, nettverkssvikt, opplevelse av usikkerhet og medisinsens søkelys på risiko for fremtidig sykdom virker inn på befolkningens oppfatninger om helse og sykdom. Den samlede effekten av risikofokusering og sviktende sosiale nettverk synes å være den sentrale drivkraften bak innlemmelsen av nye livsområder i den medisinske sfæren.

Denne medikaliseringen har blitt sett på med kritiske øyne. Det har blitt hevdet at det ikke lengre er fravær av sykdom eller reduksjon av sykkelighet som er det overordnede målet for den forebyggende helsepolitikken. Nå skal alle forhold som kan redusere befolkningens livskvalitet bekjempes. Å gjøre livskvalitet til anliggende for helsepolitikken kan føre oss inn i alvorlige problemer.

For det første er livskvalitet et relativt, subjektivt og vagt begrep som vanskelig kan fungere som grunnlag for et politisk program. Det blir dermed vanskelig å formulere avgrensede etterprøvbare målsettinger. Politikken kan dermed bli ineffektiv og vanskelig å implementere. Samtidig kan vi ledes ut i et etisk uføre ved at det åpnes opp for uakseptabel paternalisme.

I tillegg vil helsetjenestens ansvarsområde bli problematisk å avgrense. En måte å unngå og komme opp i slike dilemma på er å holde fast ved forståelsen av helse som «fravær av sykdom.» Hvorvidt denne er en definisjon befolkning vil si seg enig i og akseptere er en annen sak.

3.8 Paradigmebegrepet

- forklar hva som menes med paradigmer, paradigmeskifter og ulike forståelsessmåter innen medisinen.

Kilder: Fra ting til tekst, Bjørnar Olsen, Universitetsforlaget AS 1997, Medisinens historie, Roberto Margotta, Notabene forlag AS 1996.

Vår oppfatning og forståelse av fenomener er relativt konsistent, og bygger på mer grunnleggende oppfatning av verden. Vi kan møte andre mennesker med et annet syn på tingenes tilstand og andre grunnleggende prinsipper enn våre egne. Våre ulike forståelser vil da kunne bli så ulike at diskusjon vil være umulig. Våre grunnleggende prinsipper er for ulike. Man kan da spørre seg om den ene verdensoppfatningen er mer riktig enn den andre. Man kan hevde at det ikke er slik. Det er ulike måter å se verden på, som belyser ulike aspekter ved den. Denne tankegangen i et vitenskapsteoretisk perspektiv er det som ligger i paradigmateteorien.

Paradigme (*paradigma* gr. Forbilde, mønster):

Et tenkemønster, hvor grunnleggende antagelser legger føringen for alle andre videre slutninger, og gir hvorvidt de er «sanne» eller ikke. De grunnleggende antagelsenes sannhet er det verre å bevise.

Historien kan minne oss på at teoretiske nedringer og nye måter å se verden på ikke nødvendigvis er et resultat av bevisst arbeid og rasjonelle valg. Ofte blir nemlig vitenskapshistorien fremstilt som en jevn vekst i kunnskap, der stadig bedre teorier tas i bruk, og der feil gradvis erstattes av fakta. I henhold til dette synet vet vi stadig mer om verden, fordi de teorier og vitenskapelige arbeidsmåter vi har til rådighet gradvis kommer i overensstemmelse med virkeligheten.

Filosofen som Michel Foucault, Thomas Kuhn og Paul Feyerabend har på ulik vis argumentert mot dette synet på kunnskap og vitenskapelig endring. De hevder at vitenskapshistorien ikke bare preges av jevn vekst, men like mye brudd og brå omveltninger, der det som er erkjent før og etter omveltningen har lite til felles. Slike endringer skyldes ikke først og fremst nye observasjoner, fornuftige resonnementer eller eksperimenter. De er heller resultat av sosiale og psykologiske mekanismer, tilfeldigheter og maktutøvelse.

I sin bok *Against Method* (1978) hevder Feyerabend at vitenskapelige fremskritt i liten grad skyldes nye data eller oppdagelser. Tvert imot vil de vitenskapelige normene styre styre forskningen mot å legitimere eksisterende teorier i stedet for å bidra til nytenkning og forandring. I følge Feyerabend viser vitenskapshistorien at teoriutvikling og fremskritt har skjedd som resultat av metodisk ulydighet, ignorering av data, retorikk og ren manipulasjon. Hans mest kjente eksempel er Galileis (1564-1642) angrep på det aristoteliske og geosentriske verdensbilde, og hans forsvar og argumentasjon for det heliosentriske verdensbilde.

I en detaljert argumentasjon viser Feyerabend hvordan den geosentriske teorien faktisk var bedre i overensstemmelse med eksisterende standard for god vitenskap. For å vinne frem brukte Galilei en lang rekke tvilsomme påstander, retorikk og ad hoc-teorier (teorier med mål for øye å forsvare andre teorier). Han fant på egne metoder for å legitimere sine egne teorier.

Hovedtesen i Thomas Kuhns arbeid, *The structure of scientific revolutions* (1962), er at vitenskap er en spenningsfylt prosess der rolige perioder med stadig opphoping av kunnskap, avløses av kriser som kan føre til vitenskapelig omveltninger. I følge Kuhn består vitenskapelig utvikling av flere faser. En vitenskapsrein oppstår ved at et avgrenset problemområde blir gjenstand for mer inngående og vitenskapelige studier.

I den første fasen, preparadigmefasen, konkurrerer forskjellige læreretninger. Det er liten grad av spesialisering, relativt ustrukturert datainnsamling, og stor åpenhet i fagspørsmål med åpen kommunikasjon og debatt mellom de ulike skolene. Denne innledningen avløses av en modningsfase, hvor en av skolene vinner frem, og utkonkurrerer de andre. Denne skolens lære og arbeidsmåter blir modell for hva som er legitimt av metoder og problemer, og faget får en ny og fastere definisjon. Det blir viktig å trekke opp grenser mot andre fagområder, og kommunikasjonen snevrer inn til fagelig fora.

Denne modningsprosessen kulminerer i det Kuhn kaller den normalvitenskapelige fase. Her er det vitenskapelige samfunn i en tilstand av enighet om grunnleggende prinsipper og mål for forskningen. Et vitenskapelig paradigme har utviklet seg, og paradigmat definerer den eneste fornuftige måten å drive forskning på.

De teoretiske premissene for forskning blir i liten grad diskutert, man vet intuitivt hva som er riktig. Det er utbredt enighet om hva som er et relevant vitenskapelig bidrag, og hva som regnes svar på et spørsmål, hva som er et godt argument og god kritikk er. Forskning består i å arbeide etter allment kjente metoder og innenfor vedtatte rammer. Man sammenfører kjente elementer til et forventet bilde. Det er liten grad av nyskaping.

Forskeren sosialiseres inn i paradigme på samme måte som barn lærer normer i et samfunn. Spørsmål ved de grunnleggende normene kan lede til utstøtelse fra det gode vitenskapelige samfunn, og dette kan vitenskapshistorien fremvise mange eksempler på.

En tid med normalvitenskap avløses før eller senere av en krisefase. Denne kommer fordi det opphopes flere og flere problemer som ikke kan løses innenfor det rådende paradigmat. Eksempler på dette er observasjoner som tydet på at solen ikke jorden var verdens sentrum i forbindelse med utvikling av bedre stjernekikkerter, og store epidemier som opp gjennom tiden har undergravet den daværende legevitenenskapen.

De store pestene i middelalderen undergravde tilliten til den katolske kirkens helbredelse av sykdom, og var en av flere faktorer som førte til reformasjonen. Krisefasen preges av nyfortolkning av gamle data, skeptisisme, teoretisk nytenking og fri spekulasjon. Det skjer ofte en gjennomgripende drøfting av fagets mål og vesen, og den filosofiske grunndebatten blusser opp.

Krisen leder enten til at det gamle paradigmat overlever, kanskje etter litt småjusteringer, eller til en vitenskapelig revolusjon, hvor et nytt paradigme overtar. I stedet for en jevn opphoping av kunnskap, innebærer dette et klart brudd med forskningens kontinuitet. Det nye paradigmat gir et helt nytt syn på forskningsfeltet.

Et sentralt og omdiskutert poeng hos Kuhn er de ulike paradigmenes inkommensurabilitet, dvs. de er så forskjellige at de ikke kan sammenliknes eller måles med samme faglige standarder. Det nye paradigmat vil kunne svare på problemer som det gamle ikke kunne svare på, men samtidig gir det kanskje ikke svar på problemer som var enkle å løse innenfor det gamle paradigmat.

Selv om nytt paradigme kan underbygges med empiri og logisk bevisførsel er selve valget i bunn og grunn subjektivt – nærmest en troshandling. Det er viktig å merke seg at Kuhns modell er basert på analyse av naturvitenskapen og den kan ikke automatisk overføres på situasjonen i samfunns- og humanvitenskapen. Likevel er det flere besnærende likheter mellom det bildet Kuhn tegner og utviklingen også av samfunns- og humanvitenskapen.

Medisinen som fag, var i tidligere tider humanistisk, men er i dag i stor grad fundert på naturvitenskap, med biologi og molekylærbiologi som grunnsteiner for vår forståelse. Vi kan bruke paradigmebegrepet for å analysere omveltninger og utvikling også innenfor medisinen.

Det er her viktig å merke seg at paradigmeskifter først og fremst bør brukes om store omveltninger. Her vil vi ta for oss noen store omveltninger i medisinen historie og se de i lys av paradigmebegrepet.

Den store romerske legen Galenos (født rundt år 300 e.Kr), sammenfattet og systematiserte all den medisinske kunnskap som var tilgjengelig på hans tid. Galenos var i stor grad inspirert av Hippokrates.

Galenos mente at enhver endring i kroppens funksjoner var forårsaket av en eller annen skade og at enhver skade førte til endring. Galenos arbeider, både hans viktige oppdagelser og hans feilslutninger ble stående uendret i over tusen år. Vi kan omtale hans lære som et paradigme som definerte den medisinske tenkingen i lang tid.

Andreas Vesalius (1514-63) kasserte Galenos doktriner i sitt monumentalverk *De humani corporis fabrica libri septem* (Sju bøker om den menneskelige kropps struktur). Bøkene forårsaket stor oppstandelse, de fleste lærerne på hans universitet var galenister, og tok parti i mot ham. Vesalius viste på hvilke områder den tidligere læren hadde tatt feil. Frosset ut av sine kollegaer og truet av kirken, samlet han alt sitt upubliserte materiale og brente det. En lysende vitenskapelig karriere var slutt.

Det gikk ikke lang tid før andre lærere begynte å forstå verdien av Vesalius arbeid. Avsløringene av Galenos feil var et stort sjokk. De verste feilene var relatert til leverens anatomi, til gallegangen, overkjevnen og livmoren. Det som opprørte Galenos tilhengere mest var at Vesalius benektet eksistensen av porer i skilleveggen, der blod skulle flyte fra høyre til venstre ventrikel i hjertet.

Vesalius arbeid var selvfølgelig heller ikke feilfritt. Dette forhindrer imidlertid ikke at hans store anatomiske verk har blitt stående som en av de viktigste bøker noen gang utgitt, da den legger grunnlaget for den moderne medisinen.

En annen milepæle-omveltning som kan nevnes er oppdagelsen av mikroorganismer, og forståelsen av mikroorganismer som årsak til sykdom. Den endelige omveltningen på dette punktet kom med skikkelser som Jacob Henle, Rudolf Virchow og som et endelig vendepunkt, Louis Pasteur.

Ønsker også å påpeke sammenhengen mellom den rivende utviklingen i medisinen og den industrielle revolusjon. Den industrielle revolusjon førte med seg urbanisering i stor størrelse, med dårlige bolig- og sanitærforhold. I tillegg førte den også med seg et krav fra arbeidsgiverene om forutsigbar arbeidskraft. Man måtte kunne planlegge arbeidet, og ha oversikt over arbeidsfolket i de nye fabrikkene på en helt annen måte en tidligere.

Dette kravet om forutsigbarhet og struktur var lite forenelig med dårlig helse blant arbeiderne. Dette behovet fra ressurssterke deler av samfunnet var en nøkkelfaktor i den rivende utviklingen i medisinen, med vaksiner og seier over infeksjonene, i det attende og nittende århundre.

Med Feyerabend, heretter kalt ketchup, kan vi her peke på at store omveltninger og utviklinger kommer som følge av sosiale forhold, og med Kuhn kan vi si at det tidligere paradigmet ikke taklet de nye utfordringene, ble undergravet, og at en vitenskapelig revolusjon med et nytt paradigme ble resultatet.

Til slutt er det fristende å be leseren om å tenke igjennom sykdomsførståelse og helsestell i vår egen samtid. Ser vi konturer av store skifter, eller jobbes det bare innenfor veldefinerte rammer, og er det store helseproblemer som den rådende vitenskapen ikke kan svare på?

Hvordan ser vi på den etterhvert store samlingen av alternativ medisin, og nye folkesykdommer som utbredthet og depresjon.

3.10 Hypotese og hypotesetesting i statistikken

Kilde: Ringdal, Kristen (2001), *Enhet og mangfold*. Bergen, Fagbokforlaget.

Problemstillinger/forskningsspørsmål kan formuleres som spørsmål eller hypoteser. Hypoteser er påstander om virkeligheten. En viktig egenskap ved hypoteser er hvor generelle de er. En hovedproblemstilling kan gjerne utformes som en generell hypotese. Fra denne kan en avlede mer avgrensede hypoteser som kan undersøkes mer direkte. Jo mer generell en hypotese er, dess større populasjon gjelder den for, og jo flere typer fenomener kan fanges inn av hypotesen.

Hypotesetesting er deduktiv i formen. Det finnes ulike tester for å avgjøre hvilken hypotese som er mest riktig. Den mest vanlig er kjikvadrattesten – χ . Dersom man har to utvalg (for eksempel menn og kvinner og skal finne forskjeller i timelønn) bruker man ofte t-testen. Man danner to hypoteser; en som er det vi antar blir resultatet, og en nullhypotese som er det motsatte av hva vi tror. Merk at disse er statistiske hypoteser og ikke prosjektets substansielle hypoteser. Man bruker falsifiseringsprinsippet; det er umulig å vise at en hypotese er sann, men man kan vise at den er gal. Dersom man får forkastet nullhypotesen, styrkes troen på den alternative hypotesen. De to hypotesene man har laget må til sammen alltid dekke alle mulige utfall.

Kan også framstilles slik

Hypotese:	Utsagn (påstand) om virkeligheten
Hypotese innen statistikken:	Utsagn om en ukjent parameter i en statistisk modell
Hypotesetesting:	Statistisk metode for å ta stilling til hypoteser på grunnlag av resultater fra et forsøk eller en undersøkelse

3.11 Begrepene 'signifikans' og 'signifikanssannsynlighet'

Ut fra oppgitt signifikanssannsynlighet diskutere resultatene av enkle undersøkelser

Kilder: Ringdal, Kristen (2001): *Enhet og mangfold*. Bergen: Fagbokforlaget. Høgskolen i Agders internettsider (forelesningsnotat)

En nullhypotese er det motsatte av hva en forventer. Hvis en nullhypotese forkastes selv om den i virkeligheten er sann, begås en feil av type I.

Sjansen for denne type feil bestemmes av signifikansnivået, som man selv velger. Vanligvis velger man $\alpha=0,05$ eller 5%. Det betyr at i 5% av utvalget trenger ikke vår konklusjon å være korrekt.

Signifikanssannsynlighet kalles også p-verdi (fra engelsk: probability value).

Signifikanssannsynligheten er sannsynligheten for å få et resultat som er lik eller mer ekstremt enn den observerte verdien dersom nullhypotesen gjelder.

Signifikansnivå (vanlig metode):

- Sammenligner en estimator for den aktuelle testparameteren med en kritisk verdi k
- Fokuserer på testmetoden
Best egnet til å forklare og til å forstå hypotesetesting
- Mest praktisk å ha en kritisk verdi å forholde seg til ved hypotesetest for flere datasett (sml promilletest)

Signifikanssannsynlighet (alternativ metode):

- Basert på signifikanssannsynligheten p (P-verdien)
- Fokuseres på resultatet av forsøket
- Gir sannsynligheten for å få et resultat som er lik eller mer ekstremt enn det vi faktisk har fått
- Innebærer vanligvis mindre regnearbeid (spesielt ved diskrete mod.)

4.1 Konsultasjonskart

Bruk gjerne spørsmål med **Hva – Hvordan**

Åpen modus

Relasjon, eksistensiell, følelser

Beskrivende utsagn

Refleksjon, reformulering, klargjøring

Åpningen – etablere kontakt

Hva er problemet?

- œ Hva består det i?
- œ Hvilket omfang?
- œ Varighet

Konsekvenser av problemet

- œ Fysiske
- œ Psykiske
- œ Sosiale
- œ Økonomiske
- œ Trygdemessige

Pasientens oppfatning og bekymringer

- œ Hva er sykdomsbildet eller idéen?
- œ Bekymringer knyttet til problemet?
- œ Noe du frykter eller er engstelig for?
- œ Kjenner andre med det samme?
 - œ Hvordan gikk det?
- œ Gjort med problemet så langt?

Psyko-sosial kontekst

- œ Fremmende?
- œ Hemmende?
- œ Indifferent på plager og helbred?

Pasientens forventninger

- œ Hva legen skal gjøre?
- œ Prøver?
- œ Undersøkelse?
- œ Råd?
- œ Medisiner?

Kroniske sykdommer eller livsproblemer

- œ Har disse betydning for det aktuelle problemet?

Felles forståelse

Avslutningen

Calgary – Cambridge Guide 1

Samtale med pasienten

Innlede sesjonen

Etablere innledende kontakt

1. Hilser på pasienten og innhenter pasientens navn
2. Introduserer en selv, egen rolle og formålet med konsultasjonen; innhenter forståelse/enighet om nødvendig
3. Viser respekt og interesse, ser til at pasienten er fysisk tilfreds

Identifiserer årsak(ene) til konsultasjonen

4. Identifiserer pasientens problem eller tema som pasienten ønsker å ta opp ved hjelp av passende åpningsspørsmål.
F.eks. «Hvilke problemer gjør at du er her nå?» eller «Hva ønsker du å snakke om i dag?»
5. Lytter oppmerksomt til pasientens åpningsytringer, uten å avbryte eller styre pasientens utsagn
6. Bekrefter listen og søker etter flere problemer.
F.eks. «Så det var hodepine og tretthet – er det noe annet også?»
7. Oppnår enighet om dagens samtaletema, mens både pasientens og legens behov ivaretas

Samle informasjon

Utdype pasientens problemer

8. Oppfordrer pasienten til med egne ord å fortelle om problemet/-ene fra da de først inntraff og frem til nå (klargjør årsaken til dagens besøk)
9. Benytter åpen og lukket spørsmålsteknikk, med godt styrt overgang fra åpen til lukket modus
10. Lytter oppmerksomt, og gir pasienten anledning til å fullføre fremleggelsen uten avbrudd, og etterlater rom for at pasienten skal kunne tenke før svaret, eller å fortsette etter en pause
11. Følger opp pasientens svar både verbalt og ikke-verbalt, ved å være oppfordrende, stille, gjentakende, omformulere eller fortolke
12. Plukker opp verbale og ikke-verbale signaler (kroppsspråk, stemmebruk, ansiktsuttrykk, affekt)
13. Oppklarer pasientens utsagn som er uklare eller må forsterkes
F.eks. «Kan du forklare hva du mener med lett til sinns?»

14. Periodiske oppsummeringer for å klargjøre egen forståelse av hva pasienten har sagt, inviterer pasienten til å korrigere dine tolkninger eller gi utfyllende informasjon.
15. Bruker presise, lett forståelige spørsmål og kommentarer, unngår eller forklarer sjargong
16. Bringer på det rene datoer og rekkefølge av hendelser

Ytterligere ferdigheter for å forstå pasientens perspektiv

17. Avgjør aktivt og utforsker på en passende måte
 - œ pasientens idéer (f.eks. tro på årsaker)
 - œ hva opptar pasienten (f.eks. bekymringer) mht hvert problem
 - œ pasientens forventninger (f.eks. mål, hva pasienten hadde regnet med for hvert problem)
 - œ innvirkning på pasienten, på hvilken måte dette berører pasientens liv
18. Oppfordrer pasienten til å uttrykke følelser

Tilføre struktur

Gjør sammenstillinger åpent

19. Oppsummer ved avslutningen etter hvert samtalepor for å få bekreftelse før den neste utforskes
20. Fortsetter fra en del til neste ved å gi tegn om det, inkludert oppfordring/bakgrunn til neste tema

Følge med på fremdriften i konsultasjonen

21. Strukturér konsultasjonen i logiske sekvenser
22. Følger med på tidsbruken og holder konsultasjonen på rett spor

Bygge opp et lege-pasientforhold

Ved å bruke ikke-verbal oppmerksomhet

23. Viser passende ikke-verbal oppmerksomhet
 - œ øyekontakt, ansiktsuttrykk
 - œ sittestilling, plassering og bevegelse
 - œ lyder, signaler, f.eks. hastighet, volum og tone
24. Dersom legen må lese eller skrive notater, gjør det på en måte som ikke forstyrrer dialogen eller pasientens utlegning
25. Viser passende tiltro og respekt

Fremstille journal (?)

26. Godtar pasientens legitimitet til syn og følelser, er ikke dømmende

- 27. Bruker empati til å formidle forståelse og takknemlighet for pasientens følelser eller situasjon; godtar åpent pasientens syn og følelser
- 28. Gir støtte: uttrykker bekymring, forståelse, villighet til å hjelpe; bekrefter pasientens anstrengelser og rette handlingsmåte; tilbyr et partnerskap
- 29. Går varsomt frem ved pinlige og vanskelige tema og fysisk smerte, inkludert det som er assosiert med fysisk eksaminasjon

Involverer pasienten

- 30. Deler tanker med pasienten for å oppmuntre til engasjement
F.eks. «Det jeg tenker på nå er...»
- 31. Forklarer bakgrunnen for spørsmål eller deler av fysisk eksaminasjon som kan virke tatt ut av sammenhengen
- 32. Under fysisk eksaminasjon, forklar prosessen, spør om tillatelse

Avslutte konsultasjonen (foreløpig forklaring og planer)

- 33. Gir all foreløpig informasjon på en klar og strukturert måte, unngår eller forklarer sjargong
- 34. Avklarar pasientens forståelse og aksept av forklaringer og planer; sikrer at alle bekymringer er tatt hånd om
- 35. Oppfordrer pasienten til å snakke om ytterligere ting og gir mulighet for å gjøre det
F.eks. «Har du andre spørsmål du vil stille eller andre ting du vil snakke om?»
- 36. Oppsummerer konsultasjonen kort
- 37. Sikrer forståelse med pasienten mht hva skjer videre for pasienten og legen

Calgary – Cambridge Guide 2

Forklaring og planlegging

Gi riktig mengde og type informasjon

Mål:

Gi forståelig og passende informasjon

Vurdere og oppfylle hver enkelt pasients informasjonsbehov

Ikke holde tilbake eller overlesse

1. Oppstart; oppsummerer frem til i dag, avgjør forventninger, setter agenda
2. Stykket opp og sjekket: gir informasjon i overkommelige mengder, sjekker om pasienten forstår, bruker pasientens reaksjon som en rettesnor for fortsettelsen
3. Vurderer pasientens ståsted: spør hva pasienten vet fra før når informasjon gis, finner pasientens ønske for mer informasjon
4. Spør pasienten hvilken annen informasjon den ønsker, f.eks. årsak til sykdom, prognose
5. Gir forklaring på riktig rid: unngår å gi rpd, informasjon eller forsikringer for tidlig

Bidra til riktig erindring og forståelse

Mål:

Gjøre det lettere for pasienten å huske og forstå informasjon

6. Organiserer forklaringene: deler opp i avklarte bolker, utvikler en logisk rekkefølge
7. Bruker klare kategorier og oppfordringer
F.eks. «Det er tre viktige ting jeg vil snakke om. Først...» og «Vel, skal vi gå videre til...»
8. Bruker repetisjon og oppsummering til å forsterke informasjon
9. Bruker presist og lett forståelig språk, unngår eller forklarer sjargong
10. Bruker visuelle metoder til å formidle informasjon: diagram, modeller, skrevet informasjon og instruksjon
11. Kontrollerer pasientens forståelse av mottatt informasjon (eller avtalte planer): f.eks. ved å spørre pasienten om å gjenta med egne ord; tydeliggjør etter behov

Oppnå felles forståelse: tar hensyn til pasientens perspektiv*Mål:**Gi forklaringer og planer som forholder seg til pasientens perspektiv**Forstå pasientens tanker og følelser knyttet til mottatt informasjon**Oppmuntre til interaksjon fremfor enveiskommunikasjon*

- 12.Knytter forklaringer til rammen rundt pasientens sykdom: til tidligere idéer, bekymringer og forventninger
- 13.Gir mulighet og oppmuntrer pasienten til å delta: stille spørsmål, søke oppklaring eller uttrykke tvil; respons etter behov
- 14.Ta tak i verbale og ikke-verbale signaler, f.eks. pasientens behov for å komme med informasjon eller stille spørsmål, for mye informasjon, ubehag
- 15.Finn ut av pasientens tro, reaksjoner og følelser mht mottatt informasjon, uttrykk som er brukt; bekrefter og tar tak i etter behov

Planlegging: felles avgjørelser*Mål:**Gi pasient forståelse for prosessen med å fatte en avgjørelse**Involvere pasienten i det å fatte avgjørelser på det nivået de selv ønsker**Øke pasientens forpliktelse til planene som legges*

- 16.Del egen tenkning i den grad som passer pasienten: idéer, tankeprosess, dilemma
- 17.Finn ut av håndterbare muligheter med pasienten; forholdet mellom balanse eller egne ønsker
- 18.La pasienten ta del i avgjørelsene; kom med forslag fremfor diktat, gir forståelse for hvilken grad av involvering pasienten ønsker.
- 19.Oppmuntre pasienten til å bidra med sine tanker; idéer, forslag og preferanser
- 20.Etablerer en felles plan som er akseptabel
- 21.Dersom pasienten godtar planen, undersøker om alle bekymringer er tatt opp

Avslutning**Planlegging fremover**

- 22.Enighet med pasienten om videre fremdrift for lege og pasient
- 23.Sikkerhetsnett, forklarer mulge uventede resultat, hva som skal gjøres hvis planen ikke virker, når og hvordan søke hjelp

Passe på riktig måte å runde av på

- 24.Oppsummerer kort konsultasjonen og klargjør behandlingsplan
- 25.Siste sjekk at pasienten er enig og føler seg komfortabel med planen og spør om justering er nødvendig, spørsmål eller om alle bekymringer er tatt opp

4.3 Holdninger og forventninger definerer legerollen

Fra PBL-oppgave 31, den siste i termin 1A.

Kommentaren gir noen aspekter rundt det å reflektere over legerollen. Det er viktig å huske at det ikke er endelige svar, men at det ofte er situasjons- eller miljøbetingede svar.

En forståelse av hva som ligger i begrepene autonomi, verdier, normer og prioriteringer vil gjøre det lettere å reflektere over. De mest viktige momentene er uthevet i kursiv.

Legens og pasientens autonomi

Legene har tradisjonelt spilt en faderlig og kontrollerende omsorgsrolle i forhold til sine pasienter. I kraft av sin faglige kompetanse og erfaring har de påtatt seg ansvaret for å bestemme pasients diagnose, avgjøre hvilke testmetoder som skal verifisere de kliniske antagelsene, anslå prognosen og på den bakgrunn initiere den kurative eller palliative behandling som best ivaretar pasientens helsetilstand. Legen har informert pasienten i større eller mindre grad om de aktuelle forhold, men har uansett forventet at pasienten bifaller hans medisinske beslutninger.

Pasienten har nærmest kunne spille en helt passiv rolle, da legen har fungert som pasientens beskytter ved at han både artikulerer og implementerer det som er til pasients beste. Verdigrunnlaget for de medisinske beslutningene har blitt oppfattet som objektive og sammenfallende for legen og pasienten, og har dermed ikke skapt diskusjon.

Den paternalistiske lege-pasientinteraksjonen har vært gjenstand for kraftig kritikk de senere år. For det første har det blitt reist tvil om hvilken rett legen har til å ta medisinske beslutninger på pasientens vegne. Umyndiggjøring av pasienten, ved å la legen bestemme hva som er det beste for pasienten uten å spørre eller høre etter hva hun eller han har å si, oppfattes som moralsk uakseptable da det bryter med dagens ufravikelig krav om menneskelig verdighet. Menneskelig verdighet er nært knyttet opp mot to sentrale begreper; autonomi og integritet.

Pasientens integritet er i varetatt i den grad hun eller han ikke utsettes for verken fysisk eller psykisk krenkelse i noen form. Å utsette pasienten for undersøkelser, kirurgiske inngrep eller annen behandling mot deres vilje, eller uten å innhente pasientens samtykke, vil være en integritetskrengelse.

Pasientautonomi er en moralsk begrunnet selvbestemmelse som springer ut av autonomiprinsippet som sier at «Den som berøres av en beslutning og må leve med konsekvensene av den, bør også være med og ta beslutningen.»

Siden det er pasientens liv som affiseres av den aktuelle undersøkelsen eller behandlingen, er det også hun eller han som har den endelige bestemmelsesrett i medisinske beslutninger som angår vedkommende.

Et annen innvending mot paternalismen er implikasjonen av legen som moralsk agent. Medisinske avgjørelser består både av faglige og verdimessige valg. Legen er som regel den som er best egnet til å foreta en faglige bedømmelse, men det gjør ham ikke nødvendigvis best skikket til å vurdere de moralske aspektene. Den allmenne oppfatning har etterhvert blitt at det er pasienten som primært er den som kan vite om det er verdt å utsette seg for den risiko en undersøkelse eller intervensjon innebærer veid opp mot den helsemessige gevinsten. Hvis pasientenes individuelle verdistandard skal være retningsgivende i den medisinske beslutningsprosessen blir pasienten stående i den sterkeste posisjonen til å foreta de verdimessige vurderingene.

Den etiske indikasjonen for pasientautonomi er i stor grad betinget i den generelle samfunnsutviklingen. Vi har de senere år opplevd en markant økning i befolkningens kunnskapsnivå, slik at pasienter generelt har blitt kompetente til å være med på å ta medisinske beslutninger som angår deres egen helse. Den brede og hyppige omtalen av helse spørsmål i massemedia har bedratt til å

forsterke bevisstheten rundt medisinske problemstillinger. Styrket kjøpekraft har gjort at pasienter kan virkeliggjøre en del av sine helseprioriteringer. Pasienter har etterhvert også tilegnet seg retten som beslutningstaker i etisk vanskelige medisinske spørsmål, som for eksempel selvbestemt abort.

Spørsmålet er ikke om pasientene skal få være med på å bestemme over sin medisinske utredning og behandling, men hvor grensen bør gå for pasientinnflytelse. En stadig økende grad av pasientautonomi på bekostning av legenes autonomi vil kunne forringe legenes faglige og personlige integritet. En utvikling som verken legen eller pasienten er tjent med. Satt på spissen: Det er en dårlig lege som foreskriver antibiotika til pasienter som ikke trenger det. Det er en lettlurt lege som sykemelder friske pasienter. Det er en redd lege som lar seg tvinge ut i unødvendig sykebesøk. Hvem vil gå til en dårlig, lettlurt reddhare av en lege?

Endring av rammebetingelser

Den økende graden av politisering og «økonomisering» av helsevesenet på den ene siden og økning i pasientautonomien og pasientkravene på den andre siden, har ført til at *legene har kommet i en meget vanskelig posisjon som beslutningstakere når de står overfor medisinske valg. De blir stående i skuddlinjen mellom myndighetenes stadige nye lover, regler og økonomiske innstramninger og pasientenes økende krav og trusler.* Legene er de som i siste instans skal effektivere myndighetenes vedtekter, samtidig som de skal ivareta pasientens interesser; to avveiningsforhold som ikke nødvendigvis lar seg forene. Fra primært å treffe medisinske beslutninger ut fra faglige kriterier, er legene stilt overfor en meget kompleks beslutningskontekst hvor politiske, økonomiske og juridiske premisser skal veies mot, og vil måtte redusere betydningen av, medisinske premisser. Hvordan denne dreiningen vil sette sitt preg på legenes yrkesøvelse er i liten grad belyst.

Verdier og normer

Verdigrunnlag

I organisasjoner og institusjoner som helsevesenet, jobber man under et sett av «spilleregler» som utvikles i en organisasjon når medlemmene samhandler med hverandre og med omgivelsene. Disse utgjør organisasjons- eller institusjonskulturen. De kjerneelementene som er mest brukt i beskrivelsen av organisasjonskulturens innhold er **normer** og **verdier**.

Verdier

Verdier er det gode, det onde, det vakre, det stygge eller det opphøyde ved noe. Som regel er verdi relatert til en eller annen form for handling som kan sies å være en betegnelse for noe som positiv eller negativt styrer eller bør styre bevisste og ansvarlige personers streben. Man kan si at noe har en verdi eller at det er en verdi. Man skiller tradisjonelt mellom noe som har en verdi i seg selv og noe som har en verdi relativt til noe annet. Helse er en verdi i seg selv, mens legevirksomhet primært har verdi relativt til at den ivaretar og fremmer helse som verdi.

En mer generell og praktisk anvendbar definisjon på verdier er «en bred tendens til å foretrekke visse tilstander fremfor andre.» Verdier kan betraktes som forholdsvis **stabile** og følelsesmessige baserte **oppfatninger** om hva som **verdsettes**, foretrekkes og settes pris på i en gruppe, dvs. hva som etterstrebes (Henning Bang, 1998).

Verdier er en del av de «**mentale programmer**» som mennesker bruker for å orientere seg i omgivelsene. Man kan skille mellom tre nivåer av «mental programmering;»

- ☞ det **universelle** nivå som er delt av andre
- ☞ det **kollektive** nivå deles av noen andre, nemlig de som tilhører samme gruppe eller kategori som en selv
- ☞ det **individuelle** som er helt unikt for individet.

Verdier kan videre deles opp i «**forfektede**» verdier (espoused theories) og «**levde**» verdier eller bruksteorier (theories-in-use) (Argyris & Schön, 1978). De forfektede verdiene (eller uttalte) er de verdiene man sier man tror på, og som man er seg bevisst. Disse kommer til uttrykk i formulerte målsettinger eller visjoner.

Typiske eksempler på uttalte verdier i helsevesenet er

- ☞ «pasienten i sentrum»
- ☞ «enhver pasient har krav på omsorg og respekt»
- ☞ «pasientautonomi»
- ☞ «effektivitet»
- ☞ «sikkerhet» etc.

De levde verdiene eller bruksteorien, er de verdiene som virkelig ligger til grunn for ens handlinger, og som ofte ikke er bevisst for den enkelte. De levde verdiene kan komme til uttrykk gjennom belønningssystemer, atferd, seremonier og ritualer.

Eksempler på levde verdier fra helsevesenet vil være

- ☞ «unngå å legge inn pasienter etter klokken 16.00»
- ☞ «få pasientene så fort ut av sykehuset som mulig»
- ☞ «pass på å ha god ryggdekning for det du gjør som helsepersonell»
- ☞ «gjør heller en undersøkelse for mye en for lite»
- ☞ «pasienter med akutte lidelser gir større økonomisk gevinst enn de med kroniske lidelser, de akutte pasientene bør derfor få skal få mer plass og oppmerksomhet enn de med kroniske lidelser.»

Forfekte og levde verdier vil i varierende grad være kongruente. I en del tilfeller vil de kunne stå i sterk kontrast til hverandre. Hvis man ønsker å endre en kultur må man gå veien om de verdier som virkelig er tilstede og styrer adferden. De levde verdiene må identifiseres og deretter diskuteres hvor hensiktsmessige de er. Hvis nye verdier skal implementeres, må disse først og fremst komme til syne gjennom nye konkrete handlinger og atferd.

Verdier har flere formål. For det første fungerer verdier som **standarder**. De skal veilede en hvordan en skal forholde seg i en rekke situasjoner; hvilken holdning vi skal ha i visse saker, hvordan vi skal oppføre oss overfor hverandre, hvordan vi skal evaluere og bedømme, og når vi skal belønne og når vi skal straffe.

For det andre fungerer verdisystemer (en hierarkisk ordnet samling av verdier) som planer for **konfliktløsning** og **beslutningsfatning** – de hjelper en til å velge mellom alternativer, løse konflikter og fatte beslutninger når man står i en situasjon som aktiverer flere motstridende verdier.

For det tredje tjener verdier og verdisystemer funksjonen som **motivasjon** – hvis vi oppfører oss i henhold til verdiene, vil vi belønnes med å oppnå den ønskede slutttilstand verdiene beskriver.

I tillegg brukes verdiene for å **oppretholde og øke selvaktelse**, ved for eksempel, å rasjonalisere personlig eller sosialt uakseptable handlinger.

Normer

Når folk kommer sammen over et visst tidsrom, bringer de med seg visse forventinger til hva som er passende og upassende adferd i gruppen. Dette kalles normer. Norm kommer av det latinske ordet *norma* som egentlig betyr vinkel, som er et tømmerredskap for å få rettevinkler på byggverk, men også betyr rettesnor.

Norm er en samlebetegnelse på forskjellige typer av **handlingsregler** og **vurderingsgrunnlag** (Henning Bang, 1998). Felles for alle normer er at de i en eller annen forstand er **handlings-veiledende**. Normer omfatter all adferd som forventes, aksepteres eller støttes av gruppen.

En norm er således en idé som befinner seg i hodene på gruppenes medlemmer, en idé som spesifiserer hva medlemmene eller andre mennesker skal gjøre, bør gjøre eller er forventet å gjøre, og utgjør et bestemt sett av uformelle adferdsregler.

Eksempler på normer er:

- «Du må aldri vise usikkerhet eller gjøre feil»
- «Man skal aldri kritisere andre kolleger i plenum»
- «Overlegen har bestandig siste ord»

En adferdsregel er kun en norm hvis alle avvik i reell adferd fra normen følges opp med en eller annen straff. Normer og adferd er nært knyttet til hverandre, men må ikke blandes. Normer vokser frem gjennom den pågående aktivitet i gruppen, og blir etter hvert til regler for adferden i gruppen. En norm er noe en gruppe ønsker å oppnå før de har begynt å arbeide. I det normen er etablert, virker den tilbake på gruppen.

Er normen nærmest umulig å oppnå for gruppen, vil den sannsynligvis forkastes, og det vil så sannsynligvis etablere seg en lettere oppnåelig norm. Jo oftere og tettere folk i en gruppe samhandler med hverandre, desto likere vil sannsynligvis deres oppfatninger av normene være.

Normene som aksepteres av den enkelte i gruppen vil i midlertidig alltid kunne variere noe fra person til person. Dette faktum gjør at det ofte kan være vanskelig å finne normer som er fullt ut og helt felles delt innen en gruppe. De eller fleste grupper og organisasjoner vil ha avvikere som ikke følger normen, eller som gir en annen tolkning av normen, enn den offisielle. En viktig del av en organisasjonskultur vil nettopp være variasjonen i gruppens normer.

Normer kan deles opp i normer som organisasjons medlemmer er seg bevisst, og normer som de ikke er seg bevisst. Normer er i mange tilfeller knyttet til verdier i den forstand at de konkret foreskriver hvordan en skal handle i bestemte situasjoner for å virkeliggjøre en eller flere verdier.

De fire prinsipper for helseetikk

Autonomi, rettferdighet, velgjørenhet og ikke skade er fire prinsipper som er ment å skulle hjelpe leger og andre helsearbeidere til å reflektere over etiske aspekter ved avgjørelser de må ta i sitt virke. Prinsippene er ikke ordnet, og heller ikke rangert. Det ene prinsippet er dermed ikke viktigere enn det andre. Videre kan prinsippene komme i konflikt med hverandre. *Prinsippene er ment som en tankemodell, sjekkliste eller strukturerende hjelpemiddel i etiske vanskelig valg i helsevesenet.*

<http://bmj.com/cgi/content/full/309/6948/184>

Prioriteringer

Å prioritere betyr å velge mellom ulike formål eller tiltak med hensyn til ressursbruk. Prioriteringer innen helsevesenet betyr at man, fordi det ikke er nok ressurser til å gjøre alt, må velge å gjøre noe fremfor noe annet. I praksis innebærer prioriteringer innen helsevesenet en rasjonering av helsetjenester. Helsevesenet har ikke nok ressurser til å foreta alle de undersøkelser, behandlinger, pleietiltak osv. som etterspørres, og som vil være til nytte for pasienten.

Ordet «prioritering» brukes noen ganger for å betegne en helsepolitisk beslutning eller et politisk vedtak av et prioriteringsprinsipp om å sette et tiltak foran et annet. Andre ganger brukes det samme ordet for å betegne det faktiske resultatet av både prioriteringsbeslutninger og andre beslutninger om ressursbruk (NOU 1987).

Ikke alle beslutninger om ressursbruk i helsetjenesten er prioriteringsbeslutninger. Alle beslutninger om ressursbruk derimot, både de helsepolitiske og de som treffes i den kliniske hverdag, får konsekvenser for utfallet av våre forsøk på å prioritere. *Det er ikke nødvendigvis samsvar mellom prioriteringsbeslutninger og de faktiske prioriteringene. En prioritering vil kunne betegnes som tilsiktet i den grad resultatet stemmer med prioriteringsbeslutningen. En prioritering vil være utilsiktet når resultatet avviker fra beslutningen.*

Norsk helsevesen er preget av tilsiktede og utilsiktede prioriteringer. Utilsiktede prioriteringer opptrer som følge av rene «tilfeldigheter» eller skyldes at veien fra beslutning til faktisk prioritering ofte er vanskelig og ikke sjelden ufremkommelig (NOU 1987).

Å la helsetjenesten få utvikle seg «fritt» – uten bruk av bevisst tilsiktede prioriteringer – er å la helsetjenesten utvikle seg uten at man forsøker å styre den. Det er det ingen som ønsker. Prioriteringsbeslutninger er da uunnværlige virkemidler i styringen av norsk helsetjeneste. Prioriteringer av helsetjenester fått stor oppmerksomhet de to siste tiårene, men det skyldes ikke at prioriteringer er noe nytt.

Rasjonering av medisinske undersøkelser og medisinsk behandling har bestandig funnet sted. Aktualiseringen av prioriteringer i helsevesenet har oppstått som følge av det voksende behovet for helsetjenester konfronteres med knappe ressurser. Gapet mellom hva som er teknisk mulig å gjennomføre og det befolkningen etterspør, og det som man ut fra ressursmessige hensyn har mulighet til å kunne tilby, har etter hvert blitt større og mer synlig. Dette skyldes flere forhold.

For det første har den tekniske utviklingen vært stor i løpet av de siste årene, både når det gjelder nytt utstyr til undersøkelser og behandling, og når det gjelder utvikling av nye medikamenter. Utvikling av nye undersøkelses- og behandlingsmetoder betyr at flere sykdommer kan behandles, og at de kan oppdages tidligere, hvilket i mange tilfeller vil medføre et økt press på helsevesenet.

Et annet aspekt som har innvirkning på prioriteringer i helsevesenet er endringer i befolknings sammensetningen. Den stadig høyere andel av eldre i befolkningen betyr at etterspørselen etter geriatrisk behandling, pleie og omsorg øker. Det er også undersøkelser som viser at den gjennomsnittlige sykkelighet, dvs. forekomsten av sykdom i befolkningen som helhet, øker.

Prioritering innen helsevesenet betyr alltid, dvs. også i dag, at noen av de menneskene som henvender seg til helsevesenet ikke får optimal behandling, eller ikke får behandling med en gang. Konsekvensene blir forskjellige. For noen, f.eks. transplantasjonspasienter, kan det bety at de aldri får den behandling de trenger. I en del av disse tilfellene trenger det ikke være økonomiske begrensninger som er avgjørende, men begrensninger i antall organer.

For andre, f.eks. psykiatriske pasienter eller pleietrengende eldre, kan det bety at de må sitte hjemme uten tilstrekkelig kontakt med hjemmesykepleie eller allmennpraktiserende lege, eller de må gjennomleve en tid med usikkerhet og engstelse fordi det ikke er noen som har tid til å sette seg ned å snakke med dem – det være seg på en sykehusavdeling eller i hjemmet. For andre vil det kunne bety at de må tilbringe lenger tid på venteliste til en bestemt operasjon, eller at de må oppholde seg på gangen på en overbelagt medisinsk avdeling.

4.4 Terapeutiske modaliteter ved behandling av sykelige tilstander

En modalitet er det samme som en måte å gjennomføre en plan – som en fremgangsmåte eller metode. Fra amerikanske filmer kjenner vi igjen uttrykket «M.O.» – *modus operandi* – når Navy SEALs snakker om planen sin før de skal banke «the bad guys.» Så når terapeutisk knyttes til begrepet, skjønner vi at det har med behandling å gjøre.

I november ble det avholdt en klinikkforelesning med en pasient med ryggplager. Der var det bakenforliggende å fokusere på/diskutere avveielser mellom *medisinsk behandling*, *kirurgisk behandling* og *fysikalsk behandling*. Dette er tre eksempler på modaliteter.

Ved å diskutere ulike fremgangsmåter for å vurdere effekt av behandling, får man anledning til å vurdere ulike behandlingsmetoder satt opp mot hverandre.

De tre nevnte modaliteter er prinsipielt ulike tilnærminger til spørsmålet om behandling, og blant de viktigste sådan. Viktige avveielser relatert til valg av terapeutisk modalitet knyttes opp til forventningen om resultat – *ekspektans*.

«Først og fremst, ikke skade» er det viktigste mottoet (*primum non nocere*).

Alternative modaliteter som pasienter kan ha nytte av er f.eks.

- œ diett/livsstilomlegging
- œ tilgang til tekniske hjelpemidler
- œ sosiale støtteordninger
- œ ulike former for psykoterapi
(støttende psykoterapi, adferdsmodifiserende teknikker, analytisk psykoterapi osv).

Man kan godt også trekke inn forskjellige tilnærmingsmetoder, som f.eks.

- œ systemisk vs. lokal behandling
- œ palliativ/symptomatisk/lindrende vs. kurativ/helbredende behandlingssiktemål
- œ konservativ vs. radikal tilnærming

4.5 Begreper som beskriver sykdomsforløp og prognose

Definisjoner

Flere definisjoner finnes av diagnose og sykdomsklassifisering er et prediktivt system

Diagnose

- Navnet på den sykdommen pasienten er angrepet av
- Akkumulert erfaring om forløp og prognose
- Samlebetegnelse på en gruppe pasienter med noenlunde samme sykdomsforløp
- Akkumulert erfaring om forløp og prognose – uten og med behandling

Diagnosen hviler altså på et karakteristisk trekk i sykdomsbildet eller en kombinasjon av flere trekk som utgjør et definatorisk kriterium.

Den settes på bakgrunn av:

- Anamnese (→ symptomer)
- klinisk undersøkelse (→ funn)
- bildeundersøkelser (røntgen, MR, ultralyd,...)
- biokjemiske undersøkelser
- endoskopi (indre undersøkelse)
- klinisk fysiologiske undersøkelser (EKG, spirometri osv)
- patologisk-anatomiske undersøkelser

Epidemiologiske undersøkelser

- hvor mange har sykdommen?
- Hvem blir syk?
- Hva har de syke til felles?

Parametre

∞ Insidens

∞ Antall nye tilfeller pr. tids- og befolkningsenhet

∞ Prevalens

∞ Antall syke pr befolkningsenhet på et gitt tidspunkt

∞ Mortalitet

∞ Antall døde av sykdommen pr tids- og befolkningsenhet

∞ Rate

∞ $\frac{\text{Antall observasjoner}}{\text{befolkningens størrelse}} \times \text{basisenhet (100, dvs. prosent)}$

Sensitivitet og spesifisitet

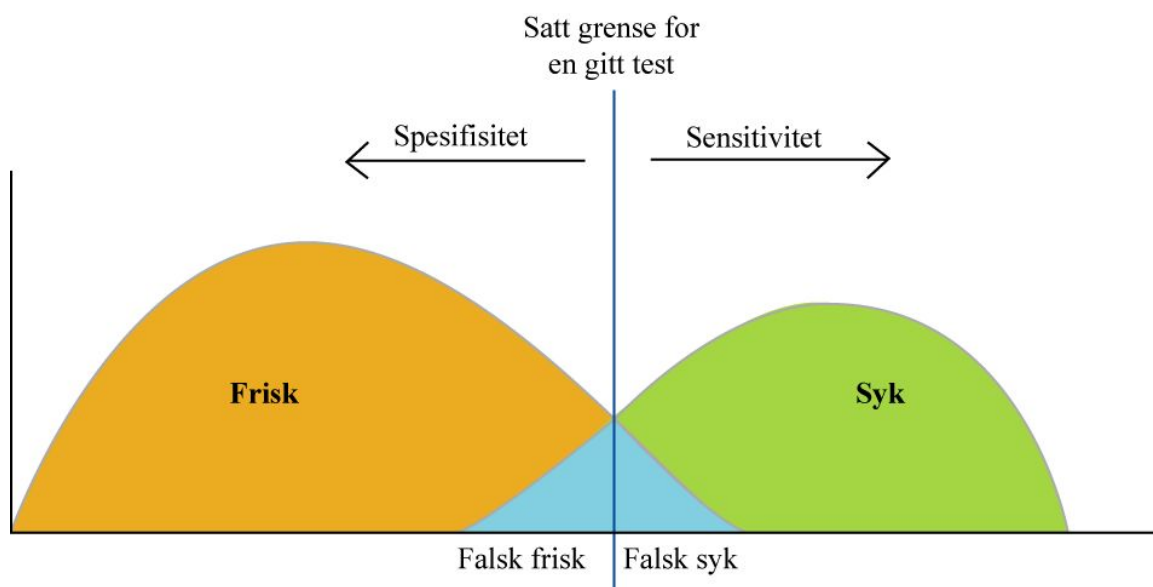
Sensitivitet sier noe om de som er virkelig syke delt på de som testen mente var det

$$\frac{D}{(B+D)}$$

Spesifisitet sier noe om andelen friske delt på alle testen sa var friske

$$\frac{A}{(A+C)}$$

	Frisk	Syk	
Negativ	A	B	A+B
Positiv	C	D	C+D
	A+C	B+D	A+B+C+D



Dersom man øker enten spesifisiteten eller sensitiviteten vil den gå på bekostning av den andre slik at den vil reduseres. I hver enkelt sammenheng må en vurdere hva som er viktigst

Prediksjonsverdi sier noe om hva vi kan forvente å finne med en test som har en bestemt sensitivitets- og spesifisitetsprosent.

Risiko og risikofaktorer

Risiko: Sannsynlighet for at sykdom, skade, død eller annen uønsket omstendighet skal inntreffe.
Risiko beregnes som antall observerte hendelser delt på det antall individer som kunne ha vært rammet (populasjon under risiko)

Risikofaktor: Bakgrunnsvariabel som gjør at beregnet risiko er større om variabelen er til stede enn om den ikke er det

Kunnskap om årsak er nødvendig for effektiv forebygging (=profylakse) av sykdom.

Prognose: Framtidsutsiktene med den gitte sykdommen.

4.6 Diabetes mellitus

Kilder: stoffet er hentet fra Lippincott, Lommelegen og en internettside jeg ikke finner igjen..

Pankreas (bukspyttkjertelen)

Pankreas, en 15 (20-25) cm lang kjertel som ligger nedenfor magesekken, har som hovedoppgave å skille ut fordøyelsessekret (bukspytt) ut i duodenum. Hovedsakelig består bukspyttet av enzymer som bryter ned proteiner, men enzymer som bryter ned fett, stivelse og nukleinsyrer finnes også. Bukspyttet inneholder også stoffer som hjelper til med å nøytralisere det sure mageinnholdet som kommer ut i tarmen.

1% av cellene i pankreas er endokrine (skiller ut hormoner). Disse cellene er samlet i øyer mellom de eksokrine cellene i pankreas. Øyene, kalt Langerhans øyer, er bygd opp av fire ulike celletyper. Hver av disse skiller ut et hormon.

α-celler:	produserer hormonet glukagon
β-celler:	produserer hormonet insulin
δ-celler:	produserer et peptidhormon, somatostatin
F-celler:	produserer hormonet pankreatisk polypeptid, PP

Insulin og glukagon er med på å regulere glukosenivået i blodet

Insulin

β -cellene i de Langerhanske øyene øker sekresjonen av insulin når glukosenivået i blodet stiger. Effektene av insulin på karbohydratmetabolismen er blant annet:

- Minke produksjonen av glukose i leveren ved å hindre glukoneogenesen og nedbrytningen av glykogen.
- Øke glykogensyntesen i leveren og i musklene.
- Øke opptak av glukose i muskelcellene ved å binde seg til reseptorer på overflaten av cellen. Dette fører til flere glukosetransportproteiner i cellemembranen.

I hjernen, nyrene, epitelvev og i lever er opptaket av glukose insulinuavhengig.

I tillegg stimulerer insulin absorpsjon av aminosyrer og proteinsyntese, og syntese av triacylglycerol i fettvev.

Produksjonen og sekresjon av insulin blir altså stimulert av glukose og aminosyrer, og hindret av adrenalin (epinephrine) og somatostatatin.

Glukagon

Når glukosenivået i blodet faller under det normale, øker sekresjonen av glukagon fra α -cellene. Når glukagonet binder seg til reseptorer i cellemembranen, aktiveres et enzym som omdanner ATP til cAMP (syklisk AMP). cAMP aktiverer enzymer i cytoplasma som blant annet fører til:

- ⌘ Nedbrytning av glykogen til glukose i muskel og leverceller. Glukosen vil enten bli frigjort ut i blodet (i levercellene) eller gå rett inn i glykolysen (i muskelcellene) og frigjøre energi.
- ⌘ Stimulere nedbrytning av triacylglycerol til frie fettsyrer i fettvevet.
- ⌘ Stimulere glukoseproduksjon i lever ved at aminosyrer omdannes til glukose via glukoneogenese

Diabetes

Diabetes kjennetegnes ved at glukosenivået i blodet er svært høyt. Når blodet renses i nyrene, blir vanligvis glukosen absorbert tilbake til blodbanen, men når blodsukkeret blir for høyt går glukosen over i urinen (glucosuria) i stedet. Polyuria (økt urinproduksjon) er en konsekvens av at glukosen drar med seg vann.

Hos pasienter med diabetes produserer kroppen lite eller ingen insulin som skilles fra hverandre i type 1 og type 2.

Diabetes mellitus type I (Insulin-avhengig diabetes)

Risikoen for å få type 1 diabetes synes dels å være arvelig betinget. Sykdommen opptrer i alle aldersgrupper, men er vanligst i gruppen under 15 år. Når type 1 diabetes bryter ut hos barn og ungdom opptrer insulinmangelen relativt akutt som fører til at sykdomsbildet ofte er «stormende» med raske og kraftige symptomer. Hos eldre derimot utvikler insulinmangelen seg langsomt med snikende symptomer (noe som også kjennetegner DIA2).

Hvert år får cirka 600 mennesker sykdommen i Norge. I Norge regner vi totalt at 10 til 15.000 mennesker har type 1 diabetes i Norge.

Sykdommen skyldes at β -cellene i pankreas er ødelagt av eget immunapparat. Forsvarscellene oppfatter cellene som fremmede og dreper dem. Sykdommen sies å være autoimmun (antistoff mot egne celler) siden 80% av forsvarecellene har antistoff mot β -cellene. Insulintilførsel er helt nødvendig for at cellene skal ta opp glukose.

Alvorlig insulinmangel fører til at stoffskiftet ikke fungerer normalt. I første omgang stiger blodets innhold av sukker (glukose) kraftig. Når blodsukkeret går over 10 mmol/l skilles også sukker ut i urinen. Dette drar med seg vann og salter og kroppen blir uttørret. Under slike forhold vil fett forbrennes ufullstendig og det samles store mengder syre (ketoner) i blodet (dannet i lever) som vi også finner spor av i urinen. Tap av væske, salter, samt økt mengde syre i kroppen leder til en alvorlig tilstand hvor nedsatt bevissthet, bevisstløshet og eventuelt død (diabetes koma med syreforgiftning) kan forekomme.

Symptomer er:

- ☞ Hyppig vannlating
- ☞ Tørste
- ☞ Vekttap, i form av væsketap og nedbrytning av fettlagre
- ☞ Synsforstyrrelser
- ☞ Nedsatt bevissthet
- ☞ Kløe nedentil (irriterte slimhinner)

Diabetes mellitus type II (Ikke-insulin avhengig diabetes)

Type 2 diabetes forekommer oftest for de over 40. Rundt om 6.000 nye tilfeller blir registrert hvert år. Trolig er det mellom 100.000-110.000 personer med type II diabetes i Norge. Forekomsten er økende noe som settes i forbindelse med økende grad av overvekt og nedsatt fysisk aktivitet i hele befolkningen.

Type 2 diabetes skyldes av en kombinasjon av at insulinet virker for dårlig (insulinresistens) samt at kroppen ikke lager nok insulin. Årsaken til dette er dels arvelige faktorer og dels som følge av en livsstil med mye fet mat og lite mosjon. Mange som får diabetes type II er overvektige.

Symptomene er i tillegg til nedsatt allmenntilstand de samme som for type I. Dårlig insulinvirkning og nedsatt insulinproduksjon fører til at stoffskiftet ikke fungerer normalt. Gradvis stiger blodets innhold av sukker (glukose) og når blodsukkeret går over 10 til 15 mmol/l skilles også sukker ut i urinen. Dette drar med seg vann og salter og kroppen kan bli uttørret. Dersom man går lenge uten at sykdommen erkjennes, vil også kroppsvekten reduseres. Sykdommen kan ofte utvikle seg over lang tid, og det er ikke uvanlig at man har moderat høyt blodsukker i mange år før diagnosen stilles.

Diabetes type II kan ofte reguleres med riktig og sunt kosthold med lite fett og sukker. Etter hvert vil det ofte være nødvendig med medikamenter (metformin; Glucophag) som reduserer glukosenivået i blodet og hemmer glukosesyntesen i leveren. Andre nedsetter oppsugingen av karbohydrater fra tarmen. Det finnes også medikamenter som øker produksjonen av insulin. Etter hvert kan det bli

nødvendig med insulinbehandling (insulininjeksjoner) hvis egenproduksjonen blir for lav, noe som skyldes at virkningen av tablettene svekkes.

Type 2 diabetes er en livslang sykdom. For å hindre en økt risiko for hjerte- og karsykdom er det nødvendig å følge godt med på blodsukker, blodtrykk og blodets innhold av fettstoffer. Røkestopp er absolutt nødvendig.

Insulinbehandling

Hurtigvirkende insulin er «måltidsinsulin» som skal dekke det behov kroppen har i forbindelse med mat. Middels langtidsvirkende insulin er «basalinsulin» som dekker det behov kroppen har utenom måltidene.

Hurtigvirkende insulin:

- ☞ Virker etter 30 min.
- ☞ Max effekt etter 2-3 timer.
- ☞ Effekten opphører etter 5-7 timer.

Middels-/langtidsvirkende insulin:

- ☞ Består av insulin og protein.
- ☞ Løser seg langsomt opp.
- ☞ Effekten varer 12-16 timer.

Plager/skader ved diabetes

Hypoglykemi

Hvis insulinmengden i blodet er for høy i forhold til glukosenivået, og glukosenivået er lavt (mellom 4,5 og 1,5 mmol/l) kan man få hypoglykemi (føling).

Autonome symptomer som følge av økt adrenalinnivå:

- ☞ Hjertebank
- ☞ Kaldsvette
- ☞ Skjelvinger
- ☞ Angst
- ☞ Sultfølelse

Symptomer som følge av svekket glukosetilførsel til hjernen:

- Konsentrasjonsvansker
- Fjernhetsfølelse
- Redusert dømmekraft
- Aggresivitet
- Evt. koma

Alvorlig hypoglykemi kan føre til lammelser, kramper, koma og død. Får man noen av disse symptomene må man få glukosenivået ved å spise litt.

Hyperglykemi/ketoacidose

Ved sult og lav tilførsel av næring til cellene kan fettsyrer brytes ned til acetyl CoA som igjen omdannes til ketoner som acetoacetat, 3-hydroxybutyrate og aceton i leveren. Disse ketonene fraktes rundt om i kroppen hvor de omdannes til acetyl CoA igjen og går inn i Krebs syklus på vanlig måte og danner energi.

Ved diabetes når ikke glukosen inn til cellene, og kroppen reagerer som om glukosenivået var lavt. Lipider og proteiner blir da brutt ned for å skaffe energi og antall ketoner stiger. Når dannelsen er

større enn forbruket, hoper ketonene seg opp i blodet og avgir H^+ -ioner. Blodet blir da surt, og syreforgiftning blir resultatet. Vanligvis fjernes syre ved forbrenning av glukose via CO_2 . Dersom pasienten da ikke blir behandlet med insulin kan pasienten falle i koma og dø.

Senskader

Høyt blodsukker over lang tid kan gi skader på innsiden av blodårene slik at de svekkes. I de små blodårene blir veggene svakere og kan gi blødninger:

∞ *Øynene*: blødninger og lekkasje av fettstoff ut i netthinnen.

Dårlig O_2 -forsyning kan føre til dårlig syn og blindhet.

∞ *Nyrer*: protein lekker ut i urinen, evnen til å rense blodet svekkes.

∞ *Nerver*: Dårlig O_2 -tilførsel kan føre til nedsatt følelse i huden.

Smerter og funksjonsforstyrrelser som ereksjonssvikt og vannlatingsproblemer.

I de store blodårene kan de gi:

∞ Økt åreforkalkning

∞ Dårlig tilførsel av O_2 og blod kan føre til kramper (som angina pectoris) og røykebein.

4.6 Down syndrom

Genetikk og celledeling

Down syndrom skyldes at man har ekstra materiell av kromosom 21 i alle eller noen celler. Den vanligste formen er et helt kromosom nr. 21 ekstra slik at det totale antall kromosomer blir 47 (mot normalt 46). Denne formen kalles trisomi 21, og opptrer i 95% av tilfellene av syndromet.

Non-disjunction (ikke-deling) er en feil i meiosen som er årsaken til trisomi 21. Denne feilen fører til at gameten (kjønnscellen) får to eksemplarer av kromosom 21. Ved befruktning kan dermed zygoten få tre eksemplarer. Det ekstra kromosomet kommer fra mor i over 90% av tilfellene, og fra far i bare 5%. En mulig teori på dette er at i konkurransen mellom sædcellene om å komme først fram til egget, taper ofte den sædcellen med det ekstra kromosomet siden det da også blir tyngre. Dersom man har fått et barn med trisomi 21 er gjentakelsesrisikoen 1%.

To andre sjeldne former er translokasjon (4%) og mosaikk (1%). Ved translokasjon har barnet 46 kromosomer, men en ekstra bit av kromosom 21 (den lengste armen av kromosomet) er festet til et annet kromosom. I 60% av tilfellene hefter det seg på kromosom nr. 14, ellers på nr. 13 eller 15. Translokasjon er arvelig, og i halvparten av tilfellene er en av foreldrene frisk bærer av arveanlegget.

Mosaikk betyr blanding, og barnet har en blanding av celler med 47 kromosomer og celler med 46 kromosomer. Årsaken til dette er en **non-disjunction i en mitose** ikke så lenge etter befruktningen. Skjer dette ved den første celledelingen av zygoten vil monosomicellen dø, og trisomicellen vil dele seg videre og gi trisomi 21 i alle celler. Skjer det derimot senere en gang vil bare noen celler få tre kromosomer. Siden cellene i embryoet på et tidlig tidspunkt blir differensiert vil fordelingen av disse cellene variere fra vev til vev. Mennesker med mosaikk har ofte færre særtrekk og klarer seg noe bedre enn de med trisomi 21. Likevel er det viktig å være klar over at de fleste av oss har mosaikk i en eller annen form. Ingen har kun «friske» og normale celler med korrekt innhold av kromosomer, men hos de fleste gir dette ikke utslag på noen som helst måte.

Symptomer / kjennetegn på trisomi 21

De ytre kjennetegnene kan variere fra individ til individ og med alder. Vanlige trekk er:

- ☞ flatt ansikt med liten nese og nedtrykket neserygg
- ☞ skjeve øyne med epikantus (hudfold over øyet inne ved nesen)
- ☞ lav muskeltonus (hypotoni)
- ☞ hypermobile ledd
- ☞ brede, korte hender
- ☞ kort, krokete lillefinger
- ☞ tverrhåndsfure
- ☞ lavtsittende, lite utviklede ører
- ☞ høyt, smalt ganetak og stor tunge i forhold til munnen
- ☞ kort, flat nakke ofte med rommelig nakkehud hos spedbarn
- ☞ stort mellomrom mellom storetå og den ved siden av

Andre kjennetegn og plager

Alle med Down syndrom er psykisk retardert og motorisk sene – graden varierer.

- œ Språket bli sent utviklet. De lærer ofte ikke å snakke før de er 2-7½ år. Ofte blir «tegn-til-tale» brukt til kommunikasjon.
- œ Omtrent 40% er født med hjertefeil. Ofte er det en defekt vene inn til hjerte som fører til feil i skilleveggen mellom høyre og venstre hjertehalvdel. Dette kan nesten alltid rettes på.
- œ Synet er dårlig pga brytningsfeil, og 80% trenger briller en eller annen gang i livet.
- œ 70-80% får nedsatt hørsel ofte pga infeksjoner i mellomøret. Dårlig hørsel kan ha stor negativ betydning for språkutviklingen.
- œ En del (ca 10%) utvikler epilepsi.
- œ Barneleukemi er hyppigere enn hos andre barn (hos ca 1-2%)
- œ De fleste er plattfot.
- œ Kortvoksthet
- œ Overvekt, ofte pga fysisk passivitet og høyt inntak av kalorier
- œ Tidlig aldring og utvikling av demens, sjelden før 40 års alder. Snitt på levealder er rundt 55 år.
- œ Kvinner med Down syndrom kan få barn. Av disse barna vil omtrent halvparten bli født med Down syndrom. Menn er sterile.

Risiko

Risikoen for å få et barn med Down syndrom øker med morens alder. 20% av graviditeter med barn som har trisomi 21 fullføres, mens de fleste fostre med Down syndrom blir ofte spontanabortert. Dette utgjør ett av 1.000 fødte barn. Hos kvinner ved 40 års alder er risikoen 1% og ved 45 års alder 5%. Det at kroppen muligens sparer på de kromosomavvikende eggene til slutten av befruktningsdyktig alder, har blitt luftet som en mulig årsak til dette. 2/3 av barn med Down syndrom blir født av kvinner under 35 år, men det kan igjen forklares med at flest barn blir født av denne aldersgruppen.

Undersøkelser i svangerskapet

Alle gravide over 37 år får tilbud om fostervannsprøve. En slik prøve kan fastslå med rimelig stor sikkerhet om fosteret har Down syndrom. Alle gravide får tilbud om ultralyd i ca 17. uke. Ved denne undersøkelsen er det mulig å se om fosteret har et spesielt tykt nakkeødem som er vanlig hos barn med Down syndrom. Har fosteret dette ødemet får kvinnen tilbud om fostervannsprøve.

Tilrettelegging og hjelp

Forebygging og oppdaging av tilleggshandikap som hjerte, syn og hørselsskader er viktig for barn med Downs syndrom, og bør derfor gå til regelmessige helsekontroller. En del av behandlingen bør være fysioterapi for å stimulere den motoriske utviklingen, også etter at barnet har lært å gå.

Barn med Down syndrom blir ellers vurdert på lik linje med andre fysisk utviklingshemmede barn om støtte og tilrettelegging.

I Folketrygden § 6.4 om hjelpestønad står det at «Barn med Down syndrom antas fra spedbarnsalder å kreve vesentlig mer tilsyn og pleie (stimulere mv) enn andre barn. Disse barna anses av den grunn å fylle vilkårene for rett til hjelpestønad fra spedbarnsalder».

Satsene på denne stønaden er:

- 10 248 kr pr år til hjelp i huset.
- 11 016 kr pr år til hjelp til tilsyn og pleie.

§ 6.5 om forhøyet hjelpestønad til barn og unge sier at man har krav på 2x ordinær hjelpestønad hvis barnet er fysisk og/eller psykisk funksjonshemmet i moderat grad, og trenger hjelp til daglige gjøremål som av og påkledning, toalettbesøk og har spise og gangvansker. Man kan også få støtte hvis barnet trenger tilsyn utendørs pga nedsatt dømmekraft ved psykisk retardasjon.

4.6 Graviditet

Hentet fra *Menneskets fysiologi*, kapittel 14

Etter befruktningen, altså når oocytten og spermien smelter sammen, fullføres andre celledeling i meiosen slik at oocytten inneholder to pronucleus (en fra mannen og den andre fra kvinnen) bestående av 22 autosomer og et X-kromosom i den kvinnelige og 22 autosomer og et X- eller Y-kromosom i den mannlige pronucleus. Deretter smelter disse pronucleusene sammen og resultatet blir 44 autosome kromosomer og to kjønnskromosomer.

Vanligvis tar det den befruktede eggcellen 2-3 dager å nå fram til uterus hvor den på veien gjennomgår mange celledelinger og utvikler seg til en celleklump, kalt morula. Etter hvert som celleklumpen vokser og blir bestående av flere og flere celler, dannes det et væskefylt hulrom i midten og da kalles den for en blastocyst. Det væskefylte hulrommet kalles blastocel. Trofoblastene, blastocystens ytre lag, sender ut protolytiske enzymer og ødelegger på den måten cellene i livmorslimhinnen. Deretter vokser slimhinnen over blastocysten og begraver den til slutt helt i endometriet. Det er dette som kalles implantasjonen.

Det neste som nå skjer er utviklingen av placenta. I 2.-3. fosteruke danner trofoblastene koriontoter som vokser inn i dype lag av endometriet. På den måten ligger koriontottene og bader i «sjøer» av morens blod. Fra fosteret vokser det etter hvert blodkar inn itottene og sirkulasjonen står fosterets hjerte for. Morkaken (placenta), et platelignende organ, består av en del fra fosteret og en del fra livmoren. Blodet fra fosteret vil aldri direkte blandes med morens siden fosterets og morens blod sirkulerer i to atskilte sirkulasjonssystemer. Stoffutvekslingen mellom mor og foster skjer hovedsakelig ved diffusjon gjennom koriontottene.

Fosterets utvikling er helt avhengig av placenta. Noen av de viktigste oppgavene placenta har, er å

- fungere som fosterets mage- og tarmkanal og forsyne fosteret med næringsstoffer
- tjene som fosterets lunger og sørge for at fosterets blod tilføres oksygen samtidig som at karbondioksid fjernes
- virke som fosterets nyrer og fjerne avfallsstoffer fra fosterets blod
- fungere som endokrin kjertel

Placenta produserer en rekke hormoner hvor koriongonadotropin (CG) og kjønnehormoner nok er de viktigste. Foruten disse er placenta også ansvarlige for hormonene korionsomatomammotropin (CS), relaksin og alle østrogener. I steroidhormonproduksjonen er den føtoplacentære enheten et sentralt begrep.

En graviditet deles inn i 3 perioder, hver på 3 måneder, såkalte trimestre.

Første trimester: Alle organers anlegg utvikles i denne perioden. Derfor blir denne perioden også gjerne kalt den organogenetiske perioden. Denne perioden blir vanligvis inndelt i tre nye perioder; celledelingsperioden, embryonalperioden og fosterperioden (se senere).

Andre trimester: I denne perioden avslutter organene sin utvikling.

Tredje trimester: Kraftig fostervekst og de ulike organsystemene blir funksjonsdyktige i denne perioden.

Celledelingen og celledifferensiering foregår parallelt. Menneskekroppen kan bestå av ufattelige 10^{14} celler.

Perioder i fosterutviklingen*Celledelingsperioden*

Som navnet på perioden tilsier skjer det her en intens celledeling (i den første uken), og ingen eller svært lite celledifferensiering. Cellestørrelsen avtar ved hver celledeling siden zygotens cytoplasma fordeles mellom dattercellene.

Morula → blastocyst innplanteres inn i livmorslimhinnen (overgangen til embryonalperioden)

Embryonalperioden

Denne perioden varer fra 2. til 6. fosteruke og det er her begynnelsen på celledifferensieringen finner sted. Cellene utvikler forskjellige egenskaper og blastocystens ytre lag blir til trofoblastlaget og embryo blir dannet av en annen cellemasse i blastocystens ene pol. Amnionhulen blir dannet på samme tid som blastocysten blir innlemmet i livmorslimhinnen.

En del av cellene fra indre cellemasse blir derfor liggende som en skive mellom amnionhulen og blastocelet, som nå kalles plommesekken. Denne skiven kalles embryonalskiven og det er denne skiven som etter hvert blir til et embryo (foster). De ulike lagene har på dette tidspunktet fått navn. Cellelaget som vender mot amnionhulen, kalles ektoderm som gir opphav til huden med hår og negler og hele nervesystemet, mens det som vender mot blastocelet, kalles endoderm som til slutt danner epitelbekledningen med tilhørende kjertler i mage- og tarmkanalen.

Mesoderm er et lag som blir dannet når celler fra ektoderm vandrer inn og legger seg mellom ektoderm og endoderm. Dette laget utvikler seg til bindevev, beinvev, muskelvev og flytende vev. Det som etter hvert blir fosterets hode og hale dannes i denne fasen ved at embronalskiven vokser og får fortykkelser i begge ender hvor hode blir på den tykkeste enden. Mellom disse endene (furen) anlegges ryggmargen til fosteret. Navlesnoren som frakter blod mellom placenta og fosteret utvikles også samtidig.

Fosterperioden

I slutten av 6. uke etter befruktning er de fleste organsystemene dannet. Fra og med da kalles embryo et foster.

Et normalt svangerskap varer gjennomsnittlig 270 dager fra befruktningstidspunkt eller 284 dager fra siste menstruasjons første dag hvor det siste tilfellet er det man vanligvis regner med i dag.

4.6 Hemofili

Kilder: Hentet fra hjemmesiden for Institutt for blødere

Det finnes mange forskjellige blodleivringsfaktorer. Mangel på en av disse fører til blødersykdom. De vanligste sykdommene er hemofili A og B. Personer med disse sykdommene mangler henholdsvis faktor VIII (85% av alle med hemofili) og faktor IX. Faktor VII-mangel og von Willebrands sykdom i alvorlig grad er sjeldnere.

Når det går hull på en blodåre hos en ikke-bløder, starter flere mekanismer som har til hensikt å stanse blødningen. Disse mekanismene fungerer normalt også hos blødere og gjør at de som regel ikke blør mer enn andre fra overfladiske småår. Ved et større hull i en blodåre, er det derimot nødvendig med en blodleivring – et koagel – for at blødningen skal stoppe. En bløder har feil i denne koagulasjonsprosessen.

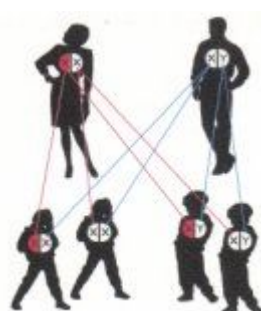
Hemofili er en spesiell type arvelig blødersykdom som kun rammer gutter. Det er mange som har hørt om blødere og sykdommen og kongelige - dronning **Victoria og den russiske tsarfamilien** - var arvebærere av hemofili. På den måten ble sykdommen i spredt til flere europeiske kongehus. Sykdommen er medfødt, kronisk og sjelden.

I Norge finnes det rundt **330** personer med denne diagnosen. Av disse har ca. **halvparten en alvorlig grad**. Dersom man kjenner til at blødersykdommen forekommer i familien, kan en blodprøve tas noen måneder etter fødselen for å stille diagnose. I andre tilfeller blir sykdommen først kjent når blødningene oppstår – i første omgang under huden etter støt (blåmerker). Senere når gutten begynner å krabbe og gå, vil muskel- og leddblødningene komme. Tidligere fikk guttene betydelige leddskader, men det er langt sjeldnere med slike plager i dag, noe som i stor grad kan tilskrives at medisineringen er blitt bedre de siste årene.

I dag blir også skadene redusert ved forebyggende behandling. De aller fleste blødere lever et normalt liv hvor de deltar i sports- og fritidsaktiviteter. De bør likevel unngå kontaktsport.

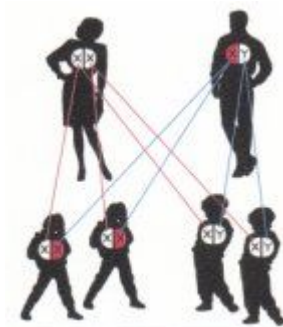
Arvelighet

Hemofili føres videre ved **kjønnbundet arv**. Sykdommen nedarves gjennom **kvinnelige arvebærere**, men fører til **sykdomsutvikling hos gutter**.



Mor frisk arvebærer, far frisk

50% sjanse for at sønner får hemofili.
50% sjanse for at døtre er arvebærere.



Mor frisk, far hemofili

Alle døtre er bærere.
Alle sønner friske og bærer ikke sykdommen videre.

Ulike alvorlighetsgrader

Hemofili inndeles i **tre alvorlighetsgrader** avhengig av hvor mye egenprodusert faktor man har: **mild, moderat og alvorlig**. Personer med alvorlig hemofili har *mindre enn én prosent faktor i blodet*. Disse blør langt oftere enn andre blødere. Alvorlighetsgraden holder seg konstant hele livet hos en og samme person, mens blødningshyppigheten kan variere noe.

Hvordan sykdommen arter seg

Det typiske for hemofili er at det - i tillegg til blødninger forårsaket av ytre påvirkning - kan oppstå *spontane indre blødninger* i muskler og ledd, det vil si blødninger som oppstår *uten en ytre påviselig årsak*. Bløderen kjenner da blødningen i form av smerte før andre kan oppdage ytre tegn på blødningen. Blødningene kan også komme i hjernen og andre indre organer. Slike blødninger er langt mer alvorlige, men også mye sjeldnere.

En bløder som ikke går på forebyggende behandling, har i gjennomsnitt en behandlingstrengende blødning hver 12. dag (Obs! Verdt å merke seg her er at det er store forskjeller mellom individene og mellom ulike aldersgrupper). Dersom blødningen ikke behandles raskt, kan for eksempel et ledd bli utspilt på grunn av blodansamlingen, noe som også er smertefullt. I tillegg vil det i akuttfasen være en begrensning i bevegeligheten i leddet. Permanente skader kan oppstå dersom gjentatte blødninger i samme ledd forekommer.

Hvordan behandles hemofili?

Nyere behandlingsmåter har bidratt til en betydelig reduksjon i store og varige skader i ledd og muskulatur. Når en blødning oppstår får bløderen tilført den koagulasjonsfaktoren (faktor-konsentrat) han mangler intravenøst. Fysikalsk behandling og egentrening vil dessuten også være nødvendig for å gjenopprette normal funksjon i muskler og ledd etter en blødning.

Når barna er rundt fire år – eller fortrolige med å få transfusjoner – får foreldrene opplæring på Institutt for blødere i å behandle barnet.

Bløderen får fra 12-13-års alder selv lov å sette transfusjoner. På denne måten slipper både bløderen og familien mye unødvendig venting hos lege noe som også gir familien større frihet.

Hemofili behandles altså ved å overføre friskt blod eller aller helst rensset faktor VIII. Behandling med rensset faktor VIII har hittil vært svært kostbart, og innebærer dessuten en viss fare for smitteoverføring (HIV). Faktor VIII fremstilt ved rekombinant DNA-teknikk er nå tilgjengelig og er et bedre alternativ. Mangel på hver av de andre koagulasjonsfaktorene gir mindre alvorlig blødning og oppstår sjeldnere.

von Willebrands sykdom

Navnet skyldes at sykdommen for første gang ble omtalt i **1926** av den finske lege Eric A.von Willebrand. **567** personer i Norge er registret med denne diagnosen, hvorav ca. **20** har den alvorligste varianten. **von Willebrands faktor er et proteinstoff** som har en sentral funksjon i koagulasjonsprosessen. **Faktoren får blodplatene til å klebe seg sammen til en blodplugg**. Hos personer med von Willebrands sykdom, fungerer ikke dette stoffet som det skal eller det blir produsert i redusert mengde. Denne blødersykdommen er **ikke kjønnsbundet**. Arveligheten er slik at både gutter og jenter kan få sykdommen. Det finnes mange forskjellige typer og alvorlighetsgrader av von Willebrands sykdom.

Hvordan sykdommen arter seg

Generelt er von Willebrand-pasienter mer plaget av slimhinneblødninger enn hemofilipasienter. Men i de alvorligste tilfellene har også von Willebrand-pasientene ledd- og muskelblødninger. Menstruasjonsblødningene kan ofte være kraftige og problematiske.

Hvordan behandles von Willebrands sykdom?

Det finnes forskjellige preparater som kan brukes for å stoppe blødninger hos von Willebrand-pasienter (tabletter, nesespray og intravenøs medisin). De med von Willebrands sykdom kan i likhet med de som har hemofili benytte faktorkonsentrater for å stanse blødninger. Fysikalsk behandling og opptrening etter ledd- og muskelblødninger kan også disse pasientgruppen ha bruk for.

Blødersykdom behandlet med genterapi (hentet direkte fra Doktor Online)

– også forsøkt på mennesker nå

For en uke siden kunne vi på Doktor Online formidle nyheten om hunder med blødersykdom som var behandlet med genterapi. Nå er den første rapporten om behandling av mennesker kommet. Forskere ved Stanford universitetet i Philadelphia, USA, har gitt vellykket behandling til tre barn for sykdommen.

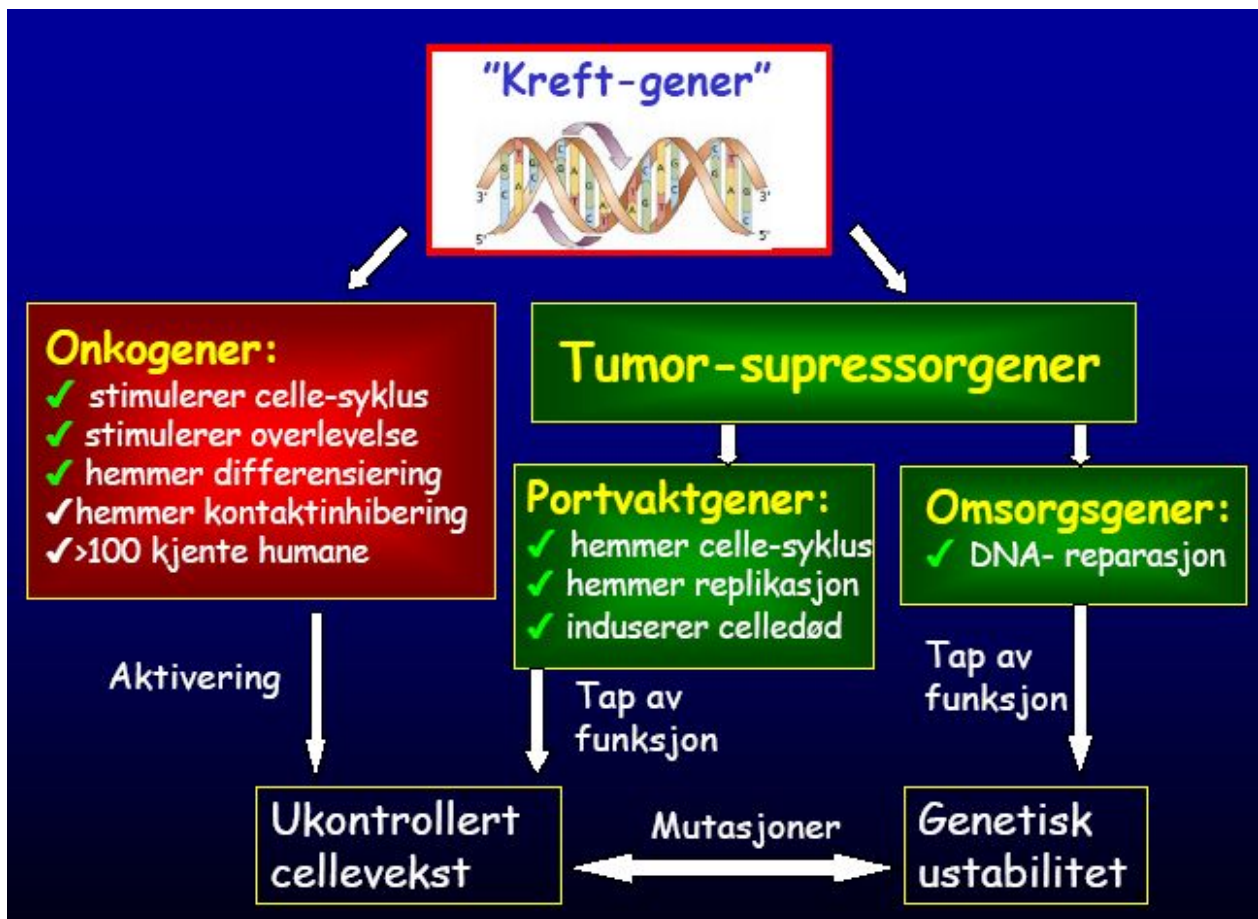
Ved hemofili er det en feil i arvestoffet som er nødvendig for å produsere viktige proteiner som er nødvendige for blodlevringen. Det fins flere undertyper av sykdommen avhengig av hvilket protein det er som mangler. Den vanligste typen er Hemofili A der man mangler proteinet faktor VIII. I dette tilfellet hadde pasientene den sjeldnere formen hemofili B der de manglet faktor IX. Man har greid å framstille kunstig det genet som styrer produksjonen av faktor IX. Men det nytter ikke bare å sprøyte inn genet slik som det er. Det greier ikke ta seg inn i cellene der det skal gjøre jobben sin.

Til hjelp for dette, kobler man genet til et virus. Virus er spesialister i å komme seg inn i celler. Det er for tiden mye uro omkring genterapi hos mennesker etter at en 18 år gammel gutt døde under et eksperiment. I hans tilfelle ble et influensalignende virus brukt, og man frykter at dette viruset kom ut av kontroll og tok livet av ham. Hos bløderbarna ble viruset AAV brukt. Dette gir ikke alvorlig sykdom. Hos disse barna hadde behandlingen god effekt uten at det ble registrert noen bivirkninger.

4.6 Kreft (cancer)

Kreft er en gruppe sykdommer hvor celledelingen kommer ut av kontroll. Avhengig av krefttypen har sykdommen forskjellig evne til å invadere omgivelsene. Kreftsykdommene er en av de viktigste sykdomsgruppene i alle land hvor innbyggerne har lang forventet levetid.

Mutasjoner skyldes skader i DNA som ikke har blitt reparert. Kreft skyldes trinnvis ervervelse av mange mutasjoner som aktiverer onkogener og inaktiverer tumor-suppressor-gener.



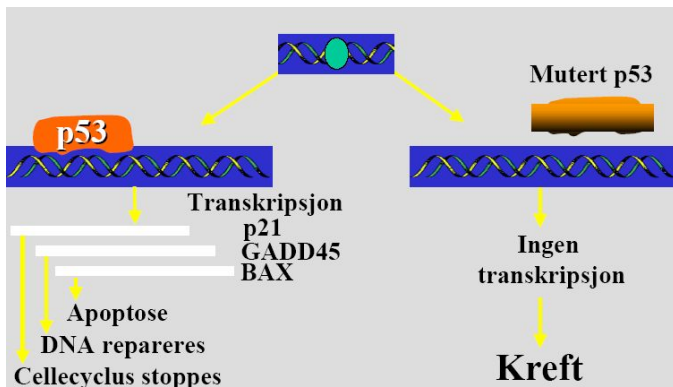
Hvilke mutasjoner er farlige?

Skader på disse typene av gener kan altså gi kreft:

- (Proto)onkogener
- Tumor suppressor gener
- Mutatorgener

TS-genene koder for proteiner som har sin funksjon i signalisering av DNA-skade, aktivering av cellyklus arrest, DNA-reparasjon og apoptose.

TS-gener er funksjonelt inaktivert i kreftceller, begge alleler må være mutert/deletert. Inaktivering av TS-gener er ofte det hastighets-begrensende trinn i tumorutviklingen. Apoptose-mekanismen som gjør at en celle selv «gir opp» når normal celfunksjon ikke eksisterer, virker ikke i en kreftcelle. Ca 30 TS-gener er til nå identifisert. Mange TS-gener er involvert i arvelige former for kreft.

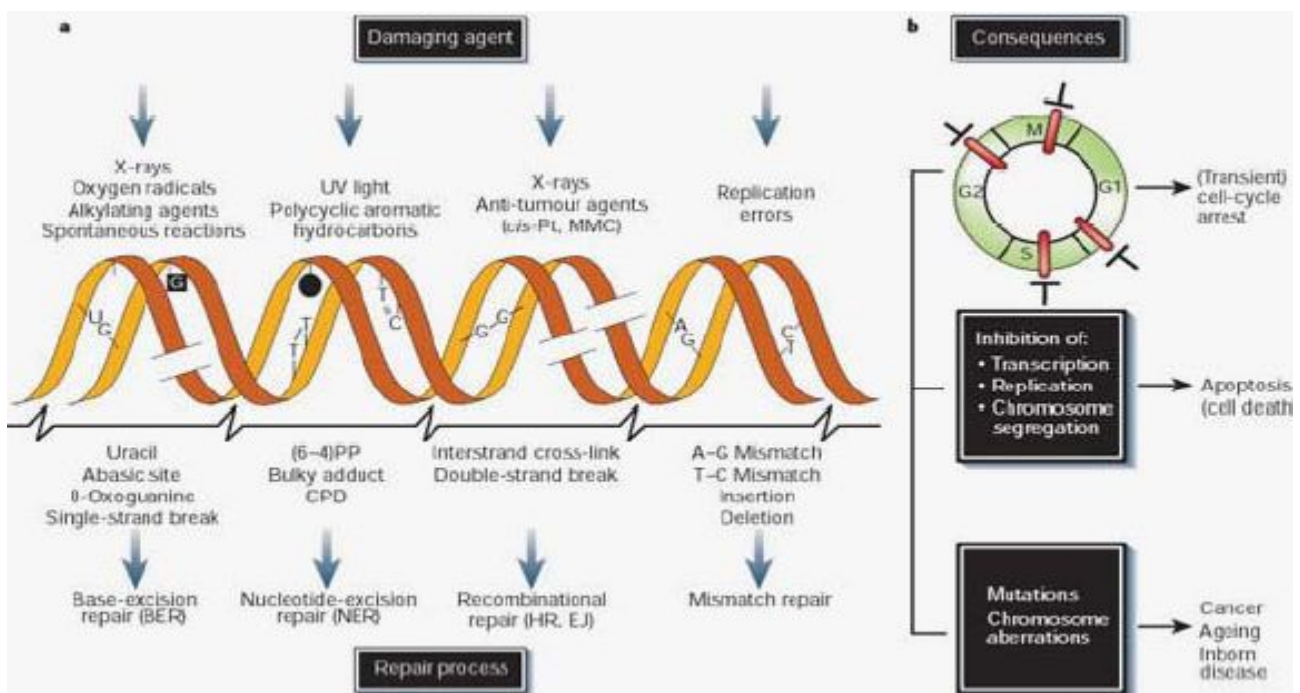


Mutagener er gener som reparerer DNA og fjerner mutasjoner (se figur)

Utviklingen av kreft i sammenheng med mangelfull DNA-reparasjon skjer sannsynligvis ved at mutasjonene forårsaker en mutatorfenotype, som fører til økt frekvens av mutasjoner i vekstregulerende gener.

Viktig å huske på at mangelfull reparasjon kan

opptre i mange ulike reparasjonsprosesser noe bildet under viser



DNA-reparasjonsgenene

DNA-reparasjonsgenene koder for proteiner som deltar i bestemte DNA-reparasjonsprosesser i cellene. Siden prosessene er kompliserte, og foregår via mange trinn, kan proteinene imidlertid ha ulike funksjoner.

- ↻ Sensor- og signalproteiner som detekterer skade, og mobiliserer reparasjonsapparatet
- ↻ Reparasjonsenzymer som fjerner og reparerer skaden
- ↻ «Hjelpeproteiner» som har strukturelle funksjoner

Vi kjenner nå >100 slike gener, men bare en del av disse er hittil verifisert å være tumor-suppressorgener. Antallet vil høyst sannsynlig øke.

DNA-reparasjonsprosesser med kjente sammenhenger med kreft

- Reparasjon av DNA-trådbrudd (DSB)
- Mismatch-reparasjon (MMR)
- Nukleotid-eksisjonsreparasjon (NER)
- Base-eksisjonsreparasjon (BER)
- (Direkte reversjon av DNA-skader, MGMT)

Her vil jeg kun ta for meg de tre førstnevnte i og med at det muligens er noe utenfor oppgavens art for oss så tidlig i studiet, men, men...

Reparasjon av DNA-trådbrudd og kreft

Brudd i DNA-tråden, spesielt dobbeltrådbrudd (DSB), er en av de alvorligste DNA-skadene, og induseres av ioniserende stråling, UV-lys og kjemiske forbindelser. DSB oppstår også som en naturlig konsekvens av rekombinasjonsprosesser i cellene. Slike skader kan føre til delesjoner eller translokasjoner av større områder i kromosomene

Mekanismer for reparasjon av DSB

En viktig reparasjons-mekanisme for DSB er homolog rekombinasjon (HR). HR er også viktig ved normale rekombinasjons-prosesser i cellen. Prosessen involverer dannelse av enkelttrådet DNA ved bruddstedet (den ene tråden «tygges» tilbake). Enkelttrådet DNA kles deretter med et rekombinaseprotein (Rad51), og dette komplekset invaderer en homolog DNA-region på det homologe kromosomet, eller på en søsterkromatid.

Bryst- og ovarialkreft og BRCA1/2

Omtrent halvparten av alle tilfeller av arvelig bryst- og ovarialkreft skyldes mutasjon i genene BRCA1 eller BRCA2. Heterozygote mutasjoner i ett av disse genene gir en 30-70% økt kreftrisiko. Tumor fra disse pasientene viser alltid inaktivering av begge kopiene (loss of heterozygosity, LOH) av enten BRCA1 eller BRCA2. På tross av et stort antall studier, har det vært uklart hva funksjonen til BRCA1 og BRCA2 har vært i cellene, men det er nå vist at BRCA2 er direkte involvert i reparasjon av DNAdobbeltrådbrudd (DSB) ved homolog rekombinasjon (Science, sept. 2002, Nature, nov. 2002).

Reparasjon av feilparede baser og kreft

En viktig mekanisme for reparasjon av feilparede (feilinkorporerte) baser er mismatch-reparasjon (MMR). Svikt i MMR karakteriseres i motsetning til DSBreparasjonssvikt, av økt frekvens av små sekvensendringer i genomet (ofte baseparmutasjoner).

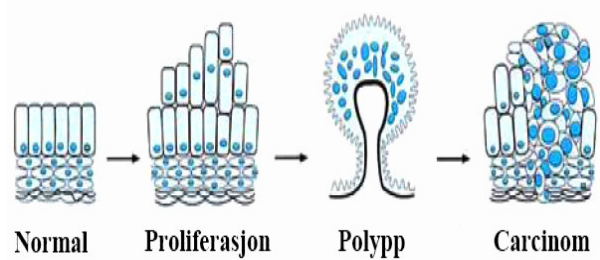
Nukleotide-eksisjonsreparasjon (NER) og kreft

Minst tre syndrom er assosiert med arvelige defekter i NER. De fører alle til overømfintlighet for sollys. Det er imidlertid bare ett av disse syndromene, Xeroderma pigmentosum (XP), som har en sterk overhyppighet av kreft, spesielt hudkreft (>1000x). XP er et sjeldent syndrom (10⁻⁵-10⁻⁶) som nedarves autosomalt recessivt. Allerede i 1968 viste man at XP skyldes defekt DNA-reparasjon. XP opptrer i flere varianter (XPA - XPG) alt etter hvilket protein i NER som er defekt. Studier av cellelinjer fra ulike XP-pasienter har bidratt mye til selve forståelsen av reparasjonsprosessen.

p53 og arvelig kreft

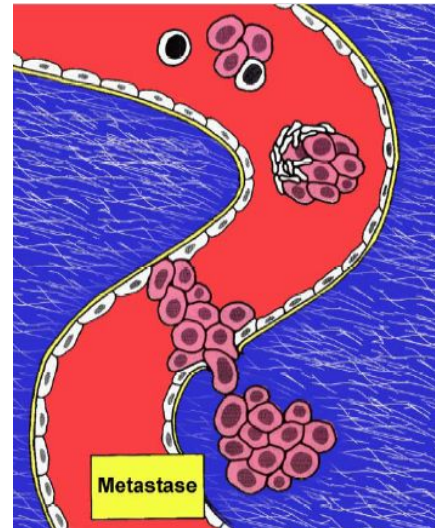
En har funnet at p53 er mutert i ca 50% av alle solide tumorer. Hovedårsaken til at p53 er såpass viktig, er sannsynligvis at cellenes evne til å indusere cellesyklus-arrest og evt. apoptose nedsettes. En har imidlertid funnet at p53 også har direkte funksjoner i flere DNA-reparasjonsmekanismer, som NER og BER. Hvor stort dette bidraget er i forbindelse med kreftutvikling, er imidlertid uklart.

Nedenfor har jeg tatt med et eksempel på kreft i tykktarmen.



Egenskaper ved kreftceller

- uhemmet cellevekst
 - Mister evnen til å kontrollere antallet
- invasjon av omliggende vev
 - Utvikler evne til å trenge gjennom vevsbarrierer
- angiogenese
 - Utvikler evne til å danne nye blodårer til svulsten
- metastaser
 - Utvikler evne til å etablere kolonier andre steder



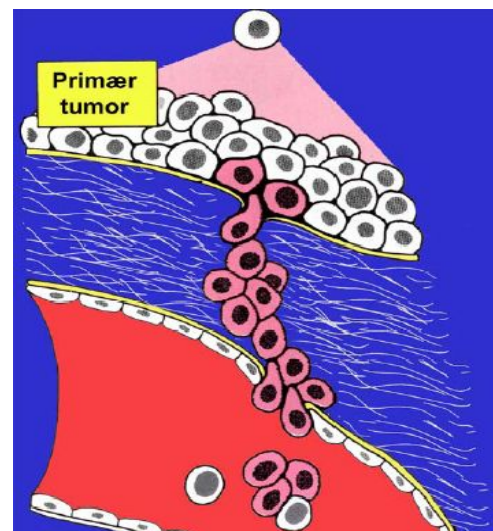
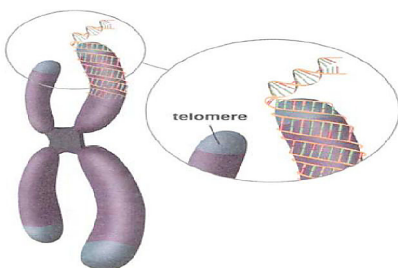
Hvordan blir kreftcellene slik?

(Hva er karsinogenese?)

- akkumulering av DNA-skade (mutasjoner) som endrer cellenes egenskaper
- ~ 5-7 mutasjoner er nødvendig for at en normal celle skal omdannes til invasiv kreft
- når svulsten oppdages klinisk inneholder den flere tusen mutasjoner

Hva kan årsaken til mutasjoner være?

- Stråling
- Kjemikalier
- Virus
- Spontane skader
 - replikasjonsfeil
 - skade forårsaket av endogene metabolitter



Kreftcellenes «udødelighet» skyldes at de har evnen til å kontinuerlig lage ny telomer slik at de ikke har den normale begrensningen på hvor lenge de kan dele seg.

Hvordan kan vi behandle kreft?

- Kirurgisk behandling
- Cytostatica («cellegift»)
- Stråling
- Spesifikk biologisk behandling

Når er kirurgisk behandling mulig?

Hvis helbredelse skal være mulig:

- Teknisk operabel
- Biologisk operabel

Såkalt «palliativ» eller lindrende kirurgisk behandling er vanlig.

5.2 Proteiner interagerer med proteiner og nukleinsyrer, eksempler på slike interaksjoner i organismen

Kilde: Lippincott

Protein

Et protein er et komplekst organisk stoff med høy molvekt. De består av aminosyrer forbundet med peptidbindinger. Proteiner er avgjørende for struktur og funksjon hos alle levende celler og virus. Mange proteiner er [enzymer](#) eller underenheter av enzymer. Andre proteiner spiller strukturelle eller mekaniske roller, slik som proteinene i brusk og sener. Andre funksjoner proteinene har er immunrespons, lagring og transport av forskjellige stoffer i kroppen. I ernæring er proteinene kilde til aminosyrer for organismer som ikke kan lage disse selv.

Proteiner er en av klassene av bio-makromolekyler, ved siden av polysakkarider og nukleinsyrer, som er de grunnleggende bestanddeler av alt liv. De er blant de mest studerte molekylene i biokjemien. Svært små proteiner eller fragmenter av proteiner kalles peptider.

Kollagen

Kollagen er det proteinet det finnes mest av i kroppen. Det er fibrøst protein og et typisk kollagenmolekyl er en lang, rigid struktur hvor tre polypeptider (alfakjeder) er tvinnnet rundt hverandre i en tauliknende trippel-helix. Kollagen inntar forskjellig form alt etter hvilken funksjon det skal ha. I noen vev er kollagen som en gel som gir støtte til strukturen, som f.eks i ekstracellulærvæsken. I andre vev, som f.eks. sener, er kollagen bundet i tette, parallelle fiberbunter som gir mye styrke. Kollagen i ben opptrer som fibrer som er arrangert i forhold til hverandre på en slik måte at det kan motså mekanisk stress fra alle retninger.

Typer kollagen

Det finnes flere enn 20 ulike kollagentyper. De tre polypeptid-alfakjedene er holdt sammen av hydrogenbindinger mellom kjedene. De forskjellige typene har ca. samme størrelse, men noe forskjellige egenskaper pga. noe ulik aminosyresammensetning (-rekkefølge). Alfakjedene er kombinert for å forme forskjellige typer. Den vanligste typen er kollagen type 1. Den består av to kjeder $\alpha 1$ og en kjede $\alpha 2$, mens kollagen type 2 består av tre $\alpha 1$ kjeder. Kollagen kan bli organisert i 3 grupper avhengige av lokalisasjon og funksjon i kroppen.

5. Fibril-formede kollagen

Type 1 (sene, hornhinne, hud, bein og blodkar)

Type 2 (bruskstrukturer-brusk, mellomvirvelskiver og de glassaktige kroppene)

Type 3 (blodkar, nyfødt hud) er fibril-formede kollagen og har en tauliknende struktur slik beskrevet ovenfor

6. Nettverk-formende kollagen

Type 4 (basalmembran)

Type 7 (under lagdelt skjelettepitel) former et tredimensjonal nett i stedet for klart definerte fibriller

7. Fibril-assosiert kollagen

Type 9 (brusk)

Type 12 (sene, ligamenter og noen andre vev) binder seg til overflaten av kollagenfibriller, og knytter disse fibrillene til hverandre og til andre komponenter i ekstracellulær matriks

Struktur av kollagen

Aminosyresekvens

Kollagen er rik på prolin og glycin som begge er viktige under formasjonen av den trippel-flertrådede-helixen. Prolin letter dannelsen av den heliske konformasjonen av hver α -kjede ved at dens ringstruktur lager knekk eller buktninger i peptidkjeden. Glycin, den minste aminosyren, er funnet på hver tredje plass i polypeptidkjeden. Den passer inn i de stedene hvor α -kjedene kommer sammen. Glycindelen er del av en repetert sekvens, -Gly-X-Y, hvor X ofte er prolin og Y ofte er hydroksyprolin eller hydroksylisin.

Trippel heliksstruktur

Ulik flest andre globulære proteiner som er foldet til kompakte strukturer, har kollagen, et fibrøst protein, en forlenget, trippelhelisk struktur som plasserer mange av aminosyrene til overflaten av det heliske molekylet. Det åpner muligheten for bindinger mellom eksponerte R-grupper av nabo-liggende kollagenmonomerer og på den måten resulterer i aggregering til lange fibre.

Hydroksyprolin og hydroksylisin

Kollagen inneholder hydroksyprolin og hydroksylisin som ikke finnes i de fleste andre proteiner. Disse er dannet ved hydroksyleringen av enkelte prolin- og lysinenheter etter at de er blitt innlemmet i polypeptidkjedene. Hydroksyleringen er et eksempel på etteroversettelsesmodifikasjon (posttranslational modification).

Glykosylering

Hydroksylgruppen til hydroksylisin kan bli enzymatisk glykosylert. Mest vanlig er det at glukose og galaktose blir sekvensielt koblet til polypeptidkjeden før trippelheliksformasjonen.

Biosyntese av kollagen

Polypeptidforgjengerne til kollagen blir dannet i fibroblaster (eller i relaterte osteocytter i bein og kondrocytter i brusk), og sekretet til ekstracellulær matriks. Etter enzymatisk modifikasjon, aggregerer de modne kollagenmonomerene, blir krysskoblet og former kollagenfibriller.

3. Dannelse av pro- α -kjeder

Kollagen er en av mange proteiner som normalt har en funksjon utenfor celler. I likhet med flest andre proteiner som blir eksportert ut av cellen, inneholder også de nydannede polypeptid-forløperne av α -kjedene en spesiell aminosyresekvens ved N-terminalenden. Den forteller cellen at polypeptidet som syntetiseres skal forlate cellen. Denne signalsekvensen letter også bindingen til ribosomene på ru endoplasmatiske retikulum (RER), samt leder polypeptidkjeden inn i cisternae av RER. Signalsekvensen blir så raskt kuttet bort i ER og resulterer i en forløper til kollagen kalt pro- α -kjede.

4. Hydroksylering

Pro- α -kjeden gjennomgår en rekke enzymatiske prosesser i lumen på RER mens polypeptidkjeden fremdeles blir syntetisert. Prolin- og lysinenheter funnet i Y-posisjon på -Gly-X-Y-sekvensen kan bli hydroksylert og resultere i hydroksyprolin og hydroksylisinenheter. Denne hydroksyleringsreaksjonen krever molekylært oksygen, samt vitamin C (askorbinsyre) siden uten dette vil ikke enzymene prolyl- og lysylhydroksylase fungere.

I tilfeller ved C-vitaminmangel (og dermed mangel av proyl og lysylhydroksylering), kan ikke kollagenfibre blir krysskoblet og dermed reduseres strekkstyrken av de sammenkoblede fibre. Skjørbuk er et eks. på en slik mangelsykdom.

5. Glykosylering

Noen hydroksylisinenheter er modifisert av glykosylering med glukose eller glukosyl-galactose.

6. Sammenkobling og sekresjon

Etter hydroksylering og glykosylering, danner pro- α -kjeder prokollagen, en forløper til kollagen som har en sentral region av trippelheliks flankert med ikke-helikale amino- og karboksyl-terminale forlengere kalt propeptider. Dannelsen av prokollagen starter med dannelsen av interkjernede disulfid-bindinger mellom C-terminalforlengelsen av pro- α -kjeden. Dette bringer de tre alfakjedene sammen slik at heliksdannelse muliggjøres. Prokollagenmolekylet blir så transportert til golgiapparatet hvor det blir pakket i sekretoriske vesikler. Vesiklene smelter sammen med cellemembranen og resulterer i frigjørelse av prokollagen i det ekstracellulære rommet.

7. Ekstracellulær kutting av prokollagenmolekyler

Her blir prokollagenmolekylene kløyd av N- og C-prokollagen peptidaser som fjerner terminal-peptidene og frigjør trippel-heliske kollagenmolekyler.

8. Dannelse av kollaegnibriller

Individuelle kollagenfibriller assosierer seg spontant og danner fibriller. De danner en ordnet, overlappende, parallell oppstilling med nærliggende kollagenmolekyler arrangert i forskjøvet mønster, hver overlapper naboen sin med $\frac{3}{4}$ av et molekyl.

9. Krysskoblingdannelse

Den fibrillære oppstillingen av kollagenmolekyler tjener som et substrat for lysyl oksidase. Dette ekstracellulære enzymet deaminerer oksidativt noen av lysyl og hydroksylysylenhetene i kollagen. De reaktive aldehydene som blir resultatet (allysin og hydroksyallysin) kan kondensere med lysyl og hydroksylysylenheter i nabokollagenmolekyler og danne kovalente krysskoblinger (Merknad: Denne krysskoblingen er helt nødvendig for å oppnå den nødvendige strekkstyrken som kreves i bindevev/støttevev).

Nedbryting av kollagen

Normalt er kollagenmolekylene svært stabile molekyler med en halveringstid på hele 7 måneder. Likevel, bindevev er dynamisk og under stadig remodellering, ofte i forbindelse med vekst eller skade av vevet. Nedbryting av kollagen er avhengig av de proteolytiske oppgavene til kollagenasen, som er en del av en stor familie av matriks metalloproteinaser. For type 1 kollagen er kløyvingspunktet spesifikt, og gir bestandig $\frac{3}{4}$ og $\frac{1}{4}$ fragmenter som igjen blir brutt ned videre av andre matriks proteinaser til aminosyrer.

Kollagensykdommer

- Ehlers-Danlos syndrom (EDS)
- Osteogenesis imperfecta (OI)- beinskjørhet

Elastin

I motsetning til kollagen som danner fibre som er harde og med stor slitestyrke, er elastin et bindevevsprotein med gummiliknende egenskaper. Elastiske fibre bestående av elastin- og glycoproteinmikrofibriller er funnet i lunger, veggene i store kappilærer og elastiske ligamenter. De kan bli strukket flere ganger deres egen lengde, men går tilbake til deres opprinnelige form når strekkkraften er borte.

Struktur av elastin

Elastin er et uoppløselig proteinpolymer syntetisert fra en forløper, kalt tropoelastin. Tropoelastin er et lineært polypeptid satt sammen av omtrent 700 aminosyrer som hovedsakelig er små og upolare (glycin, alanin, valin). Elastin er også rik på prolin og lysin, men inneholder kun *små mengder* hydroksyprolin og *ingenting* hydroksylysin. Tropoelastin er sekretert av cellaen inn i ekstracellulære rommet. Der samhandler det med spesielle glykoprotein-mikrofibriller som f.eks. fibrillin som

fungerer som en plattform hvor tropoelastin blir avsatt. Noen av lysylsidekjedene til tropoelastin-polypeptider er deaminert oksidativt av lysyl oxidase og resulterer i allylsininer. Tre av allylsyl-sidekjedene pluss en uendret lysylsidekjede fra det samme eller nabopolypeptidet danner en desmosine krysskobling (desmosine cross-link). Dette gir elastin en vid innbyrdes sammenkobling, gumminettverk som kan strekkes og bøyes i alle retninger og gir bindevev elastisitet.

Rollen til α_1 -antitrypsin i elastin-nedbryting

α_1 -Antitrypsin

Blod og andre kroppsvæsker inneholder et protein, α_1 -antitrypsin som hemmer et antall proteolytiske enzymer (også kalt proteaser eller proteinaser) som hydrolyserer og ødelegger proteiner. α_1 -AT utgjør mer enn 90% av α_1 -globulinfraksjonen i normalt plasma. α_1 -AT har den svært viktige fysiologiske rollen med å hemme neutrofil elastase - en kraftfull protease som frigis ut i ekstracellulær-rommet og bryter ned elastin i kapillærvegger, så vel som andre strukturelle proteiner i en rekke forskjellige vev. Mesteparten av α_1 -AT funnet i plasma er syntetisert og sekretet av leveren. Resten er syntetisert av flere vev, inkludert monocytter og alveolære makrofager som kan være viktige i forhindringen av lokal vevskade pga. elastase.

Rollen til α_1 -AT i lungene

I normale lunger er alveolene hele tiden eksponert for små mengder av neutrofil elastase frigitt av aktive og nedbrutte neutrofile. Denne proteolytiske aktiviteten ville ødelagt elastinen i veggene i alveolene dersom det ikke hadde vært for den hemmende aktiviteten til α_1 -AT (den viktigste hemmeren av neutrofil elastase). Siden lungevev ikke kan fornye seg, vil emfysem – tilstand med gassblærer i vevene som følge av abnorm forbindelse med luftveiene – kunne inntre som følge av destruksjon av bindevev i veggene i alveolene.

Emfysem som resultat av α_1 -AT mangel

Et antall forskjellige mutasjoner i α_1 -AT-genet er kjent å gi mangel i dette proteinet. Et individ må arve to abnormale α_1 -AT-alleler for å risikere utvikling av emfysem.

En spesiell α_1 -AT metionin kreves for å binde hemmerene til proteasene. Røyking forårsaker oksidasjon og senere inaktivering av disse metioninenhetene som dermed gjør det umulig for α_1 -AT å nøytralisere elastase. α_1 -AT diffunderer fra blodet til lungene hvor det når levende nivåer i væsken som omgir epitelcellene i lungene.

Elastinsykdommer

Marfan's syndrom

5.3 Separasjon og analyse av proteiner og nukleinsyrer ved elektroforese og kromatografi

Kilder: <http://www.bio.ntnu.no/Plantebiosenteret> og utdelt notat om elektroforese.

Proteinrensing - elektroforese

Elektroforese er en teknikk for separasjon/oppløsning av proteiner basert på ulikheter i ladning: masse. Benyttes til separasjon og analyse av makromolekyler – særlig proteiner, DNA og RNA (aminosyrer og nukleotider). I et elektrisk spenningsfelt vil molekyler med positiv ladning vandre mot den negative polen og de negative ladningene vil gå motsatt vei.

Ved gel-elektroforese lar en molekyler vandre i en gel og på den måten begrenser vandringsmulighetene (spesielt fri diffusjon). Disse gelene består av et nettverk av en eller flere polymerer. Vanlige gelmaterialer er:

Agarose	karbohydrat fra marine alger (sukkeret i tang og tare). Brukes hovedsakelig til deling av DNA og ikke-denaturerende elektroforese av proteiner.
Polyacrylamid	polymer av akrylamid og bis-akrylamid. Brukes for å dele proteiner og RNA, samt denaturerende elektroforese av proteiner.

Elektroforese kan deles inn i denaturerende- og ikke-denaturerende elektroforese. DNA er en polymer med negativ ladning og de fysiske egenskapene til et molekyl er derfor hovedsakelig bestemt av lengden på DNA-trådene. I sin naturlige, altså ikke-denaturerte form, vil de store molekylene kollidere oftere med nettverket i gelen og dermed bli hindret mer i vandringsen enn mindre (kortere) molekyler blir. Sammenhengen mellom størrelse/lengden av DNA (MW – molekylvekt) og vandringslengde (x) er gitt ved:

$$x \sim \div \ln(MW)$$

På grunn av at proteinene varierer i størrelse må ulike metoder kombineres ved isolering og opprensing. Selv om proteiner varierer i aminosyresammensetning så er det i første rekke størrelsen (lengde og masse) dvs. fysiske karakterer som gir grunnlag for separasjon.

Proteiner vil ha en størrelse gitt av aminosyresekvensen i sin naturlige form. Proteinene vil kunne være både positive, negative og nøytrale ved en gitt pH. Formelen ovenfor gjelder derfor ikke ved ikke-denaturerende elektroforese av proteiner. Ved analytisk elektroforese (og ofte RNA) brukes derfor stoffer som holder proteinene i denaturert form (unaturlige form). Vanligvis brukes en negativt ladet detergent, f.eks SDS (Sodium Dodecyl Sulfate). Ved å varme opp proteinet (denaturering) i nærvær av detergenten, vil detergenten hindre at proteinet går tilbake til sin opprinnelige form når temperaturen senkes og gjøre samtidig proteinet negativt. Proteinets blir dermed som en lang tråd, og det er lett å tenke seg at lengden/størrelsen på proteinet vil være proporsjonal med antall aminosyrer i proteinet, dvs med molekylvekt. Ved bruk av detergenter på proteiner vil også formelen over gjelde her. Denne prosessen kan skille proteiner som har en størrelsesforskjell på 1-2%. Det vil si at en skal kunne skille et protein med 98 aminosyrer fra et med 100.

Serum protein elektroforese (SPE) – diagnostikk

Denne blir brukt i diagnostikksammenheng og blir utført i horisontale agarosegeler ved ikke-denaturerende vilkår (dvs ingen SDS slik det brukes i forskningsammenheng) i en barbituratbuffer

pH 8,6. Ved slike vilkår har serumproteinene ulik ladning (pos/neg, ulik «mengde» ladning). Serumprøvene blir applisert midt på gelen og vandrer under elektroforesen dels til positiv pol og dels til negativ pol. Vandringsretningen er altså bestemt av netto ladning (pos/neg) av serumproteinet ved den aktuelle pH-verdien, mens vandringshastigheten er bestemt av «mengde» ladning. På denne måten blir serumproteinene separert i ulike «soner» der de viktigste tilsvarer albumin, alfa₁-, alfa₂-, beta- og gamma-globulin. Etter elektroforesen blir gelene fiksert, farga og tørket før mengden protein i hver fraksjon blir bestemt ved måling av fargeintensiteten ved «scanning.»

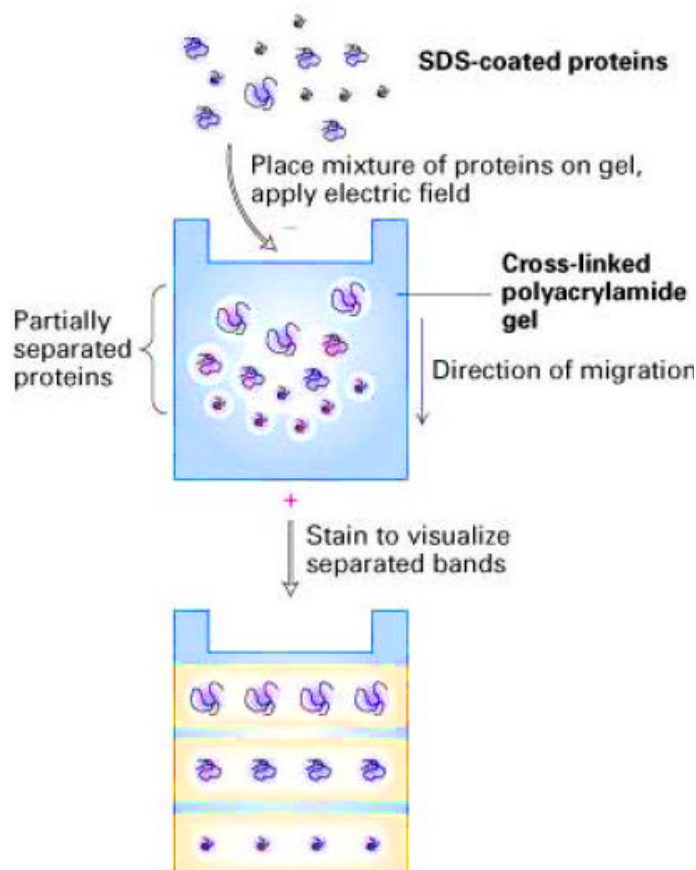


Fig 1

SDS-PAGE (SDS-polyacrylamid-elektroforese) – geler av polyacrylamid kan varieres mht pore-størrelse. Små proteiner beveges raskere enn store i en slik gel i et elektrisk felt (Figur 1).

Proteinrensing - Væskekromatografi

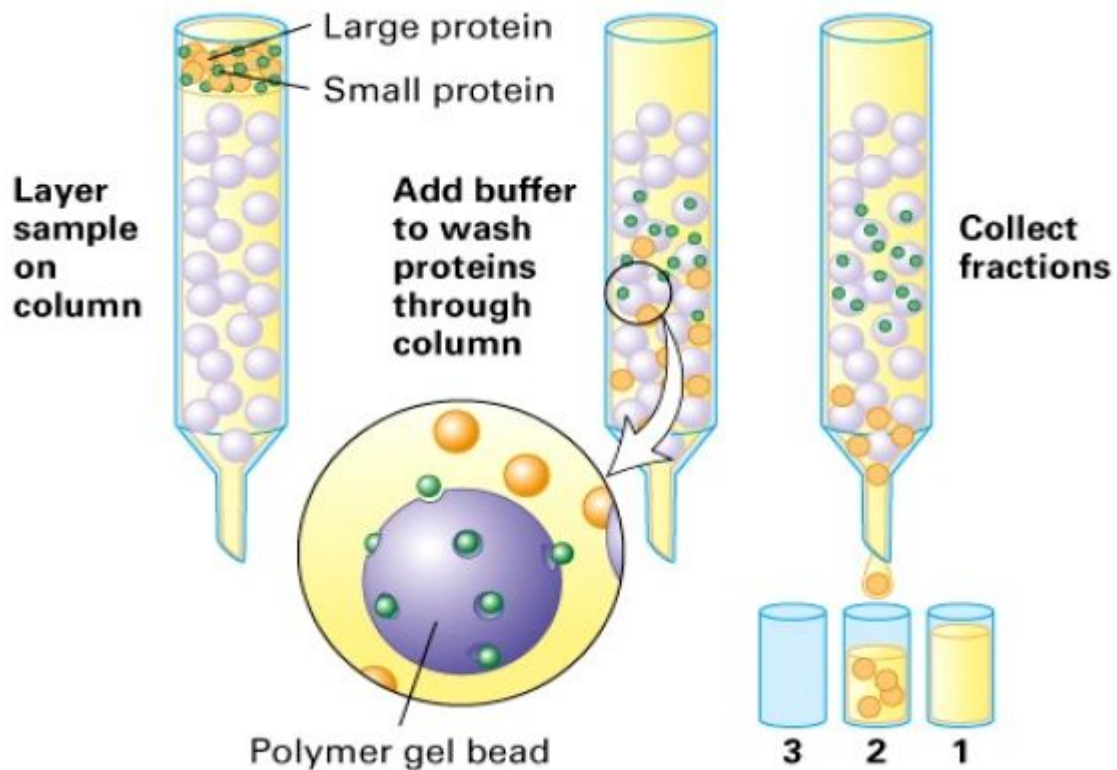
Væskekromatografi brukes for å skille blandinger av proteiner og nukleinsyrer.

Prinsippet er at molekyler i løsning vil med ulike evne bindes til/løses fra en fast overflate. Dette vil påvirke gjennomstrømnings- hastigheten til molekylene dvs gi separasjon ned gjennom en søyle.

Ulike typer :

- Gelfiltrerings-kromatografi
- Ionebytter-kromatografi
- Affinitets-kromatografi

Gelfiltrerings-kromatografi med bæresubstans av polyacrylamid, dextran eller agarose: skiller proteiner som er ulike i masse. Små molekyler må innom hulene i bæresubstansen og forsinkes i gjennomstrømmingen



Ionebytter-kromatografi med bæresubstans (kuler) dekket med amino(+ladning) eller karboksyl (÷ladning)-grupper ved nøytral pH : skiller proteiner som er ulike i ladning.

Sure proteiner med negativ ladning vil stoppe opp og forsinkes i sin bevegelse på en søyle med positive ladninger - og omvendt.

De sure proteinene løses ut selektivt ved å benytte en gradient med økende saltkonsentrasjon (f.eks NaCl eller KCl). Ettersom konsentrasjonen øker vil saltionene erstatte den posisjon i gelkulene som proteinene midlertidig har inntatt. De svakt ladete proteiner løses ut først og høyt ladete sist.

5.4 Forklare enzymeres hovedfunksjon, definere K_m og V_{max}

En generell regel er at enzymer er proteiner. Eneste kjente unntaket er RNA som i noen tilfeller kan demonstrere enzymatiske egenskaper. Enzymer fungerer som biologiske katalysatorer.

En katalysator er et kjemikalium som:

1. øker hastigheten på en reaksjon
2. er uendret på slutten av reaksjonen
3. påvirker ikke resultatet av reaksjonen eller reaksjonstrinnene.

Mengden energi som trengs for at en reaksjon skal starte, blir kalt aktiveringsenergien for den aktuelle reaksjonen. I en stor samling av molekyler vil bare en liten andel ha tilstrekkelig energi. Når man tilfører varme til en reaksjon, øker man energinivået til alle molekylerne, og øker dermed andelen molekyler som har aktiveringsenergien. Varme gjør at reaksjoner går raskere, men den forårsaker også uønskede virkninger i cellene. Katalysatorer derimot, klarer å få reaksjoner til å gå raskere ved lave temperaturer. Dette gjør de ved å senke aktiveringsenergien.

Som forklart vil en viss del av molekyler inneha den nødvendige aktiveringsenergien uten hjelp. En kan da teoretisk tenke seg at reaksjonen kunne starte spontant med lav hastighet. Men denne hastigheten er altfor lav for å ivareta cellens behov. Så enzymer er i praksis alfa & omega. *To be, or not to be...* for reaksjoner.

Hvordan er enzymer?

Enzymer er store proteiner med en komplisert tredimensjonal form. Hver type enzym har en egen form/konformasjon med rygger, groper og lommer som er kledd med spesielle aminosyrer. De spesifikke lommene som er aktive i å katalysere en reaksjon er kalt det aktive setet til enzymet.

Reaktantene i reaksjonen har former som gjør at de passer inn i det aktive setet. Passformen trenger ikke være perfekt med én gang, men kan bli indusert når substratet gradvis glir inn i setet. Denne «induced fit» sammen med midlertidige bindinger som dannes mellom substratet og aminosyrene i kanten av setet, svekker de eksisterende bindinger i substratene. Nye bånd blir lettere brutt når substratene blir brakt tettere sammen. Det dannes et midlertidig enzym-substrat-kompleks som deretter oppløses for å frigjøre de nydannende produktene og enzymet.

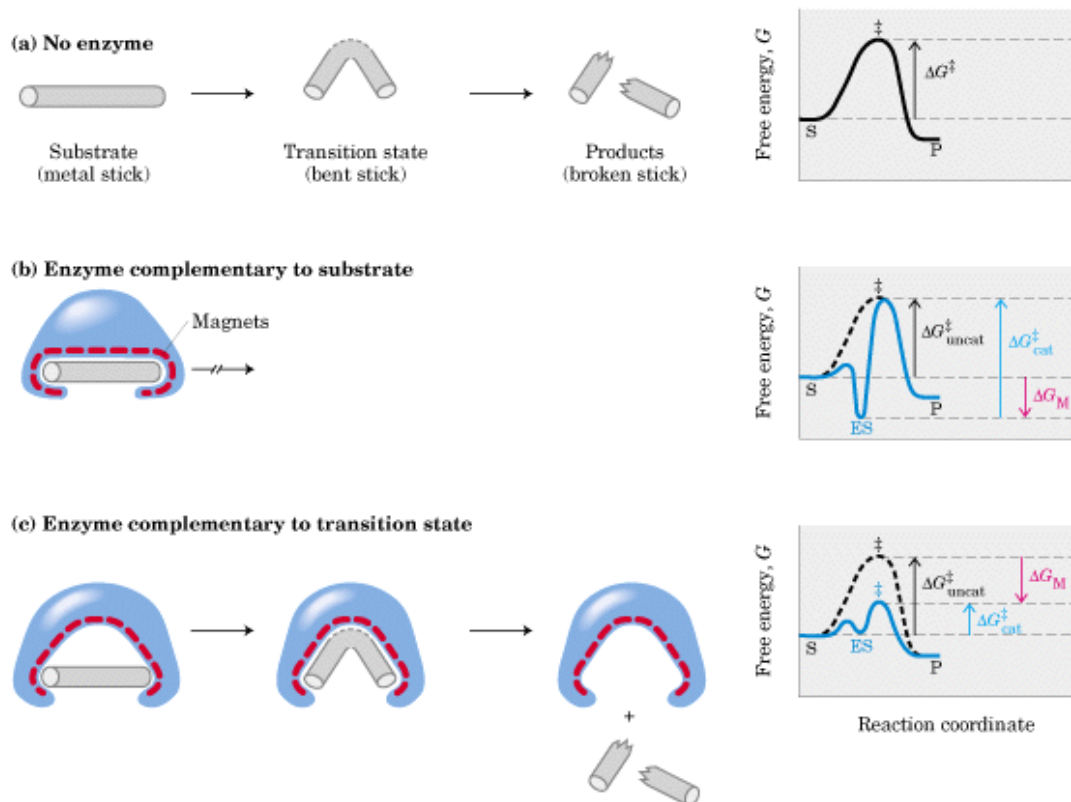
Kontroll av enzym-aktivitet

Hastigheten til en enzym-katalysert reaksjon avhenger av konsentrasjonen til enzymet, pH og temperaturen i reaksjonen. Økning i temperatur øker hastigheten til reaksjonen opp til et visst nivå. Noen få grader over kroppstemperatur vil den tertiære strukturen til enzymer bli forandret og reaksjonshastigheten synker. Det samme forholdet sees ved pH-endringer. Hvert enzym har en topp-aktivitet i et ganske smalt pH-område. På hver side av toppen vil hastigheten synke pga konformasjonsendringer.

Enzym-substratkomplekset

Enzymets aktive sete «leser» overflatekonturen på substratet. Det sjekkes da at substratet har rett plassering av

- ↻ hydrogenbindingspartnere
- ↻ positive og negative ladninger
- ↻ hydrofobe områder



Det aktive setet er komplementært med substratet i overgangstilstanden. Binding av substratet tvinger det inn i en konformasjon som er gunstig for den katalytiske prosessen.

For at substrat skal omdannes til produkt kreves det at nivå av *fri Gibbs energi* er lavere i grunntilstanden for produktet i forhold til substratet.

Standard fri energi i grunntilstand = G° :

- ≈ 298° K
- ≈ 1 atm. trykk
- ≈ 1 M

Substrat omdannes til produkt

Omdannelse av S til P krever overskridelse av energibarrieren. Aktiviseringsenergien er den energimengde som S må tilføres for å komme opp på energibarrieren = komme i overgangstilstand. Herfra kan S omdannes til både S og P. Fordi det frie energinivå i P er lavere enn i S vil reaksjonen gå mot dannelse av P.

Begreper

- ≈ *Reaksjonshastighet* = den hastighet som produkt dannes
- ≈ *Reaksjonslikevekt* = mengden av substrat og produkt ved likevekt

Binding av substrat til enzym fører til frigivelse av en betydelig energimengde = bindingsenergi, pga. dannelse av mange ikke-kovalente bindinger:

- ≈ Ionebindinger
- ≈ Hydrogenbindinger
- ≈ Hydrofobe interaksjoner
- ≈ van der Waalske interaksjoner

☞ Bindingsenergien reduserer energibarrieren og er i mange tilfelle tilstrekkelig til også å gjennomføre reaksjonen

De mange ikke-kovalente bindinger sikrer også spesifisiteten.

Bindingsenergi

☞ For hver ikke-kovalent binding som dannes mellom substrat og enzym frigjøres det litt energi

☞ Denne energien kalles bindingsenergi = ΔG_B

☞ Summen av bindingsenergiens bidrag reduserer aktiveringsenergien, og er ofte tilstrekkelig til å drive reaksjonen helt frem til produktdannelse

☞ Frigjøring av den korrekte mengden bindingsenergi er avhengig av korrekt interaksjon mellom enzym og substrat

Bindingsenergi/spesifisitet

☞ Feil substrat vil ikke kunne danne det korrekte antall ikke-kovalente bindinger med enzymet, pga feil funksjonelle grupper på feil sted og manglende evne til å innta korrekt konformasjon i overgangstilstand

☞ Dermed frigjøres det ikke tilstrekkelig energi og reaksjonen kan ikke finne sted

Likevektskonstant er avhengig av forskjell i fri Gibbs energi i grunntilstand.

Enzymkinetikk

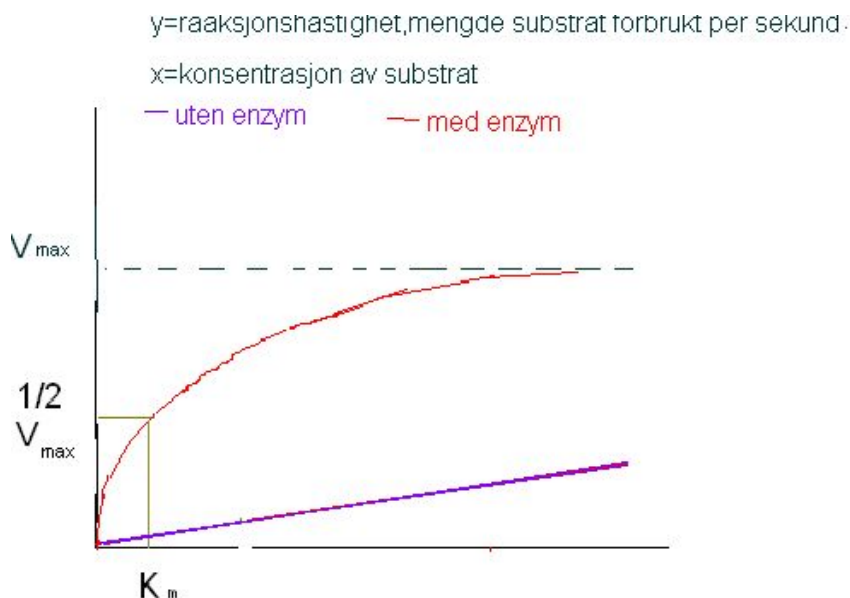
Undersøkelser av kinetikken til et gitt enzym gir kunnskaper om:

☞ Den maksimale hastighet for produktdannelse

☞ Den substratkonsentrasjon som gir halv maksimal hastighet

☞ Styrken og virkningsmåten til forskjellige hemmere, regulatorer

Sammenhengen mellom reaksjonshastighet og substratkonsentrasjon ved en bestemt enzymkonsentrasjon er spesielt nyttig å måle og blir fremstilt grafisk som under.



Med enzym øker reaksjonshastigheten raskt, også når substratkonsentrasjonen øker. Dette skjer fordi enzymet ikke fungerer på full kapasitet under lave nivåer av substrat. Etter hvert når man en maksimum reaksjonshastighet (V_{max}). Videre økning av substratkonsentrasjon vil ikke gi en større

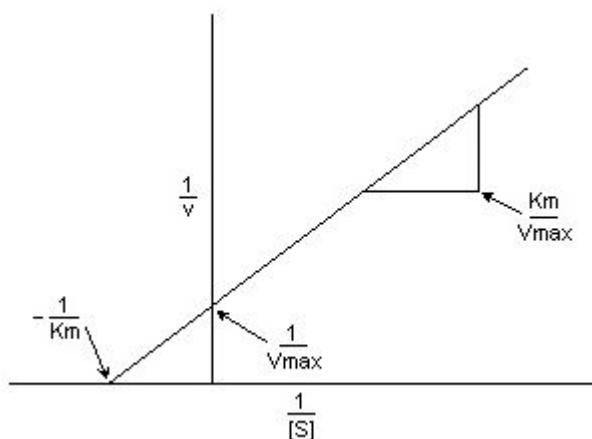
reaksjonshastighet. Man har en grense på reaksjonshastighet fordi et enzymmolekyl har et begrenset antall aktive seter. Når substratmolekyler opptar alle setene på enzymet, sier man at det er mettet og jobber på maksimumskapasitet.

Vi sammenligner med forløpet uten enzym. Reaksjonshastigheten er mye tregere og øker lineært og viser ingen $V_{\max}$ i lik mengde substrat.

Fra figuren kan man finne Michaelis konstant (K_m), som er definert som den substratkonsentrasjon som produserer halve maksimumshastighet. Under rette forhold gir K_m oss et mål for *affiniteten* til enzymet for et spesielt substrat. En høy K_m indikerer en lav affinitet og en lav K_m indikerer en høy affinitet.

Målinger av $V_{\max}$ og K_m gjør oss i stand til kvantitative sammenligninger mellom aktiviteten og spesifiteten til ulike enzymer ovenfor ulike substrater.

Enzymreaksjoner hvor V_0 som funksjon av S avbildes med en hyperbolsk kurve følger Michaelis Menten kinetikk.



Når grafen inverteres får man en rett linje. Noen ganger kan det være vanskelig å finne $V_{\max}$ eksperimentelt, da kan man lage fremstilling som på figuren over. Figuren kalles Lineweaver-Burke Plot.

Antall reaksjonstrinn mellom S og P betyr ikke noe

Noen enzymer følger ikke Michaelis Menten kinetikk – dette gjelder regulatoriske enzymer

Kofaktorer og koenzymer

Mange enzymer er fullstendig inaktiv når de er isolert i en ren tilstand. Man mangler da små ioner og mindre organiske molekyler kalt kofaktorer. Kofaktorer innbefatter metallioner Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} og selen. Noen enzymer som trenger kofaktorer har da ikke et pent formet aktivt sete når kofaktor mangler. Tilhefting av kofaktor forårsaker en konformasjonsendring.

Koenzymer er kofaktorer som er organiske molekyler derivert fra niacin, riboflavin og andre vannløselige (B)-vitaminer. Koenzymer deltar i enzymkatalyserte reaksjoner ved å transportere hydrogenatomer og små molekyler fra ett enzym til et annet.

Begreper

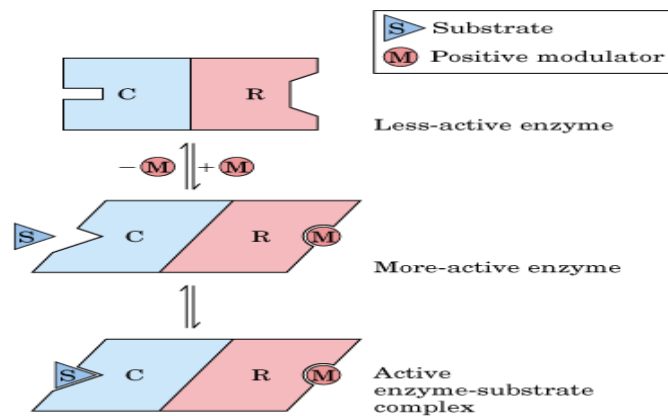
Holoenzym = enzymprotein + kofaktor

Apoenzym = enzymprotein uten kofaktor

Man hører ofte om allosterisk inhibering i forbindelse med enzymer. Dette er når et endeprodukt inhiberer et tidligere enzymatisk trinn i sin dannelselse. En allosterisk inhibitor fester seg til en del av enzymet som ikke er det aktive setet. Dette fører til at det aktive setet forandrer form og kan ikke lenger klikke med substratet.

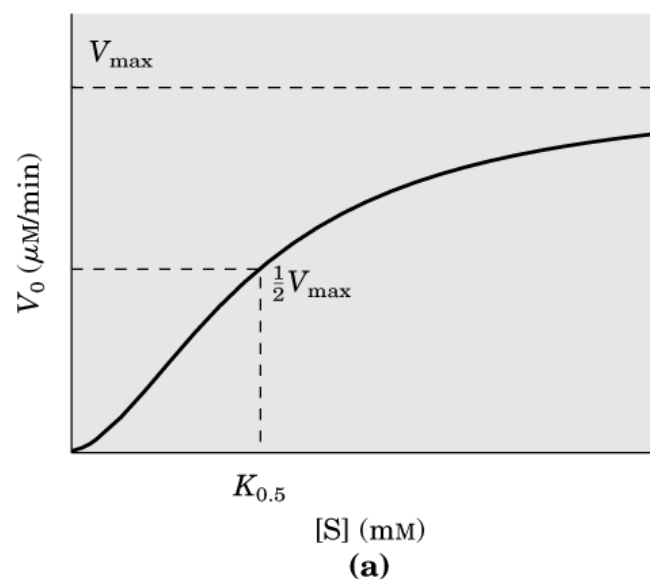
Allosteriske enzymer

- ↻ Binding av allosterisk regulator medfører konformasjonsendring
- ↻ Allosteriske regulatorer har eget bindingssete(r)
- ↻ Enzymene veksler mellom mer og mindre aktive former
- ↻ Allosterisk regulering kan gi økt eller redusert aktivitet



Allosteriske enzymer følger ikke Michaelis Menten kinetikk

- ↻ Allosteriske enzymer er ikke mettbare
- ↻ Avbildning av V_0 som funksjon av S gir sigmoid kurve
- ↻ K_m -begrepet er ikke gyldig
- ↻ $K_{0,5}$ eller $S_{0,5}$ brukes
- ↻ Sigmoid kurve signaliseres kooperativitet, subenhetene påvirker hverandres konformasjon og affinitet for substrat



Regulatoriske enzymer

Enzymer er organisert i reaksjonsveier, hvor produktet fra en reaksjon er substratet for den neste. Regulatoriske enzymer kontrollerer hastigheten i hele reaksjonsveien. Det regulatoriske enzymet er ofte det første enzymet i reaksjonsveien. Regulatoriske enzymer følger ikke Michaelis Menten kinetikk. Enzymenes aktivitet reguleres av allosteriske forbindelser og kalles selv allosteriske enzymer. Allosteriske forbindelser kan være prekursere eller metabolitter og reguleringen er reversibel.

Mekanisme

1. Reversibel ikke-kovalent binding av allosterisk regulator
2. Reversibel kovalent modifikasjon

Allosterisk regulering fungerer som finregulering

Reguleringen kan også skje ved proteolytisk spaltning og er irreversibel

Allosteriske enzymer er komplekse, de består av flere/mange subenheter

Enzymers navnsetting

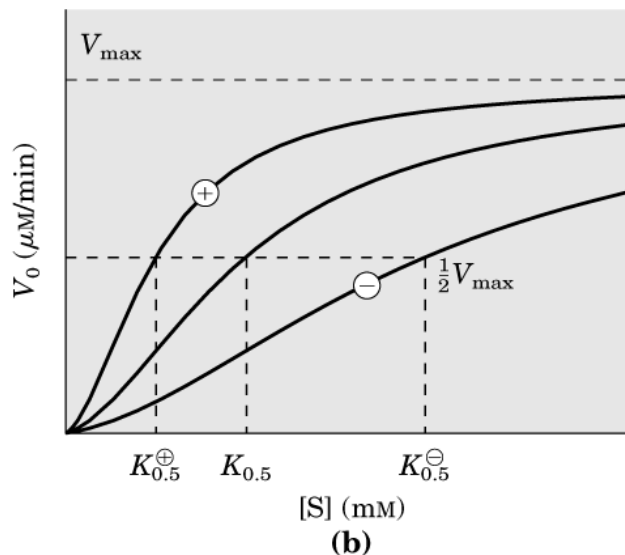
Enzymer slutter på endelsen –ase.

Klasser av enzymer kan bli oppkalt etter den jobben de gjør. Hydrolaser fremmer hydrolyse-reaksjoner, for eksempel – fosfataser fjerner fosfatgrupper, syntetaser katalyserer dehydrerende-syntese-reaksjoner.

Dehydrogenaser fjerner ikke overraskende hydrogenatomer.

Enzymer som blir kalt isomeraser omorganiserer atomene innen substratmolekylet deres for å danne strukturelle isomerer, så som glukose og fruktose.

Noen enzymnavn sier noe om både substratet til enzymet og den jobben enzymet skal gjøre. Melkesyre dehydrogenase fjerner helt riktig hydrogen fra melkesyren.



Enzymer som gjør samme jobben i ulike organer kan av og til ha noen få aminosyrer ulikt. Samme enzymer har alltid samme aktive sete, men enzymene kan ha andre strukturelle ulikheter som gjør at vi kaller de isoenzymer.

5.5 Hvordan enzyms aktivitet kan reguleres i cellene

Kilde: Lippincott kapittel 5

Enzymaktivitet kan hemmes og aktiveres avhengig av cellens behov. Enzymer er lokalisert i ulike organeller i cellen, og isolerer dermed reaksjonssubstratet fra andre konkurrerende reaksjoner.

Enzyms aktivitet avhenger blant annet av substratkonsentrasjon, temperatur og pH. Dette påvirker mer spesifikt reaksjonens hastighet. Øker man substratkonsentrasjonen, øker man hastigheten, inntil man når $V_{\max}$. Dersom man øker temperaturen, øker også hastigheten, men dersom temperaturen blir for høy kan resultatet også bli denaturering. De fleste enzymer har sine spesifikke pH-verdier, som skaper optimal enzym-aktivitet.

Mekanismer for å regulere enzymaktivitet

- ∞ inhibitorer
- ∞ allosterisk kontroll
- ∞ kovalent modifikasjon
- ∞ enzymsyntese eller nedbrytning

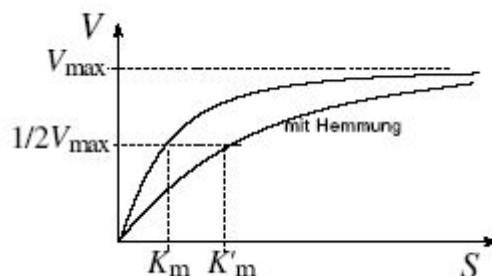
Inhibitorer

Enhver substans som kan senke hastigheten på en enzymkatalysert reaksjon kalles en inhibitor (hemmer). Reversible inhibitorer bindes til enzymer ved ikke-kovalente bindinger. Irreversibel inhibering er når et hemmet enzym ikke får tilbake sin aktivitet.

De to vanligste former for inhibering er konkurrerende og ikke-konkurrerende inhibering. *Konkurrerende* inhibering betyr at hemmeren binder seg til det aktive setet på enzymet, hvor substratet vanligvis ville bundet seg. De konkurrerer altså om plassen. Man kan motvirke en konkurrerende inhibitor ved å øke substrat-konsentrasjonen.

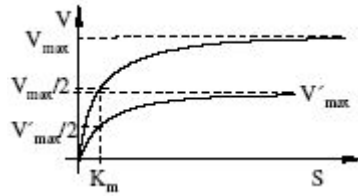
Ikke-konkurrerende inhibisjon betyr at hemmeren binder seg på et annet sted på enzymet enn i det aktive setet hvor substratet binder seg. Den har dermed ingen effekt på K_m . Non-kompetitive hemmere fører til at $V_{\max}$ blir mindre. Å øke substratkonsentrasjonen har ingen virkning på dette.

Kompetitiv hemming



E+S forstyrres: dette endrer K_m , men ikke $V_{\max}$.

Ikke-kompetitiv hemming



ES-komplekset blir forstyrret, men affiniteten mellom E og S endres ikke, og dermed er K_m uforandret.

Allosterisk kontroll

Allosteriske enzym er regulert av molekyler kalt effektorer som binder seg til et annet sete enn det aktive. Den allosteriske effektoren kan endre et enzyms affinitet for et substrat, og/eller modifisere enzymets maksimale katalytiske evne. Effektorer kan være både positive (øker enzymaktivitet) og negative (senker enzymaktivitet).

Når substratet oppfører seg som en effektor kalles det en homotrop effektor. Denne er som regel positiv, og man kan karakterisere hendelsesforløpet som kooperativt (jfr hemebindinger i hemoglobin; affiniteten øker stadig). Positive og negative effektorer kan affisere K_m og V_{max} eller begge.

Heterotrope effektorer er når effektoren er noe annet enn substratet. Eksempel på dette er feedback inhibition; at enzymet som er ansvarlig for å konvertere A til B har et allosterisk sete på et senere produkt, og sender signal tilbake om at man ikke trenger fortsette å konvertere A til B for eksempel.

Kovalent modifikasjon

Dette blir vanligvis gjort ved å legge til eller fjerne en fosfat-gruppe fra serin, threonin eller tyrosinrest i enzymet. Protein-fosforylering blir sett på som en av de fremste måtene å regulere cellulære prosesser.

Proteinkinaser er ansvarlige for fosforyleringsreaksjonene, ved bruk av ATP som fosfatdonor. Fosfat-grupper spaltes fra enzymet ved hjelp av fosfoprotein fosfatase. Det er avhengig av enzymet om aktiviteten går opp eller ned etter fosforylering.

Enzymsyntese og nedbryting

Man kan også regulere enzymaktivitet ved å øke eller senke mengden enzymer tilstede. Dette fører til endret antall aktive seter. Det er verdt å påpeke at effektiviteten på de allerede eksisterende enzymene ikke påvirkes. Enzymer som konstant er i bruk blir som regel ikke regulert av proteinsyntese eller proteinnedbrytning.

5.6 Aminosyrer – nitrogenomsetning

Kilde: Lippincott kapittel 19

Aminosyrer lagres ikke i kroppen, de må komme fra kostholdet, dannes de novo eller komme fra normal proteinnedbrytning.

Katabolisme (nedbrytingsprosess)

- Første fase** Fjerne α -aminogrupeer (først transaminasjon, deretter oksidativ deaminasjon), danner ammoniakk og α -ketosyre; karbonskjelettene i aminosyrene. Noe ammoniakk går ut i urinen, men mesteparten brukes i urea-syntese.
- Andre fase** Karbonskjelettene i α -ketosyrene konverteres til vanlige intermediære i energiprodukerende, metabolske reaksjonskjeder. Disse kan videre metaboliseres til CO_2 og H_2O , glukose, fettsyrer eller ketonlegemer.

Aminosyre pool

100 g aminosyrer (lite i forhold til hvor mye protein vi har i kroppen – 12 kg på en 70 kg mann). Bare 75% av aminosyrene resirkuleres – derfor har vi et behov i kosten.

Protein turnover

Syntetisering, nedbrytning, syntetisering, nedbrytning, synt...

En mulighet til å fjerne abnormale og unødvendige proteiner fra kroppen. Mengden protein i kroppen er konstant. Man hydrolyserer og resyntetiserer 3-400 g **kroppspotein** hver dag. Noen proteiner har halveringstid på minutter/timer, andre (mer vanlig) har dager/uker. **Strukturelle proteiner**, som kollagen, er metabolsk stabile og har halveringstider på måneder/år.

Det meste av nitrogen i kostholdet kommer via proteiner. Proteiner hydrolyseres til aminosyrer, som kan absorberes i tarmen. Proteolytiske enzym som er ansvarlige for å bryte ned proteiner dannes i tre ulike organer:

1. magen
2. pancreas
3. tynntarmen

Absorpsjon

Frie aminosyrer og dipeptider tas opp av tarmens epitelceller. Der blir dipeptidene hydrolysert i cytosol til aminosyrer før de skilles ut i det portale systemet. Aminosyrene blir enten metabolisert i leveren eller frigitt til den generelle sirkulasjonen.

Transport av aminosyrer inn i celler

Konsentrasjon av aminosyrer i ekstracellulær fluid er mindre enn konsentrasjonen av aminosyrer inne i cellene. Aktive transportsystem trengs for å flytte aminosyrer inn i cellene. Det finnes minst 7 slike transportsystemer, med overlappende spesifisitet for ulike aminosyrer. For eksempel, det finnes ett transportsystem som er ansvarlig for reabsorpsjon av aminosyrene cystein, ornitin, arginin og lysin i nyretubuli. Dersom man har den arvelige sykdommen (tilstanden?) cysteinuria, vil bærersystemet være defekt og man vil kunne finne alle fire typer aminosyrer i urinen.

Fjerning av nitrogen fra aminosyrer

Så lenge man har α -aminogruppen tilstede, hindrer det oksidativ nedbrytning. Å fjerne α -aminogruppen er essensielt for å kunne produsere energi fra enhver aminosyre. Når nitrogenet er fjernet kan det bli inkorporert i andre sammensetninger eller skilt ut, og få karbonskjelettet metabolisert. Dette skjer ved *transaminasjon* og *oksidativ deaminasjon*, reaksjoner som til slutt gir ammoniakk og aspartat, to kilder til urea-nitrogen (se urea-syklus).

1: Transaminasjon

Det første steget i katabolismen er å flytte α -aminogruppen til α -ketoglutarat. α -ketoglutarat spiller en unik rolle i aminosyremetabolismen ved å ta imot aminogrupeer fra andre aminosyrer og derved bli til glutamat. Glutamat dannet på denne måten kan bli oksidativt deaminert, eller bli brukt som en aminogruppe-donor i syntesen av ikke-essensielle aminosyrer.

Overflyttingen av aminogrupeer fra et karbonskjelett til et annet katalyseres av en enzymfamilie som kalles aminotransferaser (tidligere ble de kalt transaminaser). Disse enzymene finner man i cytosol i celler i hele kroppen, spesielt i lever, nyre, tarm og muskel. Alle aminosyrer, unntatt lysin og treonin, deltar i transaminasjon på et eller annet sted i sin katabolisme (lysin og treonin mister sin α -aminogruppe ved deaminasjon).

Hver aminotransferase er spesifikk for en eller noen aminogruppe-donor. Aminotransferasene får navn fra de spesifikke aminogruppedonorene, fordi akseptoren til aminogruppene er nesten alltid α -ketoglutarat. De to viktigste aminotransferasereaksjonene er katalysert av alanin aminotransferase (ALT) og aspartat aminotransferase (AST).

ALT: Aminogruppen på alanin flyttes til α -ketoglutarat og man får pyruvat og glutamat. Reaksjonen er reversibel, men under katabolisme går den i retning av glutamatsyntese.

AST: Et unntak! Glutamat er ikke et produkt her. Aminogrupeer flyttes fra glutamat til oxaloacetat, og man får aspartat, som brukes som nitrogenkilde i ureasyklus.

Alle aminotransferaser trenger coenzymet pyridoxal fosfat (et derivat av vitamin B₆). Aminotransferaser er normalt intracellulære enzymer, og man finner lave verdier av disse i plasma. Dersom man finner mange aminotransferaser i plasma kan det tyde på celledød i celler rike på dette enzymet. For eksempel vil man nesten alltid måle høye verdier av AST og ALT ved leversykdom.

2: Oksidativ deaminasjon

I motsetning til transaminasjon hvor man overflytter aminogrupeer fører oksidativ deaminasjon til frigivelsen av aminogruppen som fri ammoniakk. Dette katalyseres av glutamat dehydrogenase. Dette skjer først og fremst i lever og nyre.

Gjennom transaminasjon blir de aller fleste aminosyrer omgjort til glutamat. Glutamat er unik da den er den eneste aminosyren som gjennomgår oksidativ deaminering. Dette danner altså en reaksjonskjede hvor aminogrupeer fra de fleste aminosyrer kan bli frigitt som ammoniakk.

Glutamat dehydrogenase kan bruke enten NAD⁺ eller NADP⁺ som coenzym. ATP og GTP er allosteriske inhibitorer til glutamat dehydrogenase, mens ADP og GDP er aktivatorer.

Transport av ammoniakk til leveren - (fig. 19.13 i Lippincott)

2 mulige mekanismer:

1. Glutamin syntetase

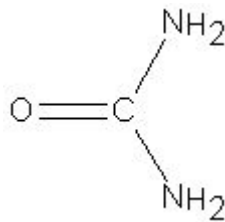
Ammoniakk og glutamat gir glutamin, som ikke er giftig. Glutamin transporteres i blodet til leveren hvor den spaltes av glutaminase for å danne glutamat og fri ammoniakk.

2. Brukes mest av muskler

Pyruvat transamineres til alanin, som transporteres i blodet til leveren, hvor den omdannes til pyruvat, igjen med transaminasjon. Pyruvat kan her gå inn i glukoneogenesen og syntetisere glukose, som kan gå inn i blodet og bli brukt i muskler. Denne reaksjonskjeden kalles **glukose-alanin syklusen**.

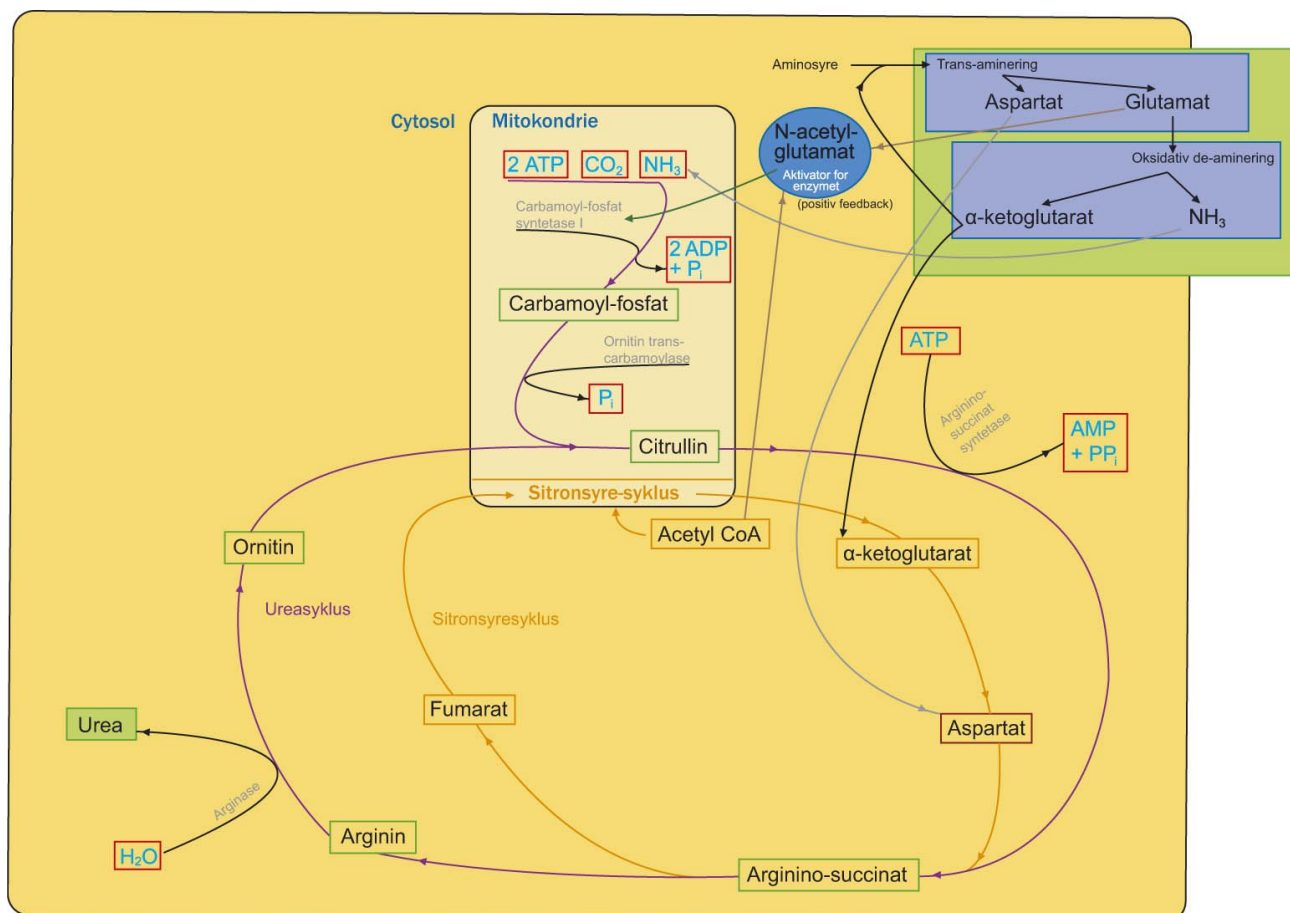
Ureasyklus

Urea er hovedformen vi bruker for å kvitte oss med aminogrupeer.



Urea

Det ene nitrogenet kommer fra fri NH_3 . Det andre kommer fra aspartat. Ketonet og oksygenet kommer fra CO_2 . Urea produseres i leveren, blir transportert med blodet til nyrene, og utskilles i urinen. Ureasyklusen består av fem reaksjoner; de to første skjer i mitokondrien, mens resten av syklusens enzymer er i cytosol.

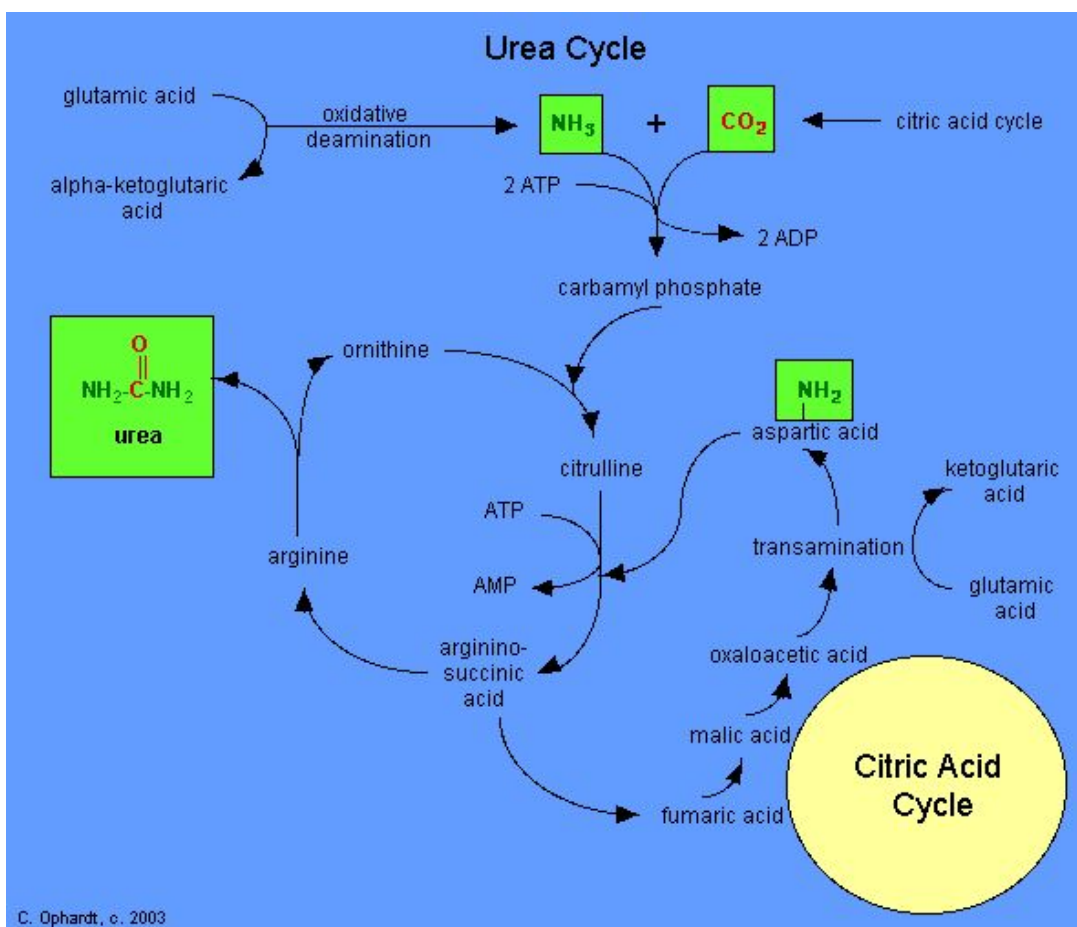


1. Dannelse av carbamoyl fosfat

Carbamoyl fosfat syntetase 1 krever N-acetylglutamat som positiv allosterisk aktivator.

2. Dannelse av citrullin

Ornitin og citrullin er grunnleggende aminosyrer som deltar i ureasyklus. Ornitin regenereres for hver runde i syklusen (tilsvarende oxaloacetat i TCA). Høy-energi fosfat (som slippes fri fra carbamoyl fosfat) driver reaksjonen fremover. Enzymet heter ornitin transcarbamoylase.



3. Syntese av argininosuccinat

Citrullin kondenserer med aspartat og danner argininosuccinate. Denne reaksjonen drives av kløyvningen av ATP til AMP og pyrofosfat (PP_i). Dette er det tredje og siste ATP molekylet som konsumeres i dannelsen av urea. Enzymet heter argininosuccinatsyntase.

4. Spalting av argininosuccinat

Argininosuccinat spaltes til arginin og fumarat. Arginin er her den umiddelbare prekursoren til urea. Fumarat hydreres til malat, som kan linkes til mange metabolske reaksjonskjeder. For eksempel kan malat bli transportert inn i mitokondria via malat shuttle'n og gå inn i TCA-syklus. Alternativt kan cytosolsk malat oksideres til oxaloacetat, som kan konverteres (transamineres!) til aspartat ($\rightarrow$ steg 3 av ureasyklus). Enzymet heter argininosuccinatlase.

5. Spalting av arginin til ornitin og urea

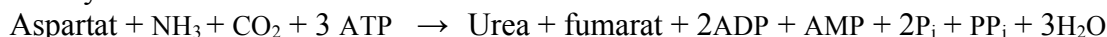
Arginase spalter arginin til ornitin og urea. Dette skjer nesten bare i lever. Altså, selv om andre typer vev, for eksempel nyre, kan syntetisere arginin via disse reaksjonene er det bare leveren som kan spalte arginin, og dermed syntetisere urea.

Hva skjer med urea?

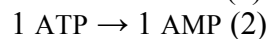
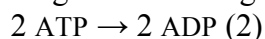
Urea diffunderer fra leveren og transporteres i blodet til nyrene, hvor det filtreres og skilles ut i urinen. Noe av urea diffunderer fra blodet inn i tarmen, og spaltes til CO_2 og NH_3 av bakteriell

urease. Noe av dette ammoniaket går ut i avføringen og noe er reabsorbert til blodet. Dersom man får nyresvikt vil man få forhøyede plasma urea-verdier.

Ureasyklus blir dermed:



4 høy-energi fosfatbindinger konsumeres i syntesen av et ureamolekyl:



Dermed er syntesen av urea irreversibel (pga energi). Altså: begge nitrogenatomene i urea kommer fra glutamat – som igjen er nitrogen fra alle aminosyrene.

Regulering av ureasyklus

N-acetylglutamat er en essensiell aktivator for carbamoyl fosfat syntetase 1 – begrensende hastighetsfaktor i ureasyklus – N-acetylglutamat syntetiseres fra acetyl CoA og glutamat, i en reaksjon hvor arginin er aktivator. Derfor øker den intrahepatiske konsentrasjonen av N-acetylglutamat etter å ha spist et proteinrikt måltid. Dette gir nemlig både substratet (glutamat) og regulatoren av N-acetylglutamat syntesen. Dette fører til økt rate av ureasyklus.

Ammoniakk metabolisme

Mengden ammoniakk i blodet må holdes svært lavt, for bare små mengder er giftige for SNS. Det må derfor være måter for nitrogen å komme fra perifert vev til lever ($\rightarrow$ urea) mens man samtidig holder mengden sirkulerende ammoniakk lavt.

Protein i maten gir aminosyrer som gir ammoniakk. Men man kan få ammoniakk fra andre kilder også: glutamin, bakteriell aktivitet i tarmen (*urease*), aminer, puriner og pyrimidiner. Selv om ammoniakk konstant produseres i vevet er det lite tilstede i blod. Dette pga to ting:

1. Ammoniakk fjernes raskt fra blodet av leveren
2. Mange vev, spesielt muskler, frigir aminosyrenitrogen i form av glutamin eller alanin istedet for ammoniakk

Aminosyreomsetning og syntese

Kilde: Lippincott kap 20

Aminosyrer brytes ned og man står til slutt igjen med syv intermediære produkt:

Oxaloacetat, α -ketoglutarat, pyruvat, fumarat, succinyl CoA, acetyl CoA og acetoacetyl CoA.

Disse går videre i metabolismen, og er med på å syntetisere glukose eller lipider, eller energi ved å oksideres til CO_2 og H_2O i TCA-syklusen.

Aminosyrer klassifiseres som glukogene eller ketogene basert på hvilken av de syv intermediære som produseres under katabolismen.

Glukogene aminosyrer

Aminosyrer som gir pyruvat eller en intermediær i TCA-syklusen kalles glukogene. Disse intermediære er substrater for glukoneogenese og kan derfor bidra til dannelse av glukose eller glykogen i lever, og glykogen i muskulatur.

Ketogene aminosyrer

Aminosyrer som gir acetoacetat eller en av dens prekursorer (acetyl CoA eller acetoacetyl CoA) kalles ketogene. Acetoacetat er et av ketonlegemene som også inkluderer 3-hydroxybutyrat og aceton.

Leucin og lysin er de eneste rent ketogene aminosyrene som finnes i proteiner. Disse karbon-skjelettene er ikke substrater for glukoneogenese og kan derfor ikke bidra til dannelse av glukose og glykogen.

Katabolisme: Karbonskjelettene i aminosyrer**Aminosyrer som danner oxaloacetat**

- *Asparagin* hydrolyseres av asparaginase, og det frigis ammoniakk og aspartat. Aspartat mister sin aminogruppe ved transaminasjon, og det dannes oxaloacetat. (Enzym: asparaginase og amino transferase).

Aminosyrer som danner α -ketoglutarat

- *Glutamin* omdannes til glutamat og ammoniakk ved hjelp av enzymet glutaminase. Glutamat omdannes til α -ketoglutarat ved transaminasjon, eller via oksidativ deaminering av glutamat dehydrogenase.
- *Prolin* oksideres til glutamat, glutamat transamineres eller oksidativt deamineres til α -ketoglutarat.
- *Arginin* spaltes av arginase for å danne ornitin (dette skjer først og fremst i leveren, som en del av ureasyklus). Ornitin omdannes så til α -ketoglutarat.
- *Histidin* deamineres oksidativt av histidase til urocanic acid, som deretter danner N-formiminoglutamat (FIGlu). FIGlu donerer sin formiminogruppe til tetrahydrofolat, og man står igjen med glutamat.

Aminosyrer som danner pyruvat

- *Alanin* mister sin aminogruppe ved transaminasjon og danner pyruvat.
- *Serin* kan konverteres til glysin og N^5 , N^{10} -metylenetetrahydrofolat. Serin kan også konverteres til pyruvat av serin dehydratase.
- *Glysin* kan enten bli konvertert til serin ved å legge til en metylengruppe fra N^5 , N^{10} -metylenetetrahydrofobic acid, eller bli oksidert til CO_2 og NH_4^+ .
- *Cystin* reduseres til cystein, ved bruk av $NADH + H^+$ som reduktant. Cystein gjennomgår desulfurering for å gi pyruvat.
- *Treonin* konverteres til pyruvat eller til α -ketobutytrat som danner succinyl CoA.

Aminosyrer som danner fumarat

- *Fenylalanin* og *tyrosin* hydroksilering av fenylalanin fører til dannelsen av tyrosin. Denne reaksjonen som katalyseres av fenylalanin hydroksilase er den første reaksjonen i katabolismen av fenylalanin. Metabolismen av fenylalanin og tyrosin går altså sammen, og danner til slutt fumarat og acetoacetat. Fenylalanin og tyrosin er derfor både glukogene og ketogene.

Aminosyrer som danner succinyl CoA

- *Metionin* er en av fire aminosyrer som danner succinyl CoA. Denne aminosyren er viktig å legge merke til fordi den omdannes til S-adenosylmetionin (SAM), den største metylgruppedonoren i en-karbon metabolismen. Metionin er også en kilde til homocystein – en metabolitt forbundet med atherosklerotisk vaskulær sykdom.

- *Valin*

og *isoleucin* er forgrenede aminosyrer som gir succinyl CoA (se neste seksjon).

- *Treonin* dehydreres til α -ketobutyrat, som omdannes til propionyl CoA, prekursoren til succinyl CoA (Treonin kan også konverteres til pyruvat).

Aminosyrer som danner acetyl CoA eller acetoacetyl CoA

- *Leucin* er ketogensk og danner derfor acetyl CoA og acetoacetat.

- *Isoleucin* er både ketogensk og glukogensk og gir både acetyl CoA og propionyl CoA.

Nedbrytningen av forgrenede aminosyrer

isoleucin, *leucin* og *valin* (alle er essensielle) – de tre første trinnene er like:

De metaboliseres først og fremst i perifert vev (muskulatur), heller enn i lever.

1. Aminosyrene transamineres (branched-chain α -amino acid aminotransferase)
2. Oksidativ dekarboksilering (branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex – Coenzym: pyrofosfat, lipoic acid, FAD, NAD⁺, CoA)
3. Dehydrogenering

- *Lysin* er ketogen og blir til acetoacetyl CoA.

- *Tryptofan* er både glukogensk og ketogensk og gir alanin og acetoacetyl CoA.

Folinsyre i aminosyremetabolisme

Noen syntetiske reaksjonskjeder krever at man legger til enslige karbongrupper. Disse en-karbon-enhetene kan eksistere i ulike oksidasjonsformer; metan, metanol, formaldehyd, formic acid, karbonsyre. Disse enslige karbon-enhetene kan overføres fra bærere som tetrahydrofolinsyre og S-adenosylmetionin til spesifikke strukturer som syntetiseres eller modifiseres.

Tetrahydrofolinsyre (THF) er den aktive formen for folinsyre, og dannes fra folat av dihydrofolat reduktase i en tostegsreaksjon som krever to NADPH. THF gjør at en-karbon-sammensetningene gjenkjennes og manipuleres av biosyntetiske enzymer.

Biosyntese av ikke-essensielle aminosyrer

1. Syntese av α -keto syrer

Alanin, aspartat og glutamat syntetiseres ved å overføre en aminogruppe til α -ketosyrene pyruvat, oxaloacetat og α -ketoglutarat (respektivt). Glutamat skiller seg ut fordi den kan også syntetiseres ved reversibel oksidativ deaminering, katalysert av glutamat dehydrogenase.

2. Syntese ved amidering

Glutamin har en amidlink med ammoniakk ved γ -karboxyl'en. Glutamin dannes fra glutamat av glutamin syntetase. Reaksjonen drives av hydrolyse av ATP. Asparagin har en amidlink med ammoniakk ved β -karboxyl'et. Asparagin dannes fra aspartat av asparagin syntetase, og glutamin brukes som amid donor. Reaksjonen krever ATP.

3. Glutamat omdannes

Glutamat omdannes til prolin ved sykliske og reduksjonsreaksjoner.

4. Serin og glysin

Serin kommer fra 3-fosfoglyserat, en intermediær i glykolysen, som først oksideres til 3-fosfopyruvat og deretter transamineres til 3-fosfoserin. Serin dannes ved hydrolyse av fosfat-esteret. Serin kan også dannes fra glysin gjennom overflyttingen av en hydroxymetylgruppe. Glysin syntetiseres fra serin ved å fjerne en hydroxymetylgruppe. Dette gjøres også med hjelp fra serin hydroxy-

metyl transferase. Cystein syntetiseres av to reaksjoner hvor homocystein bindes til serin, og danner cystationin, som deretter hydrolyseres til α -ketobutyrat og cystein.

5. Tyrosin dannes

Tyrosin dannes fra fenylalanin av fenylalanin hydroxylase. Reaksjonen krever molekylær oksygen og koenzymet tetrahydrobiopterin, som kan syntetiseres i kroppen. Både tyrosin og cystein dannes fra en essensiell aminosyre, og er derfor bare ikke-essensiell å regne så lenge man har tilgang på substratene.

Aminosyrer – spesialiserte produkter... (kap21)

I tillegg til å være byggesteiner for proteiner er aminosyrer prekursorer for mange nitrogensammensetninger:

- œ porfyriner
- œ neurotransmittere
- œ hormoner
- œ puriner
- œ pyrimidiner

5.8 Gametogenese og befruktning

Kilder: Martini, *Fundamentals of Anatomy and Physiology*, 6th Ed. (Prentice Hall), Sand/Sjåstad/Haug *Menneskets fysiologi* (Gyldendal), forelesningsnotat

Det menneskelige reproduksjonssystemet produserer, lagrer, pleier og transporterer funksjonelle mannlige og kvinnelige kjønnsceller, eller gameter. Befruktning skjer når en mannlig og en kvinnelig gamet smelter sammen til en enkelt celle (zygote). Fusjonen av disse gametene fører frem til forløsningen av en nyfødt som vokser opp som den neste generasjonen.

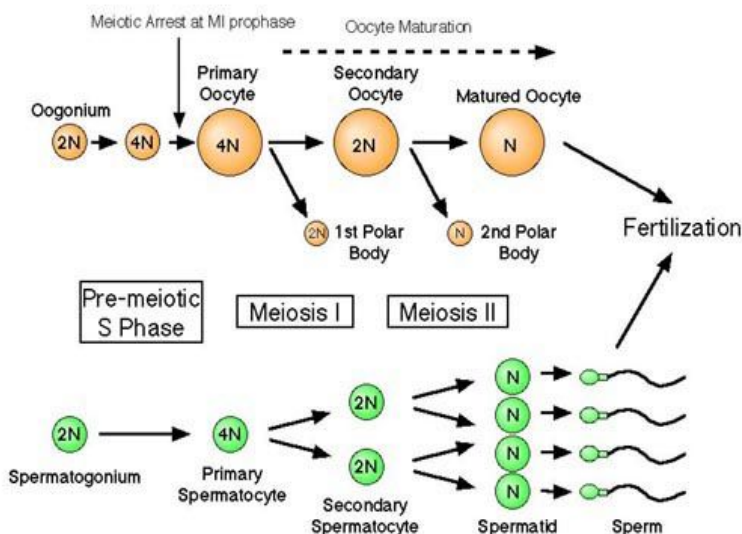
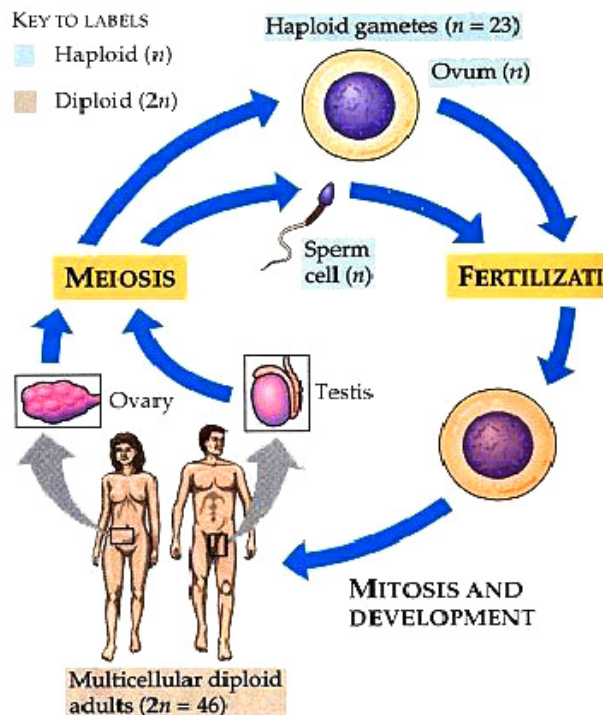
Reproduksjonssystemet består av følgende deler:

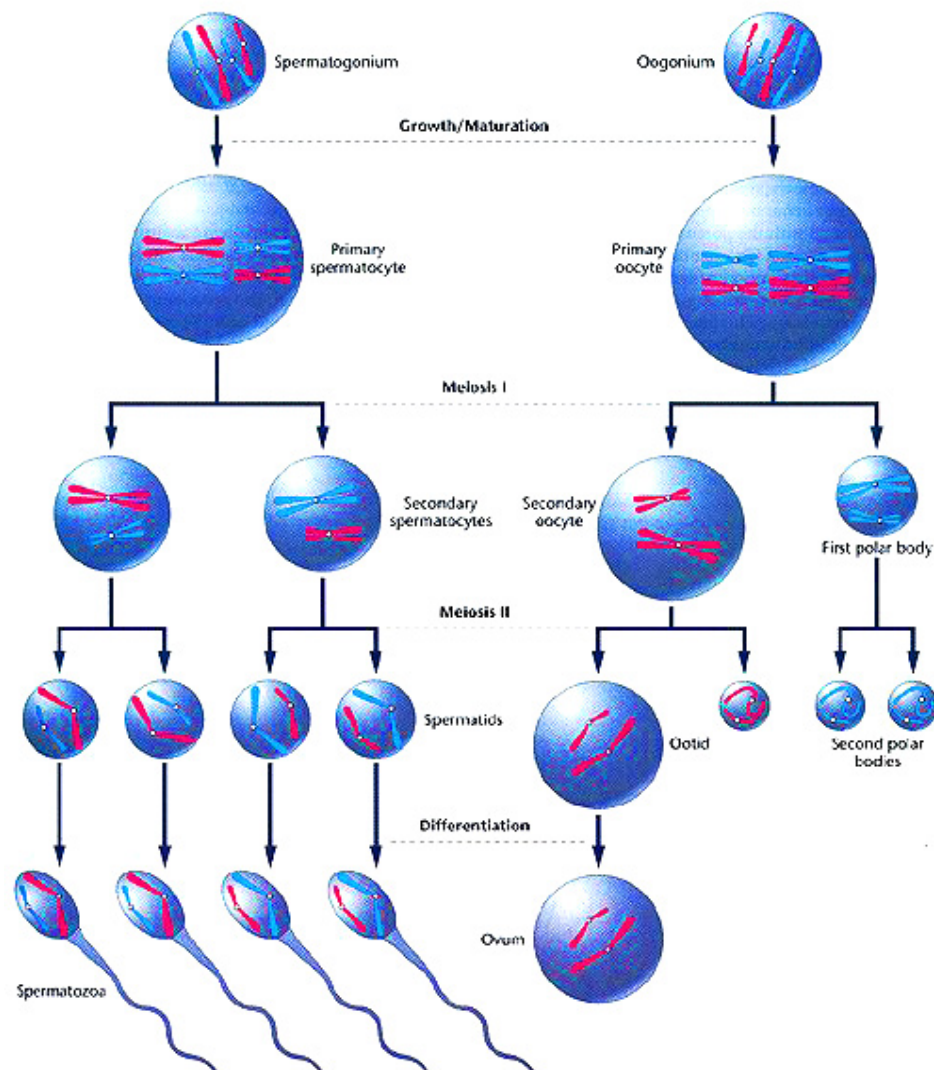
- ⌘ Gonader, eller reproduksjonsorgan som produserer gameter og hormoner
- ⌘ Ledere som mottar og transporterer gametene
- ⌘ Kjertler og organer som sekreterer væske inn i lederne til reproduksjonssystemet eller inn i andre utskillende ledere
- ⌘ Perineale strukturer med felles betegnelse ytre genitalia

I struktur har mannlige og kvinnelige gonader felles trekk, med kamre og åpninger ut av kroppen. I funksjon er de derimot temmelig forskjellige.

Voksne menns testikler produserer kjønnshormoner (androgener), primært testosteron, og de mannlige gametene – spermene – i et volum på ca. 500 millioner hver dag. De modnes på vei ut av kroppen i den perioden det tar å svømme gjennom de lange lederne i testiklene. De blandes også med sekreter på veien, og blandingen kalles sæd. Aller siste modningssteg skjer i det sæden er på vei ut av kroppen.

I voksne kvinner frigir ovariene, de kvinnelige gonadene, normalt en gamet hver måned. Gameten som frigis er en umoden gamet, kalt en oocyt. Den transporteres ned egglederne til livmoren. Gameten modnes til et egg, *ovum*, etter meiose 2. Meiose 2 fullføres bare ved befruktning.





Struktur mannlig reproduksjonsorgan

- ☞ Testis
- ☞ Seminiferous tubules
- ☞ Rete testis
- ☞ Efferent ductus
- ☞ Epididymis (hode, kropp, hale)
- ☞ Ductus deferens

Ytre: skrotum og penis

Indre: to testikler, deres utførselsganger til urinrøret, prostata (blærehalskjertelen) og noen andre mindre kjønnskjertler

Struktur kvinnelig reproduksjonsorgan

- ☞ Vestibyle
- ☞ Vagina
- ☞ Urinleder
- ☞ Livmorhals
- ☞ Livmor
- ☞ Uterine horns

- ☞ Eggledere
- ☞ Infundibulum
- ☞ Ovariene

Ytre: kjønnsleppene og klitoris

Indre: ovariene med de to egglederne, uterus og vagina

Hormoner

Gonadene har to hovedoppgaver: produsere/lagre kjønnsceller og produsere kjønnshormoner.

Kjønnshormonene er testosteron, østrogen og progesteron. Disse er nødvendige for utviklingen av kjønnsorganene.

Blod-testis-barrièren gjør at diffusjon er eneste metode for å påvirke testiklene. Hypofyseforlappen regulerer gonadenes funksjoner. Der produseres luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH). Sammen styrer disse kjønnscellemodningen og hormonproduksjonen i gonadene.

LH påvirker Leydigcellene i testiklene til økt produksjon av testosteron, og dette gir økt spermieproduksjon. FSH påvirker Sertolicellene i testiklene til direkte økt produksjon av spermier, samt inhibin som reduserer hypofyseforlappens produksjon av FSH (negativ feedback), men virker nesten ikke på LH.

Testosteron har tilsvarende negativ feedbackmekanisme på hypothalamus, som indirekte reduserer produksjonen av LH og FSH i hypofyseforlappen. Det er hormonet Gn-RH (gonadotropin-stimulerende hormon) fra hypothalamus som styrer hypofyseforlappen.

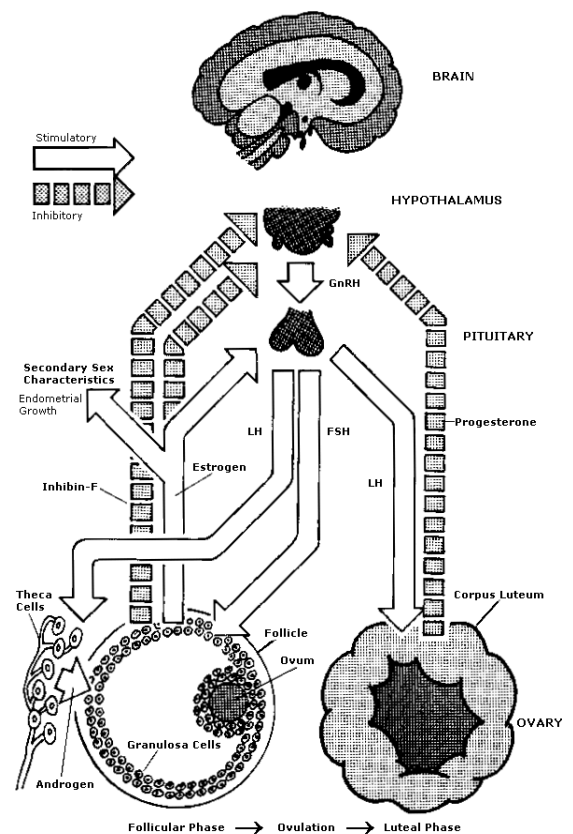
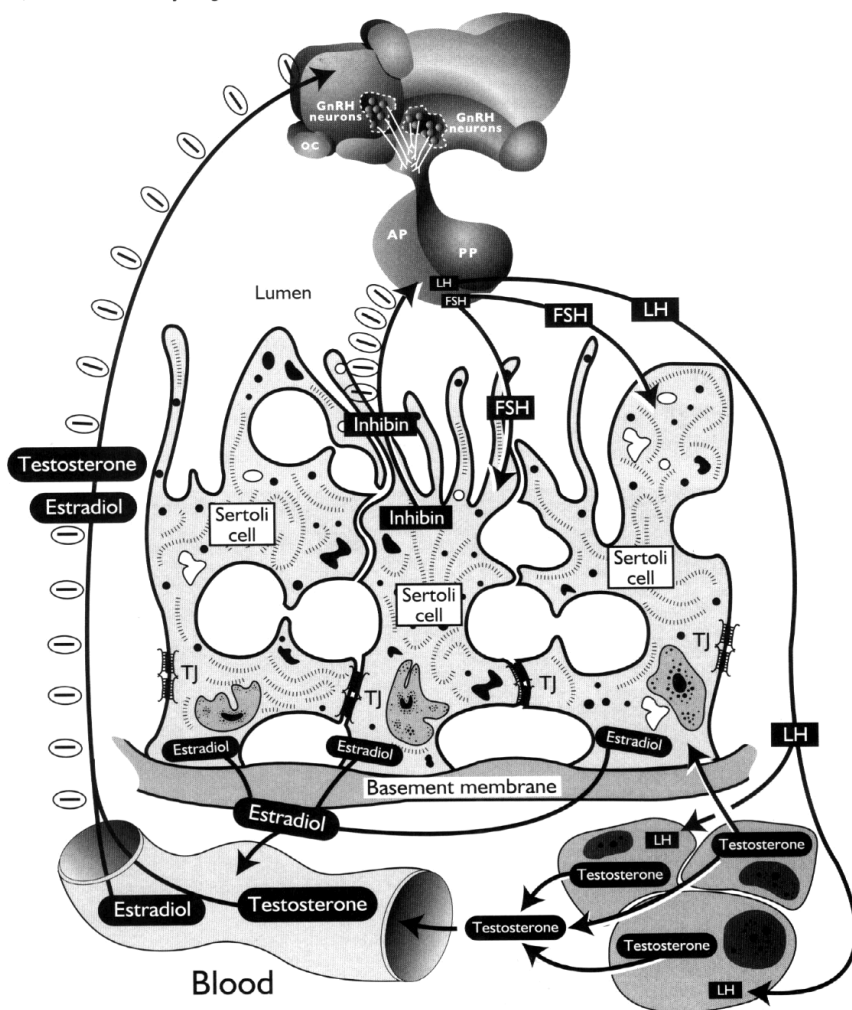


Figure 11-1. The Female Hormone System

Dette samspillet gir stabil spermieproduksjon gjennom det voksne livet, og dette skiller testiklene fra ovariene. Hos kvinnen er produksjonen av hormoner og eggceller periodisk, og begrenset til en periode på 35-40 år.

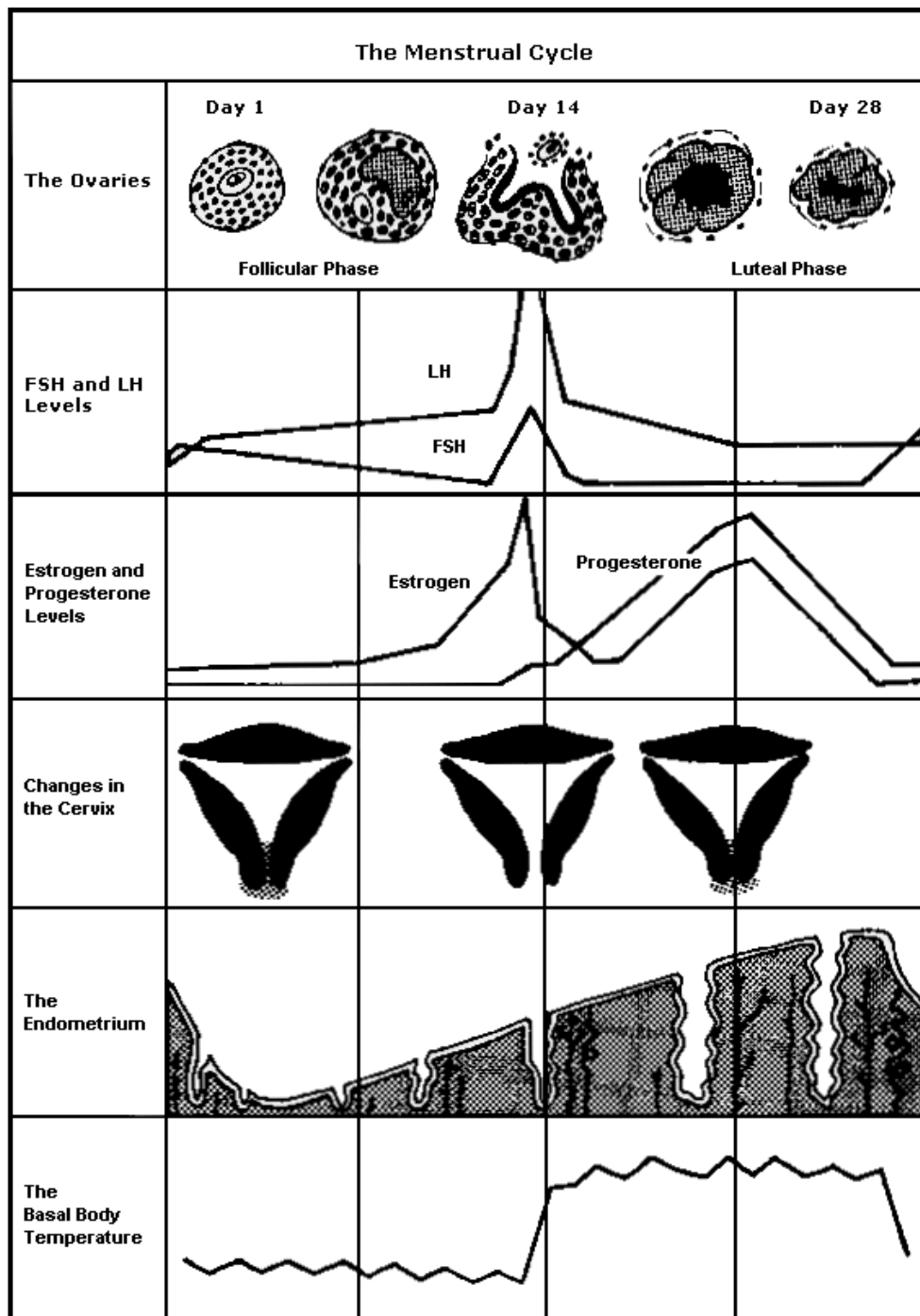


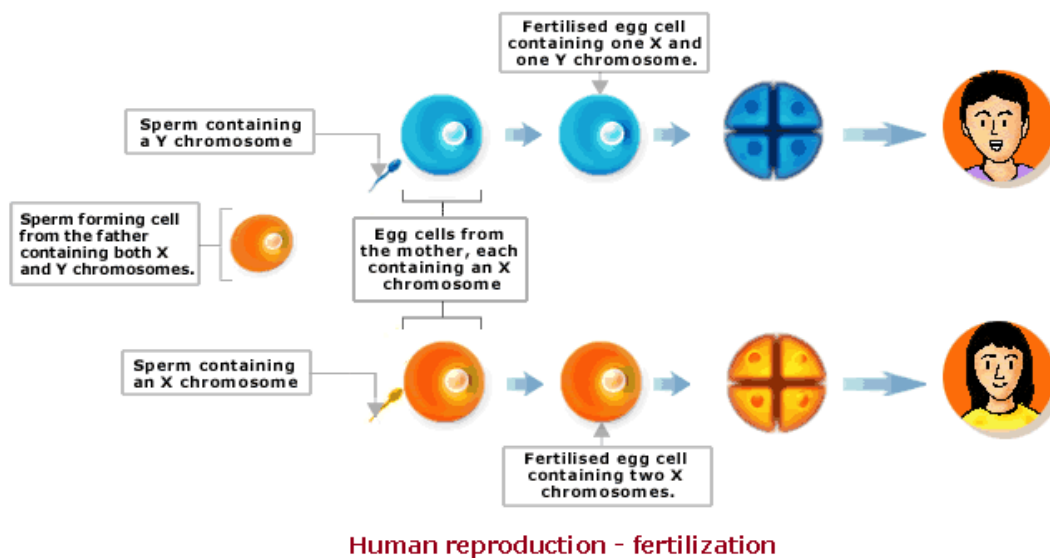
Figure 11-2. Cyclical Changes in the Menstrual Cycle

Utvikling av sperm og egg

Selv om meiosene i prinsippet er like i utviklingen av sperm og egg er det en del forskjeller. Det dannes i meget stort antall spermceller, og dette pågår hele livet. Meiotiske delinger i dannelse av spermier starter imidlertid ikke før ved puberteten. Modningen av sperm fra forløperceller går fort. Forløperne kalles *spermatogonier* som kan dele seg til nye spermatogonier, samt utvikles til *primær spermatocyt*. Ved meiose 1 dannes fra primær spermatocyt to *sekundære spermatocytter*. Ved meiose 2 dannes *spermatider* ($n=1$) som utvikles videre til *spermceller* ($n=1$). Fra primær spermatocyt dannes derfor 4 spermceller.

Utvikling av egg starter allerede på fosterstadiet. Meiose 1 starter også da, men avsluttes ikke før etter puberteten. Da modnes ved hver menstruasjonssyklus et meget lite antall egg. Fra *oogonier* dannes primære oocytter, deretter sekundære oocytter som modnes til ovum (eggcellen). Ved hver meiose mottar en av de resulterende cellene det meste av cytoplasma. Den andre cellen har samme DNA-innhold, men svært lite cytoplasma og har tilsynelatende ingen funksjon («polarlegeme»). Ved meiose 2 som skjer som en mitose, men uten forutgående DNA-replikasjon dannes det modne egget, ovum, samt et polarlegeme. Fra 1 primær oocyt dannes derfor bare 1 ovum og 3 polarlegemer som degenererer (1 ved hver meiose og 1 ekstra fordi også polarlegemet fra meiose 1 deler seg).

Sammensmelting av en sperm og egg fører til befruktet egg (zygote). Siden det er tilfeldig hvilken spermcelle og eggcelle som fusjoneres blir diversiteten stor, ca. 2^{46} ulike kombinasjoner. Det genetiske grunnlaget for å si at hvert individ er unikt er således meget sterkt. Kun monozygote tvillinger («eneggede») er genetisk identiske. Toeggede tvillinger er ikke mer beslektet genetisk enn vanlige søsken.



Spermatogenese

Skill mellom spermatogenese og spermiogenese. Spermatogenese er produksjon av spermier, mens spermiogenese er det siste skrittet i spermatogenesen.

Spermatogenese består av tre prosesser.

1. Mitose

Spermatogonier gjennomfører celledeling hele livet. En dattercelle fra hver deling dyttes mot lumen av *tubuli seminiferi contorti*. Disse cellene differensierer til primære spermatocytter som forbereder seg til å starte meiose.

2. Meiose

... er en spesiell form for celledeling som er del av gametproduksjonen. Gameter inneholder 23 kromosomer (haploid), halvparten av det normale. Resultatet er et komplett sett (46 kromosomer) når en mannlig gamet smelter sammen med en kvinnelig gamet, og ikke et dobbelt sett (92 kromosomer). I tubuli seminiferi contorti skjer den meiotiske celledelingen som gjør de primære spermatocytene om til spermatider (udifferensierte mannlige gameter).

3. Spermiogenese

Spermatider er små, relativt uspesialiserte celler. Under spermiogenesen differensierer spermatider til fysisk modne spermatozo (sædcelle) – som er noen av de mest spesialiserte cellene i kroppen. Spermiogenese innebærer store endringer i spermatidens interne og eksterne struktur.

Oogenese

Produksjon av ovum, eller oogenese, starter allerede i fosterlivet, aksellererer under puberteten og slutter ved *menopause*. Mellom pubertet og menopause skjer oogenese regelmessig på månedlig basis som del av ovarisk syklus.

I motsetning til spermatogonier er oogonier ferdig med den mitotiske delingen før fødselen. Mellom 3. og 7. måned i svangerskapet gjør de primære oocytene, dattercellene, seg klare til meiosen. De fortsetter helt til profasen i meiose 1, men så stanser prosessen opp. De primære oocytene forblir så i dette stadiet frem til puberteten, da økende nivå av *FSH* (follikkelstimulerende hormon) gjenstarter den ovariske syklusen. Hver måned deretter vil noen av de primære oocytene bli stimulert til videre utvikling.

Ikke alle primære oocytter overlever frem til puberteten. Ovariene har omkring 1-2 millioner primordialfollikler ved fødselen, og alle inneholder hver sin primære oocytt. Ved pubertetsalder er det ca. 400.000 tilbake.

Follikkelmodning

En oocytt er omgitt av et enkelt lag epitelceller, *granulosaceller* – tilsammen utgjør de en primær-follikkel. Folliklene ligger i barken, som er ovariens ytterste lag. Utviklingen starter med at granulosacellene i primærfollikkelen deler seg og blir et flerlaget lag omkring oocytten. Så dannes det en slimfylt spalte, *zona pellucida*.

Tekacellene ligger utenfor granulosacellene, og de er skilt av en basallamina. Disse produserer androgener. De ernærer også granulosacellene ved diffusjon gjennom gap junctions – utløpere fra granulosacellene strekker seg til tekacellene. På den måten blir granulosacellene like viktige for ernæring og utvikling som Sertollicellene er for spermiene.

Follikkelmodningen starter noen dager før menstruasjonsblødningen. 5-10 stk. begynner å vokse. Så går de fleste til grunne. 5-7 dager etter menstruasjonens første dag er det kun 1 tilbake («den beste»). Granulosacellene produserer etter få dager væske, slik at det skapes et hulrom i follikkelens indre. Graafs follikkel er en *preovulatorisk follikkel*, nær ovariets overflate. Denne kan ses som en utbuling. Follikkelveggen sprekker når follikkelen er moden. Første celledeling er fullført, og det er blitt en befruktningsdyktig, sekundær oocytt.

Selv om hendelsene i kjernen i ovariene under meiose er de samme som i testiklene er det to viktige forskjeller.

1. Cytoplasma i den primære oocytten fordeles ulikt under de to meiotiske delingene. Oogenesen produserer en funksjonell ovum, som inneholder mesteparten av cytoplasma, og to til tre polarlegemer – ikke-funksjonelle celler som senere går til grunne.

2. Ovariene slipper ut en sekundær oocyt og ikke en moden ovum. Den sekundære oocytten hviler i metafase av meiose 2. Meiosen fullføres hverken uten, eller tidligere enn, befruktningen.

Alder og oogenese

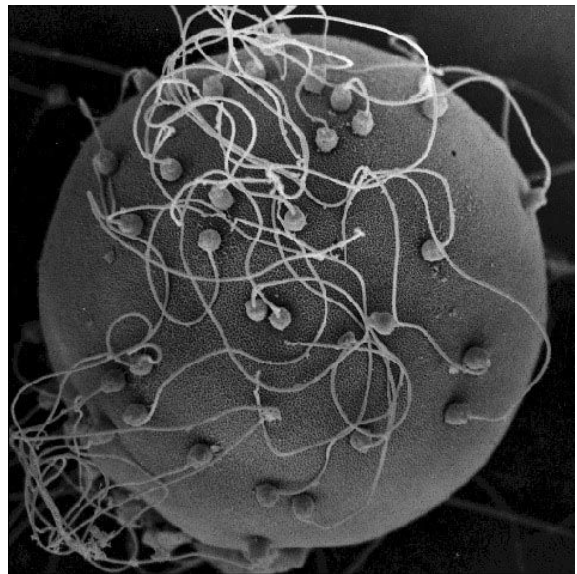
Selv om mange primordialfollikler kan ha utviklet seg til primære follikler, og flere primære follikler kan ha blitt omgjort til sekundære follikler, så er det vanligvis bare en enkelt oocyt som frigis i hver runde av den ovariske syklus. Resten går til grunne. Ved puberteten inneholder hver ovarie omkring 200.000 primordialfollikler. Førti år senere er det få eller ingen follikler tilbake, selv om ca. bare 500 er blitt frigitt.

Befruktning

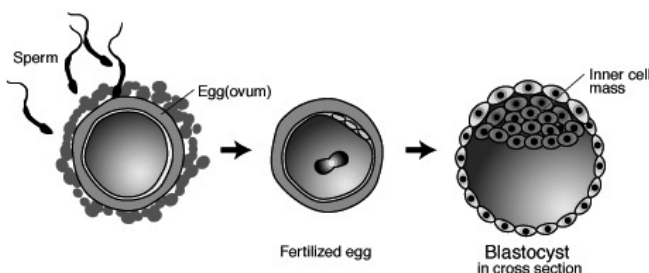
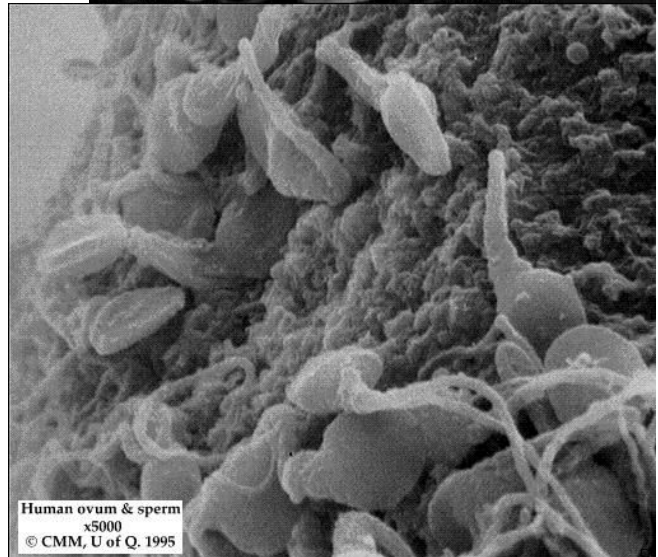
Befruktning involverer fusjonen av to haploide gameter til en zygote som inneholder 46 kromosomer, slik det normalt er i en somatisk celle. De to gametene har funksjonelt forskjellige oppgaver, og deres bidrag til zygoten er også forskjellig. Det er et vindu på 12-24 timer fra egglosning hvor befruktning er mulig.

Den mannlige spermatozo «leverer varene» (paternelle kromosom) etter sin lange reise. Den er liten og effektiv.

Den kvinnelige gameten står i kontrast til dette, med en diameter som er over dobbelt av lengden av en spermatozo. Volumet er omtrent 2.000 ganger så stort. I tillegg står denne for hele utvalget av celleorganeller. Den inneholder nok mRNA og byggestener til ca. den første uken etter fusjonen.



Den kvinnelige gameten er omgitt av et proteinskall før befruktning. Hodet på spermene inneholder molekyler som bryter ned proteinskallet. Deretter er det mulig å trenge gjennom selve membranen og befrukte egget. I samme øyeblikk frigjøres store mengder Ca^{2+} -ioner inne i egget. Dette tror man er en del av mekanismen for å hindre flere spermier i å trenge inn. I tillegg markerer det starten på bevegelsen av den maternelle pronukleus til senter av egget.



5.9 Embryoet – fra befruktet eggcelle til tre kimlag

Det er fint å ha ei fysiologibok med flotte, fargerike illustrasjoner mens man leser notatet.

Når **zygoten** har nådd tocellestadiet gjennomgår den en rekke celledelinger, antallet celler øker, og de blir mindre for hver deling og benevnes **blastomerer**. Cellene samler seg i en kompakt kule med tette bindinger (tight junctions). En indre og ytre cellemasse skapes. Mellom de indre cellene kommuniseres det hyppig ved åpne forbindelser, gap junctions. Den innerste cellemassen er grunnlaget for det egentlige fosteret, mens det ytre laget er utgangspunkt for morkaka. Når deling har ført frem til 16 blastomerer, benevnes embryoet **morula**.

Når cellesamlingen når uterincaviteten (cavita-hulrom), trenger veske inn blant cellen og et hulrom dannes i cellesamlingen, **blastocoelet**. På dette tidspunktet kalles embryoet **blastocyst**. Cellene i den indre cellemasse heter nå **embryoblast** og ligger ved den ene polen, og cellene fra den ytre cellemassen benevnes **trofoblasten** hvor **placenta** (morkaka) utvikles. Blastocysten trenger nå inn i **uterus, implantation**.

Dette skjer som et samspill mellom veggen i uterus og trofoblasten, og ved slutten av første uke etter befruktning. Uterusvegg inndeles i tre lag **endometrium** (slimhinnen) bekler innsiden, **myometrium**, **perimetrium**. Menstruasjonsyklus (28 dager) innebærer endringer i endometrium. Det bygger seg opp for å kunne ta i mot et befruktet egg, og om ingen befruktede egg tar bolig bygges det ned og utskilles. Om et befruktet egg setter seg fast vil endometriet bidra under dannelsen av placenta.

Det bemerkes at fostere utvikler seg i ulik hastighet og at sammenhengen mellom tid og utvikling ikke er absolutt, men snarere et gjennomsnitt av normalvariasjon.

I løpet av andre uke innleires det foreløpige embryoet fullstendig i endometrium og den bilaminære kimsken dannes. I begynnelsen av andre uker er blastocysten delvis innleiret i endometrium. Trofoblasten differensierer seg ut i to lag: et indre lag av enkjernede celler **cytotrofoblast**, og et ytre lag av flerkjernede celler, **syncytiotrofoblast**.

I denne prosessen er det cellene i cytotrofoblasten som deler seg og fusjonerer inn i syncytiotrofoblasten, hvor de mister sin individuelle cellemembran. Ok?

Det dannes seg lakuner i syncytiotrofoblasten, blod fra mor løper inn i lakun-systemet og mot slutten av den andre uke danner det seg et primitivt kretsløp.

Cellene i den indre cellemassen eller embryoblasten differensierer i to lag, **hypoblastlaget** og **epiblastlaget**. Cellene fra hvert lag danner et flatt lag, den **bilaminære kimsken**. Det dannes et lite hulrom i epiblasten, **amniocaviteten**. I hypoblasten utdifferensieres det en tynn membran, den **exocoelome membran**. Denne membranen danner sammen med hypoblasten **exocoelomhulen** (den primitive plommesekken).

Det dannes et nytt lag av celler mellom den indre overflaten av cytotrofoblasten og exocoelomhulen. Disse cellene er derivert fra plommesekken og benevnes det **ekstraembryonale mesoderm**. I dette laget dannes hulrom som vokser sammen og danner det **extraembryonale coelom**.

Hypoblasten produserer ytterligere noen celler som danner den **sekundære plommesekken**.

Endometriet heles etterhvert fullstendig der hvor det tidlige embryoet trengte inn. Det kan forekomme små blødninger i denne prosessen som kan forveksles med menstruasjon.

Den sentrale begivenheten i den tredje uke er **gastrulasjonen** som betegner de hendelser hvor de tre kimlagene (**ectoderm**; **mesoderm**; **endoderm**) dannes.

Denne prosessen starter med dannelsen av primitivfuren. En fure på overflaten av epiblastet. På et 15-16 dagers embryo ses den tydelig som en smal fure med en liten vold på begge sider.

I den cephal (kraniale- mot hodet) enden av furen oppstår en liten forhøyning, **primitivknuten**, denne omgir en liten fordypning som kalles **primitivgroppen**.

Epiblastcellene migrerer nå inn mot primitivfuren, hvor de frigjør seg fra epiblasten, og krenger seg inn under den. Denne vandringen av celler kalles invaginasjonen.

Cellene presset hypoblasten til side og danner den **embryonale endoderm**. Andre celler legger seg inn mellom epiblasten og den nydannede endodermen og danner **mesodermen**. De resterende cellene i epiblasten utgjør ectodermen. Epiblasten gir som vi ser opphav til alle de tre kimlag i fosteret.

Fastsettelsen av legemets akser skjer i gastrulasjonen. Noe sammenfallende i tid med denne prosessen dannes **notochorden**, en streng av celler som danner grunnlaget for det axiale skjelett. Den dannes ved celler som migrerer ned i primitivgroppen, og dannes kranialt- kaudalt (fra hode mot haleben).

Frem til fjerde uke vokser og endres kimsivene stadig ved migrasjon av celler gjennom primitivfuren, men ved slutten av fjerde uke skjer regressive forandringer, den skrumper inn og forsvinner. I den cephal del begynner kimlagene deres spesifikke differensiering i midten av tredje uke. Den kaudale del begynner først å differensiere i slutten av fjerde uke. Fosteret utvikler seg således i cephalokaudal retning.

Ordliste

(taksonomi)

til bruk ved beskrivelse av læringsmål

Innledning

All kompetanse kan forstås som evnen til å reagere hensiktsmessig på en utfordring. Høy kompetanse betyr å kunne gi adekvat reaksjon på kompliserte utfordringer. Utvikling av kompetanse på et høyere nivå forutsetter at man allerede innehar kompetanse på lavere nivå innen samme område.

Ordlista er delt i tre, med separat angivelse av egnede ord for beskrivelse av kunnskaper, ferdigheter og holdninger. De ordene som er oppført i listene, er tenkt som hjelpemiddel for de som skal formulere læringsmål. Hvis man mener at andre ord og uttrykk bør brukes i stedet, er det naturligvis i orden, forutsatt at de uttrykk man velger, er rimelig presise og forståelige, og at de brukes på samme måte av alle fagmiljøer. Det må være en forutsetning at en student som leser ulike målbeskrivelser, trygt skal kunne oppfatte et bestemt uttrykk på samme måte uansett hvem som har skrevet listene.

Ordene i lista er gruppert etter nivå, på den måten som er redegjort for nedenfor. Under hver gruppe står noen eksempler på konstruerte formuleringer, som har til hensikt å illustrere hvordan de ulike uttrykkene kan tenkes brukt. Det understrekes at dette er tenkte eksempler, uten at arbeidsgruppen har tatt stilling til hvorvidt akkurat disse formuleringene, med akkurat dette faginnholdet, er hensiktsmessig eller ikke.

Ved avgrensning av nivå og ved valg av egnede ord på ulike nivå har arbeidsgruppen i stor utstrekning basert sitt forslag på tilgjengelige, norske oversettelser av publiserte fagpedagogiske arbeider, nemlig Blooms taksonomi for kunnskapsmål, Simpsons taksonomi for ferdighetsmål og Krathwohls taksonomi for holdningsmål. Arbeidsgruppens forslag representerer i noen tilfelle en forenkling i forhold til de opprinnelige taksonomiene. I realiteten vil nok utviklingen av kompetanse være en mer kontinuerlig prosess enn det som slike nivåbeskrivelser klarer å uttrykke. Oppdelingen i ulike nivå må oppfattes som et forsøk på nødvendig tillem্পning for å lage et praktisk nyttig redskap. Om deler av forslaget skulle vise seg lite hensiktsmessig i praktisk bruk, vil man naturligvis kunne foreta de nødvendige justeringer på et hvilket som helst tidspunkt.

Kunnskapsmål

Kunnskap er et område vi har mye erfaring med. Tradisjonelt har eksamen i hovedsak dreid seg om å teste kunnskap. Imidlertid synes det som om mange har tendens til å forestille seg læringsmål som uttrykker et lavt kvalitetsnivå. Det er en god del tenkearbeid som må gjøres for å spesifisere de kompetansenivå som vi reelt ønsker og forventer at studenene skal ha nådd på de ulike trinn i studiet.

Arbeidsgruppen foreslår lista delt inn i 6 blokker som uttrykker en trinnvis økning i kunnskapens kvalitet og praktiske anvendelighet.

<i>Nivå</i>	<i>Kvalitet</i>	<i>Uttrykkes ved å</i>
1	Hukommelse	gjenfortelle det som står i læreboka, med lærebokas ord og uttrykk, isolerte enkeltopplysninger
2	Forståelse	gjengi lærestoffet med egne ord, trekke sammenbindende linjer mellom ulike deler av fagstoffet, påpeke likheter og forskjeller osv
3	Anvendelse	bruke innlært stoff til å løse enkle oppgaver på en standardisert måte
4	Analyse	bruke innlært stoff til å dele opp komplekse oppgaver i enklere delproblemer, skille disse fra hverandre og løse delproblemene hver for seg
5	Syntese	kople sammen innlært stoff fra ulike deler av faget til å løse komplekse oppgaver på en original og situasjonstilpasset måte
6	Vurdering	gi uttrykk for egne refleksjoner omkring kunnskapens validitet, nytteverdi osv

Det vil være naturlig at man i studiets stadium I formulerer mål på nivå 1-3, mens man i stadium II fortrinnsvis bruker nivåene 2-4, og at man etter stadium III forventer at studentene vil ha nådd kompetansenivå 3-5 (6).

1. Hukommelse

- ☞ Gjengi
- ☞ Angi
- ☞ Definere
- ☞ Beskrive
- ☞ Navngi

Eksempel:

- Definere begrepet godartet svulst
- Navngi de ulike lagene i veggen i tynntarmen
- Beskrive avviket fra normal histologi ved lobær pneumoni
- Angi øvre normalgrense for arterielt blodtrykk

2. Forståelse

- ☞ Forklare
- ☞ Påpeke forskjeller
- ☞ Karakterisere

Eksempel:

- Forklare hvordan lysmikroskopet virker
- Påpeke de viktigste kliniske forskjellene mellom obstruktiv og restriktiv ventilasjonsinnskrenkning
- Forklare hvordan utvekslingen av oksygen og karbondioksid foregår i alveolene

3. Anvendelse

- ☞ Finne
- ☞ Bruke
- ☞ Beregne

Eksempel:

- Bruke begreper fra klassisk mekanikk til å forklare virkningen av lårmusklene på kneleddet
- Beregne væskedefisitt ut fra oppgitte verdier på relevante blodprøver
- Forklare hvordan hjertesvikt kan føre til redusert gassutveksling i lungene
- Finne signifikanssannsynlighet ut fra gitte hypoteser og oppgitt observerte verdier

4. Analyse

- ☞ Analysere
- ☞ Identifisere
- ☞ Undersøke
- ☞ Finne ut
- ☞ Skjelne mellom
- ☞ Fortolke
- ☞ Gjøre rede for

Eksempel:

- Fortolke oppgitte verdier på en serie blodprøver
- Analysere sykehistorie hos pasient med respirasjonsbesvær, med tanke på mulig etiologi
- Undersøke om et gitt symptomkompleks lar seg forklare ved et bestemt patofysiologisk forhold

5. Syntese

- ☞ Kombinere
- ☞ Foreslå
- ☞ Velge
- ☞ Konkludere

Eksempel:

- Foreslå (og begrunne) målrettet utredning av pasient med respirasjonsbesvær
- Velge mellom ulike behandlingsalternativer ut fra oppgitt sannsynlig diagnose og mulige differensialdiagnoser, samt vurdere nytte og risiko

6. Vurdering

- ☞ Bedømme
- ☞ Vurdere
- ☞ Drøfte
- ☞ Diskutere
- ☞ Avgjøre
- ☞ Begrunne

Eksempel:

- Diskutere fordeler og ulemper ved screeningundersøkelser, antibiotikabruk, tilsetning av fluor til drikkevann ol, foreslå forskningsprosjekter som kan bidra til å avklare situasjonen og gjøre det lettere å ta stilling til spørsmålet
- Stille diagnose ut fra kompliserte og delvis motstridende opplysninger, begrunne valget ut fra sannsynlighetsbetraktninger og vurdering av konsekvenser ved å ta feilden ene eller andre vegen
- Vurdere evidens for årsakssammenheng mellom faktor og sykdom, ved mangelfull og delvis konfliktfyllt, tilgjengelig informasjon
- Vurdere om en pasients tilstand er slik at han/hun trenger innleggelse i sykehus

Ferdighetsmål

I noen grad gjelder samme betraktninger for ferdigheter som for kunnskaper når det gjelder vår erfaring med å formulere læringsmål og å teste om målene er oppnådd.

Arbeidsgruppen foreslår lista delt inn i 4 blokker som uttrykker en trinnvis økning i ferdighetenes kvalitet og praktiske anvendelighet.

<i>Nivå</i>	<i>Kvalitet</i>	<i>Uttrykkes ved å demonstrere</i>
1	Persepsjon	praktisk gjenkjennelse av relevant, sensorisk informasjon (ved hjelp av syn, hørsel, lukt, taktil sans osv)
2	Imitasjon	enkle mønstre av kombinert sensorisk og motorisk aktivitet
3	Stereotyp handling	praktisk bruk av relativt enkle motoriske aktiviteter til å løse usammensatte oppgaver
4	Kompleks handling	kombinasjon og tilpasning ulike motoriske aktiviteter til å løse sammensatte oppgaver

Det vil være naturlig at man i studiets stadium I formulerer mål på nivå 1-2, mens man i stadium II bruker nivåene 1-3, og at man etter stadium III forventer at studentene på en del områder vil ha nådd kompetansenivå 4. En vil anta at læringsmål for utplasseringsperioden vil måtte inneholde et betydelig innslag av ferdighetsmål, og da særlig på nivå 3-4.

1. Persepsjon

- œ Gjenkjenne
- œ Registrere

Eksempel:

- Gjenkjenne ulike histologiske strukturer ved mikroskopi av lungevev
- Registrere lokale avvik fra normal hudfarge

2. Imitasjon

- œ Demonstrere
- œ Vise (hvordan)

Eksempel:

- Demonstrere munn-til-munn-ventilasjon og utvendig hjertekompresjon på dokke
- Vise hvordan man tester på sidestabilitet i kneledd
- Demonstrere palpasjon av lever

3. Stereotyp handling

- œ Foreta
- œ Utføre
- œ Gjennomføre
- œ Fortolke
- œ Skrive, fylle ut skjema

Eksempel:

- Utføre perkusjonsundersøkelse av lungene og gjenkjenne dempning
- Foreta otoskopisk undersøkelse av pasient
- Gjennomføre standard anamneseopptak

- Utføre en orienterende, nevrologisk undersøkelse
- Fortolke enkeltfunn ved klinisk undersøkelse
- Fylle ut rekvisisjon på røntgenundersøkelse med angivelse av relevante, kliniske opplysninger
- Skrive henvisning til undersøkelse ved spesialist

4. Kompleks handling

- œ Improvisere
- œ Modifisere
- œ Kombinere
- œ Beherske
- œ Videreutvikle
- œ Samtale
- œ Informere
- œ Velge

Eksempel:

- Samtale med pårørende til alvorlig syk pasient
- Informere pasient om funn ved undersøkelse
- Modifisere teknikken ved undersøkelse av særlig vanskelig pasient eller ved undersøkelse utført under vanskelige forhold
- Velge å avstå fra rutineundersøkelse hvis ulempene er større enn forventet gevinst
- Velge den behandlingsformen for barn med astma som er mest adekvat i forhold til barnets alder og sykdommens alvorlighetsgrad

Holdningsmål

Holdninger kommer til uttrykk gjennom spontan atferdsmessig respons på en reell utfordring, f.eks. den type utfordring som ligger i å møte personer med annen utdanningsmessig, kulturell eller språklig bakgrunn enn den en selv har.

Det bør være allmenn aksept for at fakultetet skal interessere seg for studentenes holdninger. Holdninger kan ikke betraktes som en ren privatsak, selv om man naturligvis må unngå å stille krav til meninger eller politiske og etiske oppfatninger. Det at Den norske lægeforening har vedtatt et sett med etiske regler som er forpliktende for medlemmene, viser at en slik tankegang har bred støtte i det medisinske miljø.

Holdningsområdet er nok det vanskeligste når det gjelder å formulere læringsmål, dels fordi vi har liten erfaring i å tenke på slike spørsmål, dels kanskje fordi det fort vil bli reell uenighet om hvilke holdninger som er ønskelige. Imidlertid kan det være god grunn til å vurdere om vi ikke har stort behov for eksplisitte målsettinger nettopp på dette området. Det er sannsynlig at en del av den kritikken som fra tid til annen reises mot helsepersonell, har sin bakgrunn i at vi mangler tradisjon for å diskutere holdninger og atferd. Ved å formulere mål for holdninger kan slike spørsmål bringes inn under samme rammeverk som kunnskap og ferdigheter.

Hvis holdningsmål blir sidestilt med mål for kunnskaper og ferdigheter, burde det også være mulig å utvikle et verktøy for å sile ut de - meget få - studenter som på grunn av sine holdninger ikke egner seg til legeyrket. Forutsetningen er at man får klart formulerte krav som studentene skal evalueres opp mot, ved en prosedyre som reguleres i et eksamensreglement.

Arbeidsgruppen foreslår lista delt inn i 5 blokker som uttrykker en trinnvis økning i holdningenes kvalitet og praktiske nytteverdi. Nivåene gjenspeiler særlig graden av bevissthet omkring bakgrunn og motivasjon for de atferdsmessige valg man gjør.

<i>Nivå</i>	<i>Kvalitet</i>	<i>Uttrykkes ved å demonstrere</i>
1	Mottakelighet	evne til å oppdage problemer og utfordringer
2	Reagering	vilje til å modifisere egen atferd etter det situasjonen krever
3	Verdsetting	evne til å anerkjenne andres holdninger
4	Vurdering	evne til fordomsfri kritikk av egne og andres holdninger
5	Integrering	evne til å foreta atferdsmessige valg som gjenspeiler et gjennomtenkt og konsistent verdisystem

Også for holdninger vil det være rimelig å formulere målene på lavere nivå tidlig i studiet, mens man stiller krav om høyere nivå for de senere stadier. Det vil antakelig være naturlig at holdningsmål inngår i beskrivelsen av målsettingene med hovedoppgaven, kanskje særlig på nivå 3-4.

1. Mottakelighet

- ↻ Oppfatte
- ↻ Oppdage

Eksempel:

- Oppfatte at andre legger andre meninger i ord og uttrykk enn en selv
- Oppdage egen mangel på kompetanse/evne til å hankses med et spesielt problem

2. Reagering

- ☞ Akseptere
- ☞ Etterkomme
- ☞ Ta ansvar for
- ☞ Ta initiativ til
- ☞ Søke råd

Eksempel:

- Etterkomme andres behov for særlige adferdsregler (eks. bluferdighet, tiltaleformer)
- Akseptere som et faktum at andre har et annet syn på etiske spørsmål enn en selv
- Ta ansvar og initiativ overfor pasienter som ikke selv har evne/kapasitet/motivasjon til å dra omsorg for seg og sine
- Ta ansvar for egen læring
- Søke råd hos kollega med større erfaring når det vil være til pasientens beste

3. Verdsetting

- ☞ Godta
- ☞ Anerkjenne
- ☞ Vise respekt for
- ☞ Etterleve

Eksempel:

- Anerkjenne foreldres måte å håndtere sitt barns sykdom
- Anerkjenne andres kompetanse, f.eks. andre yrkesgrupper
- Etterkomme spesielle ønsker fra pasient eller pårørende, også når disse framsettes med bakgrunn i et livssyn som avviker fra ens eget
- Godta at pasienter kan være skeptiske til det legen sier

4. Vurdering av muligheter

- ☞ Bedømme
- ☞ Beslutte
- ☞ Sammenstille
- ☞ Avveie

Eksempel:

- Avveie egne beveggrunner mot andres
- Bedømme eget og andres arbeid på en kritisk, fordomsfri og vitenskapelig måte
- Treffe beslutninger ut fra samlet vurdering av faglige og etiske betraktninger

5. Integrering av holdninger i et personlig verdisystem

- ☞ Velge
- ☞ Forkaste
- ☞ Motsette seg
- ☞ Bekjempe
- ☞ Realisere

Eksempel:

- Bekjempe holdninger hos kolleger som ikke oppfører seg som de bør overfor pasienter, kolleger, andre
- Forkaste tidligere praksis når motargumentene vurderes som overbevisende

Muskulatur – rygg og nakke

Muskel	Utspring	Feste	Innervasjon	Tilførsel	Funksjon
Overflatiske muskler					
M. sternocleidomastoideus - <i>caput sternale</i>	1. Øvre del, ventralt manubrium sterni	1. Lateral ½ linea nuchae superior	1. N. accessorius (CN XI) 2. Anterior rami C2-C3(4)	Ramus sternocleidomastoideus a. occipitalis	Felles: 1. Trekke hodet fremover Alene: 1. Tilte hodet mot skulder på samme side 2. Rotere hodet for å snu ansiktet til motsatt side
	1. Øvre side, medialt 1/3 på clavacula	1. Lateralt på processus mastoideus			
M. trapezius	1. Linea nuchae superior 2. Protuberantia occipitalis externa 3. Ligamentum nuchae, medial margin 4. Processus spinosus C7-T12 5. Tilhørende ligamentum supraspinale	1. Øvre, laterale 1/3 clavacula 2. Acromion 3. Spina scapulae	1. N. accessorius (CN XI) 2. Anterior rami C3-C4	Ramus superficialis a. transversae colli	Hjelper til rotasjon av scapulae ved abduksjon av humerus over horisontalen. 1. Øvre fibre eleverer 2. Midle fibre adduserer 3. Nedre fibre senker scapulae
M. deltoideus	1. Inferior edge of the crest, spina scapulae 2. Lateral margin of acromion 3. Nedre, laterale 1/3 av clavacula	1. Tuberositas deltoidea, lateralt på humerus		A. circumflexa humeri posterior	1. Viktig i abduksjon av arm utover første 15 grader (gjørt av supraspinatus) 2. Claviculære fibre hjelper med fleksjon av arm 3. Posterior fibre hjelper med ekstensjon av arm
M. infraspinatus	1. Medial 2/3 av fossa supraspinata (scapulae) 2. Dyp fascia som dekker muskelen	1. Midle fasett på tuberculum majus (caput humerus)	1. N. suprascapularis C5,C6	Ramus infraspinatus a. suprascapularis	1. Del av rotatorcuff 2. Lateral rotasjon av arm i glenohumeral joint
M. teres major	1. Dekker ovalt område dorsalt på scapulae medialt for angulus inferior	1. Medialt, sulcus intertubercularis (proximalt, humerus)	1. N. subscapularis C5-C7	A. circumflexa scapulae	1. Medial rotasjon 2. Ekstensjon av arm i glenohumeral joint
M. teres minor	1. Øvre 2/3 på flat stripe ned på scapulae, dorsalt, rett ved lateral kant på scapulae	1. Nedre fasett på tuberculum majus (caput humerus)	1. N. axillaris	A. circumflexa posterior humeri	1. Del av rotatorcuff 2. Lateral rotasjon av arm i glenohumeral joint
M. latissimus dorsi	1. Processus spinosus T7-L5 2. Crista iliaca 3. Costa 10-12	1. Sulcus intertubercularis (humerus)	1. N. thoracodorsalis (C6-C8)	A. thoracodorsalis	1. Ekstensjon av humerus 2. Adduksjon av humerus 3. Medial rotasjon av humerus
M. semispinalis capitis	1. Transversus processus C7-T6(7) 2. Processus articularis C4-C7	1. Medialt område mellom linea nuchae superior og linea nuchae inferior (os occipitale)			1. Bakoverbøyer og dreier hodet
M. splenius capitis	1. Nedre halvdel, ligamentum nuchae 2. Processus spinosus C7-T4	1. Processus mastoideus 2. Skallen under lateral 1/3 av linea nuchae superior	1. Posterior rami middle cervical n.	Segmentus av dyb cervical a. Aa. posterior intercostal	Med m. splenius cervicis: 1. Ekstensjon nakke, trekke hodet bakover Alene: 1. Trekke og rotere hodet til en side (ansiktet samme vei)

Muskulatur – rygg og nakke

<i>Muskel</i>	<i>Utspring</i>	<i>Feste</i>	<i>Innervasjon</i>	<i>Tilførsel</i>	<i>Funksjon</i>
M. splenius cervicis	1. Processus spinosus T3-T6	1. Processus transversus C1-C3	1. Posterior rami lower cervical n.	Segmentus av dyb cervical a. Aa. posterior intercostal	Med m. splenius capitis: 1. Ekstensjon nakke Alene: 1. Trekke og rotere hodet til en side (ansiktet samme vei)
M. levator scapulae	1. Processus transversus C1-C4	1. Medialt for spina scapulae opp til angulus superior scapulae	1. Anterior rami C3-C4 2. N. dorsalis scapulae (C4,C5)	A. dorsalis scapulae	1. Hever scapulae
M. supraspinatus	1. Medial 2/3 på fossa supraspinata (scapulae) 2. Dyp fascia som dekker muskelen	1. Øvre fasett på tuberculum majus (caput humerus)	1. N. suprascapularis C5,C6	A. suprascapularis	1. Del av rotatorcuff 2. Starten på abduksjon av arm til 15 grader i glenohumeral joint
M. rhomboideus minor	1. Nedre del, ligamentum nuchae 2. Processus spinosus C7-T1	1. Medial kant av spina scapulae	1. N. dorsalis scapulae (C4,C5)	A. dorsalis scapulae	1. Adduksjon av scapulae 2. Hever scapulae
M. rhomboideus major	1. Processus spinosus T2-T5	1. Medial kant av scapulae mellom spina scapulae og angulus inferior	1. N. dorsalis scapulae (C4,C5)	A. dorsalis scapulae	1. Adduksjon av scapulae 2. Hever scapulae
M. serratus posterior superior	1. Nedre del, ligamentum nuchae 2. Processus spinosus C7-T3 3. Ligamentum supraspinale	1. Øvre kant av costa 2-5, lateralt til angulus costa	1. Anterior rami of upper thoracic n. T2-T5	Aa. intercostalis posterior 1-4	1. Hever costa 2-5
M. serratus anterior	1. Lateralt, costa 1-8(9) 2. Dyp fascia over samme intercostal-rom	1. Corsal side, medialt på scapulae	1. N. thoracicus longus	A. thoracica lateralis	1. Trekker frem og roterer scapulae 2. Holder medial-siden og angulus inferior mot thoracal-veggen
M. serratus posterior inferior	1. Processus spinosus T11-L3 2. Ligamentum supraspinale	1. Nedre kant av costa 9-12, lateralt til angulus costa	1. Anterior rami of lower thoracic n. T9-T12	Lowest posterior intercostal a. Subcosta a. Første 2 lumbar aa.	1. Senker costa 9-12 2. Kan forhindre at costa heves når diaphragma senkes
Mellomskikt					
M. rectus capitis posterior minor	1. Processus spinosus C1 (atlas)	1. Medial del av os sacrum, under linea nuchae inferior	1. Posterior ramus C1	A. occipitalis	1. Ekstensjon av hodet
M. rectus capitis posterior major	1. Processus spinosus C2 (axis)	1. Lateral del av os sacrum, under linea nuchae inferior	1. Posterior ramus C1	A. occipitalis	1. Ekstensjon av hodet 2. Rotasjon av hodet til samme side som muskel
M. obliquus capitis superior	1. Processus transversus C1 (atlas)	1. Os sacrum mellom linea nuchae superior og linea nuchae inferior	1. Posterior ramus C1	A. occipitalis	1. Ekstensjon av hodet 2. Bøyer det til samme side
M. obliquus capitis inferior	1. Processus spinosus C2 (axis)	1. Processus transversus C1 (atlas)	1. Posterior ramus C1	A. occipitalis Dyp cervical a. Aa. intercostalis posterior Subcostal aa. Lumbar aa.	1. Rotasjon av ansikt til samme side

Muskulatur – rygg og nakke					
Muskel	Utspring	Feste	Innervasjon	Tilførsel	Funksjon
M. erector spinae (gruppe: ryggstrekkere) - M. iliocostalis 1. m. iliocostalis lumborum					1. Holde kroppen oppreist 2. Rette opp ryggen
	1. Os sacrum 2. Processus spinosus T11-L5 3. Ligamentum supraspinale 4. Crista iliaca	1. Angulus costa, costa (5) 6-12			
	2. m. iliocostalis thoracis	1. Angulus costa, costa 6-12 2. Processus transversus C7			
	3. m. iliocostalis cervicis	1. Angulus costa, costa 3-6	1. Processus transversus C4-C6		
- M. longissimus 1. m. longissimus thoracis					
	Går sammen med iliocostalis i lumbal-regionen, og er festet til processus transversus i lumbale vertebrae	1. Processus transversus T1-T12 2. Lateralt på tubercles, costa (3) 4-12			
	2. m. longissimus cervicis	1. Processus transversus T1-T4(5)			
	3. m. longissimus capitis	1. Processus transversus T1-T4(5) 2. Processus articularis (inferior?) C4(5)-C7	1. Processus mastoideus, posterior		
- M. spinalis 1. m. spinalis thoracis					
	1. Processus spinosus T10(11)-L2	1. Processus spinosus T1-T8 (varierer)			
	2. m. spinalis cervicis	1. Nedre del, ligamentum nuchae 2. Processus spinosus C7 (T1, T2 noen ganger)	1. Processus spinosus C2 (axis)		
	3. m. spinalis capitis	Går vanligvis sammen med semispinalis capitis	Som semispinalis capitis		
Dypt skikt					
M. semispinalis capitis	1. Processus transversus C7-T6(7) 2. Processus articularis C4-C6	1. Medialt område mellom lineae nuchae superior og lineae nuchae inferior			
M. semispinalis cervicis	1. Processus transversus T1-T5(6)	1. Processus spinosus C2 (axis)-C5			
M. semispinalis thoracis	1. Processus transversus T6-T10	1. Processus spinosus C6-T4			
M. multifidus	1. Os sacrum 2. Utspring erector spinae 3. Spina iliaca posterior superior 4. Processus mammillaris L1-L5 5. Processus transversus T1-T12 6. Processus articularis C4-C7	1. Roten av processus spinosus C2 (axis)-L5	Rami posterior n. spinosus		

Muskulatur – rygg og nakke				
Muskel	Utspring	Feste	Innervasjon	Tilførsel
Mm. rotatores cervicis longus	1. Processus articularis C2-C7	1. Processus spinosus på vertebra over C2-C7		
Mm. rotatores cervicis brevis	1. Processus articularis C2-C7	1. Processus spinosus C2-C7		
Mm. rotatores thoracis longus	1. Processus transversus T1-T12	1. Processus spinosus på vertebra over T1-T12		
Mm. rotatores thoracis brevis	1. Processus transversus T1-T12	1. Processus spinosus T1-T12		
Mm. rotatores lumborum longus	1. Processus mammillaris L1-L5	1. Processus spinosus på vertebra over L1-L5		
Mm. rotatores lumborum brevis	1. Processus mammillaris L1-L5	1. Processus spinosus L1-L5		
Mm. levatores costarum longus	1. Processus transversus C7-T11	1. Costa 2 vertebrae under, nær [tubercles]		1. Kontraksjon hever costa
Mm. levatores costarum brevis	1. Processus transversus C7-T11	1. Costa 1 vertebra under, nær [tubercles]		1. Kontraksjon hever costa
Mm. intertransversarius lateralis lumborum	1. Processus transversus L1-S1	1. Processus transversus vertebrae over, T12-L5		
Mm. interspinalis cervicis	1. Processus spinosus C2-T1, medialt – en på hver side	1. Processus spinosus vertebrae over, C1-C7		
Mm. interspinalis lumborum	1. Processus spinosus L2-S1, medialt – en på hver side	1. Processus spinosus vertebrae over, L1-L5		
Mm. levatores costarum	1. Processus transversus Th-virvler	1. Costa	1. Rami posterior n. spinosus	1. Hever costa

Viktige anatomiske punkter:

- ⚡ Crista iliaca
 ⚡ Processus mastoideus
 ⚡ Acromion

⚡ Processus coracoideus
 ⚡ Spina scapulae
 ⚡ Processus spinosus

⚡ Fascia thoracolumbalis
 ⚡ Linea nuchae superior/inferior
 ⚡ Ligamentum nuchae

⚡ Protuberantia occipitalis externa
 ⚡ Angulus inferior
 ⚡ Angulus superior

⚡ Fossa supraspinata
 ⚡ Fossa infraspinata
 ⚡ Incisura scapulae

Muskulatur – forside og hals

Muskel	Utspring	Feste	Innervasjon	Tilførsel	Funksjon
Overflatiske muskler					
M. trapezius	1. Linea nuchae superior 2. Protuberantia occipitalis externa 3. Ligamentum nuchae, medial margin 4. Processus spinosus C7-T12 5. Tilhørende ligamentum supraspinale	1. Øvre, laterale 1/3 clavícula 2. Acromion 3. Spina scapulae	1. N. accecorius (CN XI) 2. Anterior rami C3-C4	Ramus superficialis a. transversae colli	Hjelper til rotasjon av scapulae ved abduksjon av humerus over horisontalen. 1. Øvre fibre eleverer 2. Midle fibre adduserer 3. Nedre fibre senker scapulae
M. sternocleidomastoideus - <i>caput sternale</i>	1. Øvre del, ventralt manubrium stemi	1. Lateral ½ linea nuchae superior	1. N. accecorius (CN XI) 2. Anterior rami C2-C3(4)	Ramus sternocleidomastoideus a. occipitalis	Felles: 1. Trekke hodet fremover Alene: 1. Tilt hodet mot skulder på samme side 2. Rotere hodet for å snu ansiktet til motsatt side
- <i>caput claviculare</i>	1. Øvre side, medalt 1/3 på clavícula	1. Lateralt på processus mastoideus			
M. sternothyroideus	1. Posterior flate av manubrium sternum	1. Linea obliqua på cartilago thyroidea, lamina	1. Anterior rami C1-C3, (ansa cervicalis, radix superior/radix inferior)	Superior thyroid a.	1. Trekker larynx (cartilago thyroidea) ned
M. sternohyoideus	1. Processus styloideus, (basen til)	1. Corpus os hyoideum	1. Nervus facialis, (CN VII)	Superior thyroid a.	1. Trekker os hyoideum opp i posterosuperior retning
M. omohyoideus	1. Medalt for insicura scapulae, margo superior	1. Nedre kant, corpus os hyoideum	1. Anterior rami C1-C3, (ansa cervicalis, radix superior/radix inferior)	Transverse cervical a.	1. Trekker os hyoideum ned etter svelging
M. deltoideus	1. Inferior edge of the crest, spina scapulae 2. Lateral margin of acromion 3. Nedre, laterale 1/3 av clavícula	1. Tuberositas deltoidea, lateralt på humerus	1. Axillary n. C5-C6	A. circumflexa posterior humeri	1. Viktig i abduksjon av arm utover første 15 grader (gjort av supraspinatus) 2. Claviculære fibre hjelper med fleksjon av arm 3. Posterior fibre hjelper med ekstensjon av arm
M. pectoralis minor	1. Fremre side og øvre kant av costa 3-5 2. Dyp fascia over samme intercostalrom	1. Processus coracoideus (medial kant og cranialt)	1. N. pectoralis medialis C6-C8	Ramus pectoralis a. thoracoacromialis	1. Trekker skuldertuppen ned 2. Trekker frem scapulae
M. pectoralis major	1. Ventralt, mediale ½ clavícula 2. Sternocostalt ???	1. Lateral leppe for sulcus intertubercularis	1. Hode clavícula; n. pectoralis lateralis og n. pectoralis medialis (C5-C6) 2. Sternocostalhode; C6-T1	Ramus pectoralis a. thoracoacromialis	1. Fleksjon, adduksjon og medial rotasjon av arm i articulatio glenohumeral 2. Hode clavícula; fleksjon av utstrakt arm 3. Sternocostalhode; ekstensjon av flektet arm
M. serratus anterior	1. Lateralt, costa 1-8(9) 2. Dyp fascia over samme intercostal-rom	1. Corsal side, medalt på scapulae	1. N. thoracicus longus C6-C7	A. thoracica lateralis	1. Trekker frem og roterer scapulae 2. Holder medial-siden og angulus inferior mot thoracal-veggen
M. obliquus externus abdominis	1. Ytterst på costa 5-12	1. Crista iliaca 2. rectusskjeden 3. linea alba	1. Nn. intercost. 5-12		1. Senker ribbeinene 2. Roterer og lateralflekterer truncus
M. sternalis (<i>inkonstant</i>)					Sjeldent forekommende; 4% Ligger parallelt med sternum superficielt for m. pectoralis major

Muskulatur – forside og hals				
Muskel	Utspring	Feste	Innervasjon	Tilførsel
M. rectus abdominis	1. 5.-7. ribbeinsbrusk	1. Os pubis 2. Symfyse	1. Nn. intercost. 7-12	
M. obliquus internus abdominis	1. Fascia thoracolumbalis 2. Crista iliaca 3. Ligamentum inguinale	1. Costa 10-12 2. Rectusskjeden	1. Nn. intercost. 8-12 2. N. iliohypogastr. 3. N. ilioinguinal	1. Bøyer truncus fremover 2. Senker ribbeinene 3. Hever bekkenet
Mm. intercostales externi			1. Nn. intercostales	Forløper mellom ribbeinene med retning skrått frem/ned, respirasjonsmuskler
M. subclavius	1. Til 1. costa, i costalbrusk mot manubrium sternum	1. Caudalt, midterste 1/3 på clavicula (sulcus muesculi subclacii)	1. N. subclavius C5-C6	1. Trekker skuldertuppen ned 2. Trekker clavicula medalt for å stabilisere articulatio sternoclavicularis
M. scalenus anterior	1. Processus transversi på C3-C6	1. Tuberculum m. scal. ant. på costa 1	1. Ramus anterior, n. spinosus	1. Hever costa 1 2. Roterer og lateralflekteter halsen
M. scalenus medius	1. Processus transversi på C2-C7	1. Costa 1 bak sulcus a. subclavius	1. Ramus anterior, n. spinosus	1. Løfter costa 1 2. Bøyer halsen lateralt
M. scalenus posterior	1. Processus transversi på C4-C6	1. Margo superior costa 2	1. Ramus anterior, n. spinosus	1. Hever costa (2?) 2. Lateralflekteter halsen
Mm. intercostales interni			1. Nn. intercostales	Har retning skrått nedover-bakover, respirasjonsmuskler
M. transversus thoracis			1. Nn. intercostales	Radierer fra sternum skrått opp til 2.-6. ribbeinsbrusk
M. transversus abdominis	1. Innsiden av costa 7-12 2. Fascia thoracolumbalis 3. Crista iliaca 4. Ligamentum inguinale	1. Rectusskjeden	1. Nn. intercostales 7-12 2. N. iliohypogastr. 3. N. ilioinguinal 4. N. genitofem	
Vagina mm. recti abdominis				Skjeden omkring m. rectus abdominis, som er dannet av de flate bukmusklers aponeuroser

Muskulatur – skulder og overarm					
Muskel	Utspring	Feste	Innervasjon	Tilførsel	Funksjon
Overflatiske muskler					
M. supraspinatus	1. Medial 2/3 på fossa supraspinata (scapulae) 2. Dyp fascia som dekker muskelen	1. Øvre fasett på tuberculum majus (caput humerus)	1. N. suprascapularis C5,C6	A. suprascapularis	1. Del av rotatoreuff 2. Starten på abduksjon av arm til 15 grader i glenohumeral joint
M. infraspinatus	1. Medial 2/3 av fossa supraspinata (scapulae) 2. Dyp fascia som dekker muskelen	1. Midle fasett på tuberculum majus (caput humerus)	1. N. suprascapularis C5,C6	A. suprascapularis	1. Del av rotatoreuff 2. Lateral rotasjon av arm i glenohumeral joint
M. trapezius	1. Linea nuchae superior 2. Protuberantia occipitalis externa 3. Ligamentum nuchae, medial margin 4. Processus spinosus C7-T12 5. Tilhørende ligamentum supraspinale	1. Øvre, laterale 1/3 clavícula 2. Acromion 3. Spina scapulae	1. N. accessorius (CN XI) 2. Anterior rami C3-C4	Ramus superficialis a. transversae colli	Hjelper til rotasjon av scapulae ved abduksjon av humerus over horisontalen. 1. Øvre fibre eleverer 2. Midle fibre adduserer 3. Nedre fibre senker scapulae
M. deltoideus	1. Inferior edge of the crest, spina scapulae 2. Lateral margin of acromion 3. Nedre, laterale 1/3 av clavícula 1. Processus transversus C1-C4	1. Tuberositas deltoidea, lateralt på humerus			1. Viktig i abduksjon av arm utover første 15 grader (gjort av supraspinatus) 2. Claviculære fibre hjelper med fleksjon av arm 3. Posterior fibre hjelper med ekstensjon av arm
M. levator scapulae		1. Medialt for spina scapulae opp til angulus superior scapulae	1. Anterior rami C3-C4 2. N. dorsalis scapulae (C4, C5)		1. Hever scapulae
M. rhomboideus minor	1. Nedre del, ligamentum nuchae 2. Processus spinosus C7-T1	1. Medial kant av spina scapulae	1. N. dorsalis scapulae (C4, C5)		1. Adduksjon av scapulae 2. Hever scapulae
M. rhomboideus major	1. Processus spinosus T2-T5	1. Medial kant av scapulae mellom spina scapulae og angulus inferior	1. N. dorsalis scapulae (C4, C5)		1. Adduksjon av scapulae 2. Hever scapulae
M. teres minor	1. Øvre 2/3 på flat stripe ned på scapulae, dorsalt, rett ved lateral kant på scapulae	1. Nedre fasett på tuberculum majus (caput humerus)	1. N. axillaris	A. circumflexa posterior humeri	1. Del av rotatoreuff 2. Lateral rotasjon av arm i glenohumeral joint
M. teres major	1. Dekker ovalt område dorsalt på scapulae medialt for angulus inferior	1. Medialt, sulcus intertubercularis (proximalt, humerus)	1. N. subscapularis C5-C7		1. Medial rotasjon 2. Ekstensjon av arm i glenohumeral joint
M. tricipitis brachii - caput brevis - caput longum - caput laterale	1. Dorsalside av humerus, distalt for radial groove 1. Tuberculum infragleniodale (scapulae) 1. Dorsalside av humerus, proximalt for radial groove	Felles: 1. Felles senefeste, olecranon	Felles: 1. N. radialis (C6-C8)		Felles: 1. Ekstensjon av underarm i albueledd 2. Tillegg til adduksjon og ekstensjon av arm i articulatio glenohumeralis

Muskulatur – skulder og overarm				
Muskel	Utspring	Feste	Innervasjon	Tilførsel
M. bicipitis brachii - <i>caput breve</i> - <i>caput longum</i>	1. Processus coracoideus	Felles: 1. Tuberositas radii 2. Ulna	Felles: 1. N. musculocutaneus	1. Flekterer i albueledd 2. Supinerer i albueledd 3. Flekterer i articulatio glenohumerale
	1. Tuberculum supraglenoidale			1. Flekterer i albueledd 2. Supinerer i albueledd 3. Adduserer i articulatio glenohumerale
M. coracobrachialis	1. Apex på processus coracoideus	1. Medialt på midt på humerus,	1. Musculocutaneus nerve C5-C7	1. Flekterer arm i articulatio glenohumeral
M. pectoralis minor	1. Fremre side og øvre kant av costa 3-5 2. Dyp fascia over samme intercostalrom	1. Processus coracoideus (medial kant og cranialt)	1. N. pectoralis medialis C6-C8	1. Trekker skuldertuppen ned 2. Trekker frem scapulae
M. pectoralis major	1. Ventralt, mediale ½ clavicula 2. Sternocostalt ???	1. Lateral leppe for sulcus intertubercularis	1. Hode clavicula; n. pectoralis lateralis og n. pectoralis medialis (C5-C6) 2. Sternocostalhode; C6-T1	1. Fleksjon, adduksjon og medial rotasjon av arm i articulatio glenohumeral 2. Hode clavicula; fleksjon av utstrakt arm 3. Sternocostalhode; ekstensjon av flektet arm
M. subclavius	1. Til 1. costa, i costalbrusk mot manubrium sternum	1. Caudalt, midterste 1/3 på clavicula (sulcus muesculi subclacii)	1. Nerve to subclavius C5-C6	1. Trekker skuldertuppen ned 2. Trekker clavicula medially for å stabilisere articulatio sternoclavicularis
M. serratus anterior	1. Lateralt, costa 1-8(9) 2. Dyp fascia over samme intercostal-rom	1. Corsal side, medialt på scapulae	1. N. thoracicus longus C6-C7	1. Trekker frem og roterer scapulae 2. Holder medial-siden og angulus inferior mot thoracal-veggen
M. subscapularis	1. Medial 2/3 av fossa subscapularis	1. Tuberculum minus (humerus)	1. Øvre og nedre n. subscapularis	1. Del av rotatorcuff 2. Medial rotasjon av av arm i articulatio glenohumeral
M. latissimus dorsi	1. Processus spinosus T7-L5 2. Crista iliaca 3. Costa 10-12	1. Sulcus intertubercularis (humerus)	1. N. thoracodorsalis (C6-C8)	1. Ekstensjon av humerus 2. Adduksjon av humerus 3. Medial rotasjon av humerus
M. omohyoideus	1. Medialt for insicura scapulae, margo superior	1. Nedre kant, corpus os hyoideum	1. Anterior rami C1-C3, (ansa cervicalis, radix superior/radix inferior)	1. Trekker os hyoideum ned etter svelging
M. brachialis	1. Distal 2/3 av forside humerus	1. Tuberositas ulnae	1. N. musculocutaneus	1. Flekterer i albueledd
M. brachioradialis	1. Septum intermusculare lat. 2. Margo lat. humeri	1. Processus styloideus radii	1. N. radialis	1. Flekterer i albueledd
M. extensor carpi radialis longus	1. Septum intermusculare lat. 2. Epicondylus lat. humeri	1. Dorsalside av basis på os metacarpal 2	1. N. radialis	1. Flekterer i albueledd 2. Radialflekterer håndledd 3. Dorsalflekterer håndledd
M. pronator teres - <i>caput humerale</i>	1. Epicondylus med. humeri 2. Processus coronoideus ulnae	1. Midt på lateralsiden av radius	1. N. medianus	1. Pronerer i albueledd 2. Flekterer i albueledd
M. anconeus (fortsettelse av mediale tricepskhodet)	1. Epicondylus lat. humeri	1. Laterale rand av olecranon og baksiden av ulna	1. N. radialis	1. Ekstenderer i albueledd

Muskulatur – underarm				
Muskel	Utspring	Feste	Innervasjon	Funksjon
Muskler som går over albueledd				
M. anconeus (fortsettelse av mediale tricepshode)	1. Epicondylus lat. humeri	1. Laterale rand av olecranon og baksiden av ulna	1. N. radialis	1. Ekstenderer i albueledd
M. brachioradialis	1. Septum intermusculare lat. 2. Margo lat. humeri	1. Processus styloideus radii	1. N. radialis	1. Flekterer i albueledd
M. brachialis	1. Distal 2/3 av forside humerus	1. Tuberositas ulnae	1. N. musculocutaneous	1. Flekterer i albueledd
M. bicipitis brachii - caput breve	1. Processus coracoideus	Felles: 1. Tuberositas radii 2. Ulna	Felles: 1. N. musculocutaneous	1. Flekterer i albueledd 2. Supinerer i albueledd 3. Flekterer i articulatio glenohumeral
- caput longum	1. Tuberculum supraglenoidale			1. Flekterer i albueledd 2. Supinerer i albueledd 3. Adduserer i articulatio glenohumeral
Pronator og supinator				
M. supinator	1. Epicondylus lat. humeri 2. Ligamentum collaterale radiale 3. Crista m. supinatoris	1. Proximalt på radius	1. N. radius	1. Supinerer i albueledd
M. pronator teres	1. Epicondylus med. humeri 2. Processus coronoideus ulnae	1. Midt på lateralsiden av radius	1. N. medianus	1. Pronerer i albueledd 2. Flekterer i albueledd
M. pronator quadratus	1. Distal 1/4 av ulnaris forside	1. Distal 1/4 av radius forside	1. N. medianus	1. Pronerer
Strekkere av hånd og (4) fingre				
M. extensor carpi radialis longus	1. Septum intermusculare lat. 2. Epicondylus lat. humeri	1. Dorsalside av basis på os metacarpal 2	1. N. radialis	1. Flekterer i albueledd 2. Radialflekterer håndledd 3. Dorsalflekterer håndledd
M. extensor carpi radialis brevis	1. Epicondylus lat. humeri	1. Dorsalside av basis på os metacarpale 3	1. N. radialis	1. Radialflekterer håndledd 2. Dorsalflekterer håndledd
M. extensor carpi ulnaris	1. Epicondylus lat. humeri 2. Ligamentum collaterale radiale 3. Fascies posterior ulnae	1. Dorsalt på basis av 5. mellomhåndsknokkel	1. N. radialis	1. Dorsalflekterer håndledd 2. Ulnarflekterer håndledd
M. extensor digitorum	1. Epicondylus lat. humeri	1. Dorsalt på utsiden av 2.-5. finger	1. N. radialis	1. Dorsalflekterer håndledd 2. Dorsalflekterer fingerleddene
M. extensor digiti minimi	1. Epicondylus lat. humeri	1. Dorsalt på utsiden av 5. finger	1. N. radialis	1. Dorsalflekterer håndledd 2. Ekstenderer lillefinger
M. extensor indicis	1. Membrana interossea 2. Bakside av ulna	1. 2. fingers ekstensoraponeurose	1. N. radialis	1. Ekstenderer håndledd 2. Ekstenderer pekefinger

Muskulatur – underarm					
Muskel	Utspring	Feste	Innervasjon	Tilførsel	Funksjon
Strekkere av tommel					
M. abductor pollicis longus	1. Bakside av membrana interossea 2. Tilgrensende avsnitt av radius og ulna	1. Basis på os metacarpale 1	1. N. radialis		1. Abduserer tommelfinger i rotledd 2. Dorsalflekterer tommelfinger i rotledd
M. extensor pollicis brevis	1. Bakside av radius 2. Membrana interossea	1. Basis på tommelfingers grunnstykke	1. N. radialis		1. Abduserer i tommelfingers rotledd 2. Ekstenderer i tommelfingers rotledd
M. extensor pollicis longus	1. Membrana interossea 2. Bakside av ulna	1. Tommelfingers utside (ytterst på tommel)	1. N. radialis		1. Adduserer tommelfinger 2. Ekstenderer tommelfinger
Bøyere av hånd					
M. flexor carpi radialis	1. Epicondylus med. humeri	1. Basis av os metacarpale 2 og 3	1. N. medianus		1. Pronerer håndledd 2. Flekterer håndledd 3. Radialflekterer håndledd
M. palmaris longus	1. Epicondylus med. humeri	1. Aponeurosis palmaris	1. N. medianus		1. Spenner aponeurosen 2. Flekterer håndledd 3. Flekterer 2.-5. fingers grumledd (mindre betydningsfullt)
M. flexor carpi ulnaris	1. Epicondylus med. humeri 2. Olecranon	1. Fra os pisiforme 2. via ligamentum pisohamatum 3. og ligamentum pisometacarpale 4. til os. hamatum 5. og ulnære mellomhåndsknokler	1. N. ulnaris		1. Flekterer håndledd 2. Ulnarflekterer håndledd
Bøyere av fingre					
M. flexor digitorum superficialis	1. Epicondylus med. humeri 2. Processus coronoideus ulnae 3. Forside av radius	1. Mellomstykket på 2.-5. finger	1. N. medianus		1. Flekterer håndledd 2. Flekterer fingrenes grunn- og mellomledd
M. flexor digitorum profundus	1. Proximal 1/2 ulna	1. Ytterst på 2.-5. finger	1. N. medianus 2. N. ulnaris		1. Flekterer håndledd 2. Flekterer alle fingerleddene
M. flexor pollicis longus	1. Midt på forside av radius	1. Ytterst på tommelfinger	1. N. medianus		1. Flekterer håndledd 2. Flekterer tommelfingerens ledd

Muskulatur – hofte og lår				
Muskel	Utspring	Feste	Innervasjon	Tilførsel
Funksjon				
M. piriformis	1. Os sacrum, anterior side, mellom anterior sacral foramina	1. Trochanter major femoris, medialsiden på øvre kant	1. Grener fra L5-S2	1. Roterer lateralt ekstendert femur i hofteleddet 2. Abducerer flektert femur i hofteleddet
M. obturatorius internus	1. Anterolateral vegg på ekte pelvis 2. Dyp overflate på membrana obturatoria 3. Omkringliggende bein	1. Trochanter major femoris, medialsiden	1. L5-S1, nerve til obturatorius internus	1. Roterer lateralt ekstendert femur i hofteleddet 2. Abducerer flektert femur i hofteleddet
M. gemellus superior	1. Spina ischiadica, ytre flate	1. Obturatorius internus tendo, langs lengden av øvre flate 2. Trochanter major femoris, medialt, inn med obturatorius internus tendo	1. L5-S1, nerve til obturatorius internus	1. Roterer lateralt ekstendert femur i hofteleddet 2. Abduksjon av flektert femur i hofteleddet
M. gemellus inferior	1. Tuber ischiadicum, øvre del	1. Obturatorius internus tendo, langs lengden av øvre flate 2. Trochanter major femoris, medialt, inn med obturatorius internus tendo	1. L5-S1, nerve til quadratus femoris	1. Roterer lateralt ekstendert femur i hofteleddet 2. Abducerer flektert femur i hofteleddet
M. quadratus femoris	1. Os ischii, lateralt, rett fremfor tuber ischiadicum	1. (Tuberculus quadratus?/Calcar femorale?) på crista intertrochanterica proximalt på femur	1. L5-S1, nerve til quadratus femoris	1. Lateralt rotere femur i hofteleddet
M. gluteus minimus	1. Os ilii, ytre flate mellom linea glutea inferior og linea glutea anterior	1. Trochanter major femoris, lineær fasett anterolateralt	1. N. gluteus superior (L4-S1)	1. Abducerer femur i hofteleddet 2. Holds pelvis secure over stance leg and prevents pelvic drop on the opposite swing side during walking
M. gluteus medius	1. Os ilii, ytre flate mellom linea glutea anterior og linea glutea posterior	1. Trochanter major femoris, [elongate] fasett på lateralflaten	1. N. gluteus superior (L4-S1)	1. Abducerer femur i hofteleddet 2. Holds pelvis secure over stance leg and prevents pelvic drop on the opposite swing side during walking
M. gluteus maximus	1. Fascia som dekker m. gluteus medius 2. Os ilii, ytre flate bak linea glutea posterior 3. Fascia til erector spinae 4. Os sacrum, dorsalflate nedre del 5. Os coccygis, lateralmargen 6. Lig. sacrotuberale, ytre flate	1. Tractus iliotibialis av fascia lata, bakre del 2. Tuberositas glutea, proximalt på femur	1. N. gluteus inferior (L5-S2)	1. Kraftig ekstensor av flektert femur i hofteleddet 2. Lateral stabilisator av hofteledd og kneledd
M. tensor fasciae latae	1. Crista iliaca, lateral del mellom spina iliaca anterior superior og tuberculum iliacum	1. Tractus iliotibialis av fascia lata	1. N. gluteus superior (L4-S1)	1. Stabiliserer kneet i ekstensjon

Muskulatur – hofte og lår					
Muskel	Utspring	Feste	Innervasjon	Tilførsel	Funksjon
Muskler i lårets anterior compartment					
M. psoas major	1. Posterior abdominalvegg, lumbale processus transversus 2. Intervertebrale discus 3. Corpi vertebrae T12-L5 4. Tendinøse buer mellom disse punktene	1. Trochanter minor femoris	1. Anterior rami (L1-L3)	subcostal a. lumbar aa.	1. Fleksjon av låret i hofteledd
M. iliacus	1. Posterior abdominalvegg, fossa iliaca	1. Trochanter minor femoris	1. N. femoralis (L2-L3)	iliolumbar a.	1. Fleksjon av låret i hofteledd
M. quadriceps femoris - <i>M. vastus medialis</i>	1. Femur, medial del av linea intertrochanterica 2. Linea pectinea 3. Linea aspera labium mediale 5. Linea supracondylaris femoris medialis	1. Tendo, m. quadriceps femoris 2. Medial kant av patella	1. N. femoralis (L2-L4)	lateral femoral circumflex a.	1. Ekstenderer beinet i kneleddet
- <i>M. vastus intermedius</i>	1. Femur, øvre 2/3 av anterior- og lateralflate	1. Tendo, m. quadriceps femoris 2. Lateral kant av patella	1. N. femoralis (L2-L4)	lateral femoral circumflex a.	1. Ekstenderer beinet i kneleddet
- <i>M. vastus lateralis</i>	1. Femur, lateral del av linea intertrochanterica 2. Kant av trochanter major femoris 3. Lateral kant av tuberositas glutea	1. Tendo, m. quadriceps femoris	1. N. femoralis (L2-L4)	lateral femoral circumflex a. perforating branches of deep femoral a.	1. Ekstenderer beinet i kneleddet
- <i>M. rectus femoris</i>	1. Rett hode; spina iliaca anterior inferior 2. Skrått hode; os ilii, superior for acetabulum	1. Tendo, m. quadriceps femoris	1. N. femoralis (L2-L4)	lateral femoral circumflex a.	1. Flekterer låret i hofteleddet
M. sartorius	1. Spina iliaca anterior superior	1. Tibia, anterolateral for tuberositas tibiae	1. N. femoralis (L2-L3)	lateral femoral circumflex a. saphenus a.	1. Flekterer låret i hofteleddet 2. Flekterer beinet i kneleddet
Muskler i lårets medial compartment					
M. gracilis	1. Nedre marg, pubis symfysis	1. Medialflaten på proximalt skaft på tibia	1. N. obturatoris (L2-L3)	obturator a.	1. Adduserer låret i hofteleddet 2. Flekterer beinet i kneleddet
M. pectineus	1. Linea pectinea 2. Motstående knokler i pelvis	1. Skrå linje fra basen av trochanter minor femoris til linea aspera labium mediale	1. N. femoralis (L2-L3)	medial femoral circumflex a.	1. Adduksjon og fleksjon av låret i hofteleddet
M. adductor longus	1. Ventralflate, os pubis – lateralt for pubis symfysis	1. Linea aspera på midterste 1/3 av skafet på femur	1. N. obturatoris, anterior division (L2-L4)	obturator a. medial femoral circumflex a.	1. Adduksjon og medialrotasjon av låret i hofteleddet
M. adductor brevis	1. Ventralflate, pubis ramus inferior – under utspringet til m. adductor longus	1. Posterior flate på proximal femur, øvre 1/3 av linea aspera	1. N. obturatorius (L2-L3)	obturator a. medial femoral circumflex a.	1. Adduserer låret i hofteleddet

Muskulatur – hofte og lår

<i>Muskel</i>	<i>Utspring</i>	<i>Feste</i>	<i>Innervasjon</i>	<i>Tilførsel</i>	<i>Funksjon</i>
M. adductor magnus - <i>Adduserende del</i>	1. Ramus ischiopubica ved foramen obturatorium	1. Posterior flate av proximal femur 2. Linea aspera 3. Linea supracondylaris medialis	1. N. obturatorius (L2-L4)		Felles: 1. Adduserer og medialroterer låret i hofteleddet
- <i>Hamstering del</i>	1. Tuber ischiadicum	1. Tuberculum adductorium 2. Linea supracondylaris femoris medialis	1. N. ischiadicus, division n. tibialis		
M. obturator externus	1. Ytre siden av membrana obturatoria	1. Fossa trochanterica	1. N. obturatorius, posterior division (L3-L4)		
Muskler i lårets posterior compartment					
M. biceps femoris - <i>caput longum</i> - <i>caput breve</i>	1. Tuber ischiadicum, inferomedial del i øvre område 1. Linea aspera labium laterale	Felles: 1. Caput fibulae	Felles: 1. N. ischiadicus (L5-S2)	perforating branches of deep femoral a.	Felles: 1. Flekterer beinet i kneledd 2. Ekstenderer og lateralroterer låret i hofteledd 3. Lateralroterer beinet i kneledd
M. semitendinosus	1. Inferomedial del av øvre tuber ischiadicum	1. Medial flate proximalt på tibia	1. N. ischiadicus (L5-S2)	perforating branches of deep femoral a.	1. Flekterer beinet i kneledd 2. Ekstenderer låret i hofteledd 3. Medialroterer låret i hofteledd og bein i kneledd
M. semimembranosus	1. Tuber ischiadicum, superolateral impression	1. Medial og lateral flate av condylus medialis tibiae	1. N. ischiadicus (L5-S2)	perforating branches of deep femoral a.	1. Flekterer beinet i kneledd 2. Ekstenderer låret i hofteledd 3. Medialroterer låret i hofteledd og bein i kneledd

Muskulatur – legg					
Muskel	Utspring	Feste	Innervasjon	Tilførsel	Funksjon
Muskler i superficial gruppe posterior compartment					
M. gastrocnemius - <i>caput mediale</i> - <i>caput laterale</i>	1. posterior flate distal femur, superior for condylus medialis femoris 1. Øvre posterolaterale flate, condylus lateralis femoris	Felles: 1. Tendo calcaneus, ned til posterior flate av os calcaneus	Felles: 1. N. tibialis (S1-S2)		Felles: 1. Plantarflekterer fot 2. Flekterer kneledd
M. plantaris	1. Nedre del av linea supracondylaris femoris lateralis 2. Ligamentum popliteum obliquum	1. Tendo calcaneus, ned til posterior flate av os calcaneus	1. N. tibialis (S1-S2)		1. Plantarflekterer fot 2. Flekterer kneledd
M. soleus	1. Linea mm. solei, medial kant av tibia 2. Posterior del av caput fibulae, ned collum fibulae og proximalt på skaft 2. Tendinøs bue mellom tibia og fibula	1. Tendo calcaneus, ned til posterior flate av os calcaneus	1. N. tibialis (S1-S2)		1. Plantarflekterer fot
Muskler i dyp gruppe posterior compartment					
M. popliteus	1. Condylus femoris lateralis	1. Posterior flate proximal tibia	1. N. tibialis (L4-S1)		1. Låser opp kneledd (lateralroterer femur på fiksert tibia)
M. flexor hallucis longus	1. Midtre 1/3 posterior flate fibula 1. Nedre del av membrana interossea	1. Plantar side phalanx distalis hallucis	1. N. tibialis (S2-S3)		1. Flekterer stortå
M. flexor digitorum longus	1. Medial del av posterior flate tibia	1. Plantar side phalanx distalis digiti 2-5	1. N. tibialis (S2-S3)		1. Flekterer digiti 2-5
M. tibialis posterior	1. Øvre ½ membrana interossea 2. Motstående del av tibia og fibula	1. Tuberositas ossis naviculare (hoveddel) 2. Os cuneiform mediale	1. N. tibialis (L4-L5)		1. Inversjon og plantarfleksjon av fot 2. Støtter medial bue under gange
Muskler i lateral compartment					
M. fibularis longus	1. Øvre lateral flate fibula 2. Caput fibulae 3. Condylus lateralis tibiae	1. Plantarside os cuneiform mediale, distal ende 2. Basis ossi metatarsi 1	1. N. fibularis superficialis (L5-S2)		1. Eversjon og plantarfleksjon av fot 2. Støtter fotbuene
M. fibularis brevis	1. Nedre 2/3 skaft på fibula	1. Tuberositas ossi metatarsi 5	1. N. fibularis superficialis (L5-S2)		1. Eversjon av fot
Muskler i anterior compartment					
M. tibialis anterior	1. Lateralflate tibia 2. Membrana interossea 3. Fascia cruris	1. Os cuneiforme mediale 2. 1. metatarsalknokkel	1. N. fibularis profundus		1. Dorsalflekterer 2. Supinerer
M. extensor hallucis longus	1. Membrana interossea 2. Fibula	1. Medialside storetå	1. N. fibularis profundus		1. Dorsalflekterer foten 2. Ekstenderer storetå

Muskulatur – legg					
<i>Muskel</i>	<i>Utspring</i>	<i>Feste</i>	<i>Innervasjon</i>	<i>Tilførsel</i>	<i>Funksjon</i>
M. extensor digitorum longus	1. Condylus lat. tibiae 2. Fibula 3. Membrana interossea	1. Ekstensoraponeurosene digiti 2-5	1. N. fibularis profundus		1. Dorsalflekterer 2. Pronerer foten 3. Ekstenderer tærne
M. fibularis tertius (fraspaltet del av m. extensor digitorum longus)		1. Basis av os metatarsale 5	1. N. fibularis profundus		1. Dorsalflekterer 2. Pronerer foten

