

## Lärandemål DFM1

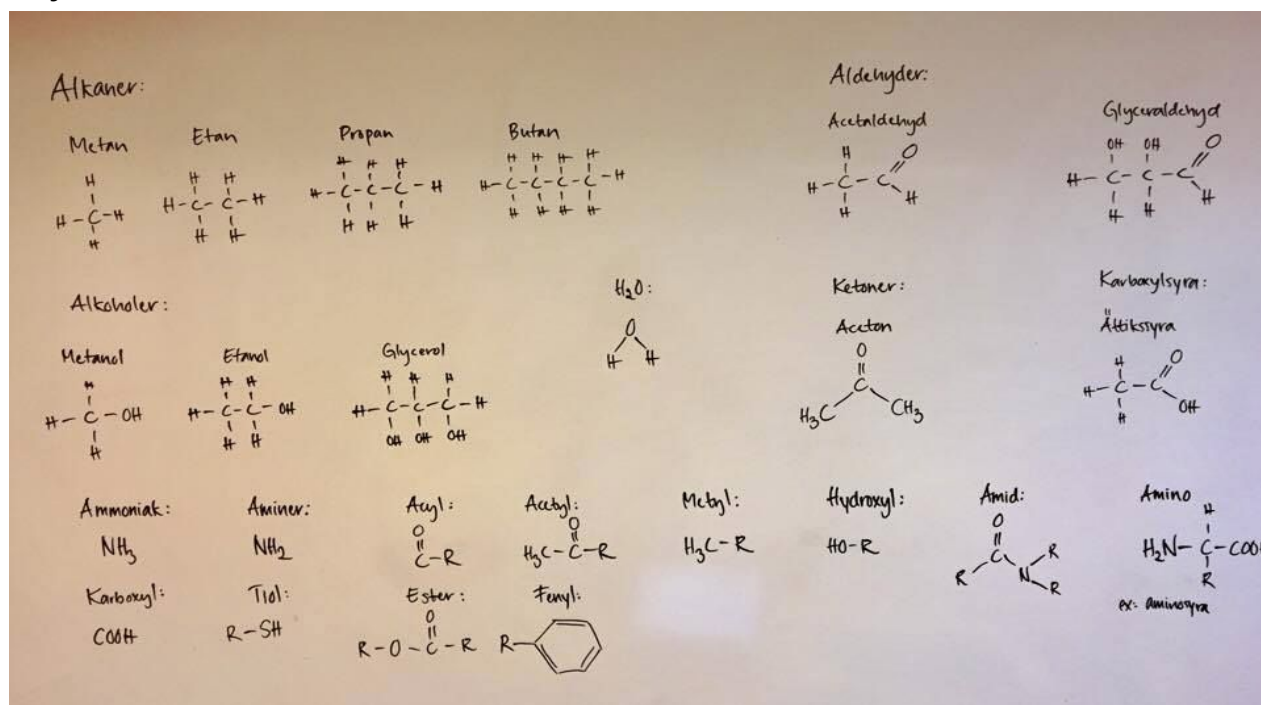
### Specifika mål

- De detaljerade lärandemålen som finns angivna på de följande sidorna avseende kunskaper och förståelse, är nivåindelade enligt SOLO-taxonomin
- S1: mål som du skall känna till/identifiera
- S2: mål som du skall kunna redogöra för/beskriva. Med kunna avses en mera sammansatt (detaljerad/ exakt) kunskap och med känna till en enklare form av kunskap som snarare avser principer än detaljer.
- S3-S4: Med analysera/relatera/förstå avses en högre SOLO-nivå.

### Avsnitt 1b Systematisk biokemi

#### KEMISKA GRUNDER (grundläggande begrepp och nomenklatur, bindningar, energi)

- Systematiskt namn, trivialnamn och konstitutionsformel (strukturformel) för vatten, alkaner med 1 - 4 kol, alkoholer (metanol, etanol, glycerol), aldehyder (acetaldehyd, glycerinaldehyd), ketoner (aceton), karboxylsyror (ättiksyra), ammoniak, aminer, och för följande grupper: acyl, acetyl, metyl, hydroxyl, amid, amino, karboxyl, tiol, ester och fenyl.



- Definiera de stereokemiska begreppen cis-trans-isomerer och optiska isomerer (D/L) av aminosyror och kolhydrater.

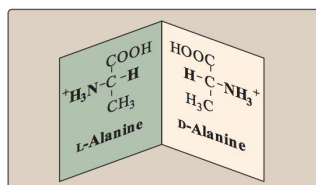


Figure 1.8  
D and L forms of alanine are mirror images.

Stereoisomeri dvs, de isomera molekylernas atomer är ordnade på olika vis i rymden.

Optiska isomerer (D/L): Förutsättningen för detta är att  $\alpha$ -kolet av en aminosyra är bunden till 4 olika kemiska grupper (asymmetriskt) och blir därav ett kiralt kol. Endast Glycin är ett undantag pga, har inget kiralt kol. Denna distinktion har använts i fischer (relaterat till det kirala kolet). / glukos i fischerprojektion: 2,3,4,5 är kirala kol.

Cis-trans-isomerer: Varav cis-trans-isomerer uppstår till följd av att atomer kan ta olika konfiguration vid en dubbelbindning. Vid acykliska föreningar anges föreningarnas stereostruktur med hjälp av prefixerna trans och cis. I molekyler med fler än 2 funktionella grupper prioriteras de ämnen med högst grupp-nummer eller utifrån en prioriteringslista. *Anomert kol talar man om i haworthprojektion, som är kol 1 vilket bestämmer om hexosen är i b = cis, eller a = trans-formation.*

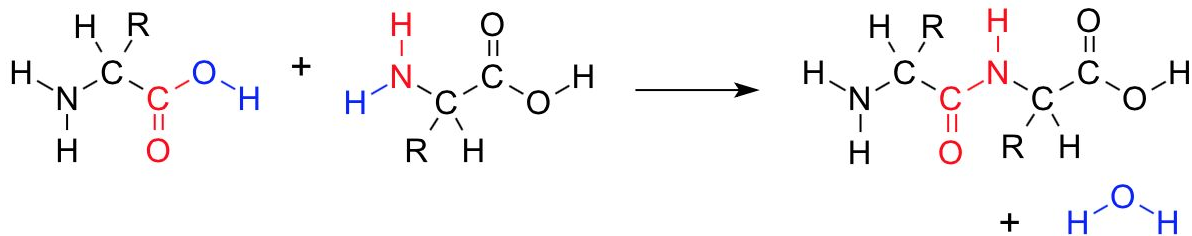
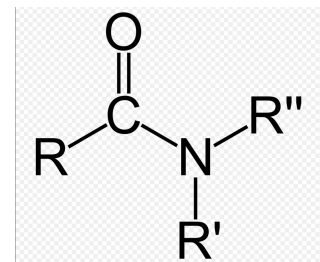
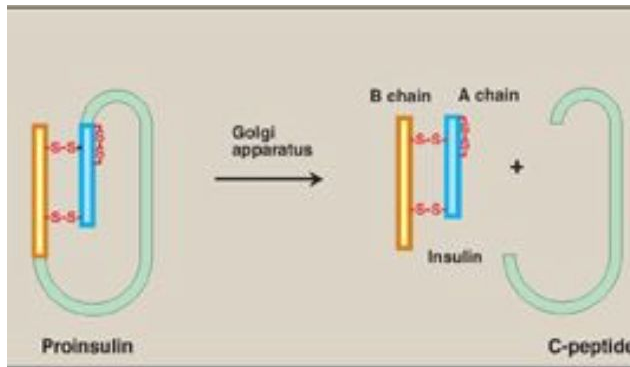
•**Beskriva och förstå olika typer av kemisk bindning som är av betydelse för molekylers struktur och interaktion (kovalenta bindningar: t.ex. disulfidbryggor, amidbindningar, allysinbryggor, peptidbindningar samt icke kovalenta bindningar: jonbindningar, vätebindningar, van der Waals-bindningar och hydrofoba interaktioner)**

*Disulfidbrygga*:  $\text{SH} + \text{SH} \rightarrow \text{-S-S-}$

*Peptidbindning*: Karboxylgruppen binder till Amingruppen och  $\text{H}_2\text{O}$  spjälkas av. Amidbindning mellan aminosyror = peptidbindning.

*Allysin*: derivat av lysin, *vet inte mer????*

*Amidbindning*: Karboxylgrupp binder till amingrupp.



*Icke kovalenta:*

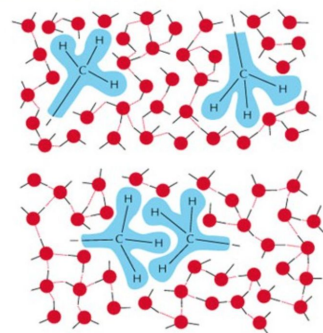
Jonbindning = kemisk bindning mellan en positiv och en negativ jon. Ex  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^- \rightarrow \text{NaCl}$

Vätebindning = Bindning mellan molekyler. Tex. mellan vatten molekyler.

van der Waals bindning = Svaga intermolekylära krafter mellan olika molekyler.

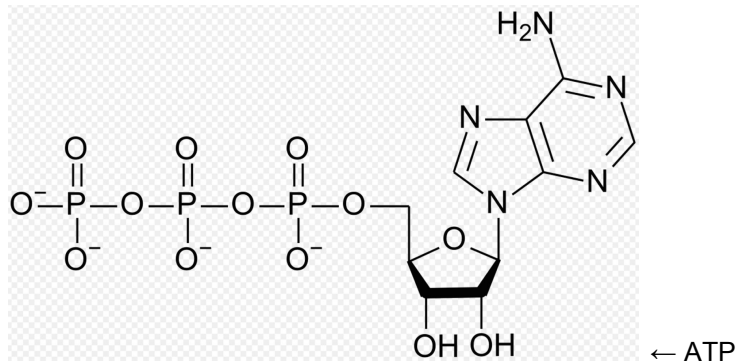
Hydrofoba interaktioner = se bild till höger. Vdw bindning mellan molekyler i en vattenlösning.

HYDROPHOBIC FORCES



•**Beskriva fosfatgruppens uppbyggnad och redogöra för hur dess bindning till vissa föreningar kan fungera som "energibärare".**

En fosfat med 4 syren bundna till sig, i joniserad form:

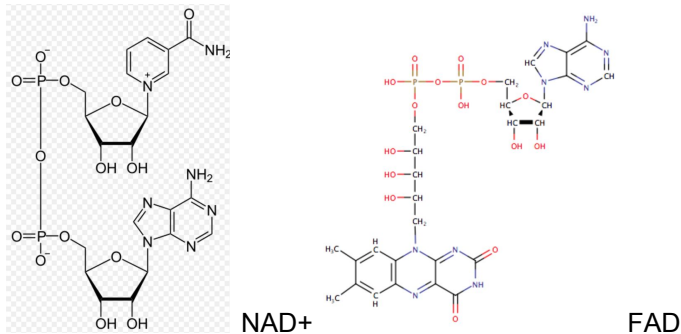


•Beskriva ATPs principiella uppbyggnad och funktion som grupp- och energidonator.

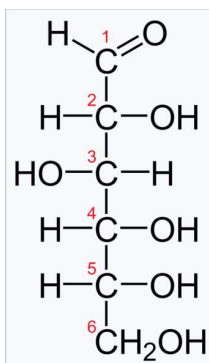
Se bild ovan: Kvävebas (adenosin) + Ribos + 3 fosfatgrupper.

•Beskriva de strukturella likheterna och funktionella skillnaderna mellan "energibäraren" ATP, AMP (byggsten i DNA) och coenzymerna NAD<sup>+</sup> och FAD.

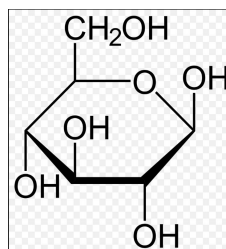
ATP = 3 fosfatgrupper, AMP = 1 fosfatgrupper se bild ovan.



•Hur man använder Fischerprojektioner och Haworthprojektioner.



Fischerprojektion

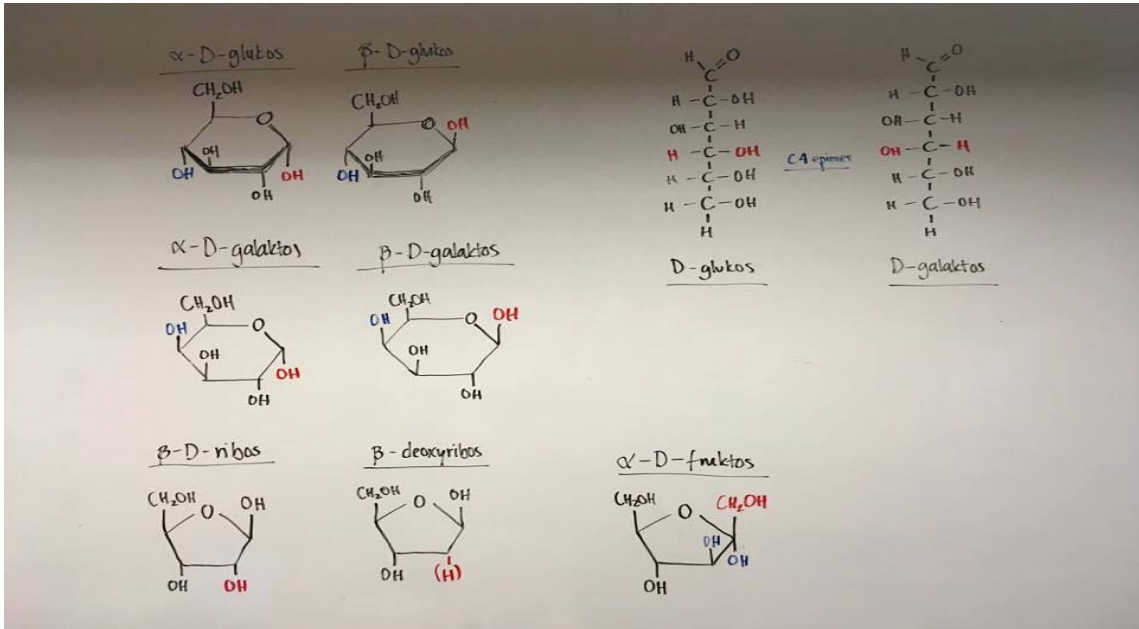


Haworthprojektion

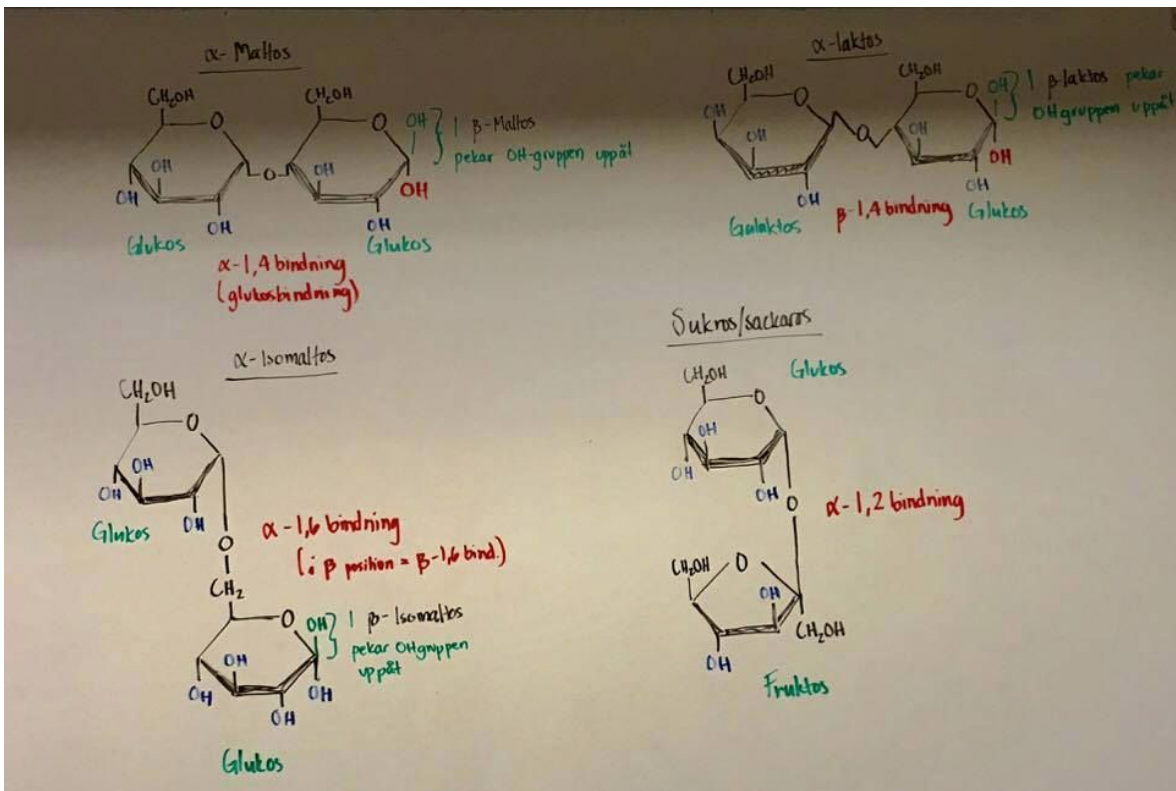
## KOLHYDRATER

### S2

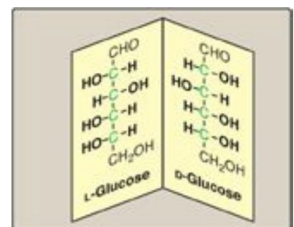
•Beskriva (definiera) vad kolhydrater är och vilka olika funktioner de har. redogöra för strukturen hos monosackariderna glukos, galaktos, ribos, deoxyribos, och fruktos m.h.a. Haworth (H)-projektioner och för glukos och galaktos också m.h.a. Fischer-projektioner.



• Redogöra för strukturen hos följande övriga kolhydraters struktur: maltos och isomaltos (H), laktos (H) och sukros (H).



• Beskriva vilket asymmetriskt kol som avgör om ett socker är L eller D, respektive eller . förklara begreppen enantiomer, epimer, anomer och mutarotation. definiera vad som menas med en glykosidbindning samt kunna beskriva hur en sådan kan klyvas (hydrolys och fosforolys).



Kolen i socker är numrerade med början på det kol som innehåller karbonylgruppen (aldehyd eller ketogruppen).

Asymmetriskt kol = Ett kol bundet till 4 olika atomgrupper.

Isomer = samma summaformel men olika utseende ex. fruktos och glukos (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>)

Enantiomer = spegelbilder som ger oss L/D socker. Se bild →

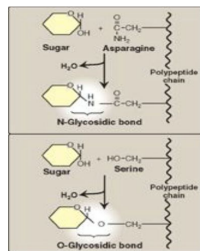
Epimer = Kolhydratisomerer som endast skiljer sig på en C-atom ex glukos och galaktos.

Anomer = Det anomera kolet är det kolet som tidigare var karbonylkolet fast i ringslutning.

Detta ger upphov till *alfa* & *beta* konfigurationen. Se nedan bild.

Mutarotation = ändringen från *alfa* till *beta* eller tvärtom, se nedan fig B. Mha av mutarotation uppstår jämvikt mellan *alfa* och *beta* formen.

Glykosidbindung = Förenar socker med en alkohol. Bildas mellan tex. två sockermolekyler (alfa 1,4 glykosidbindung).

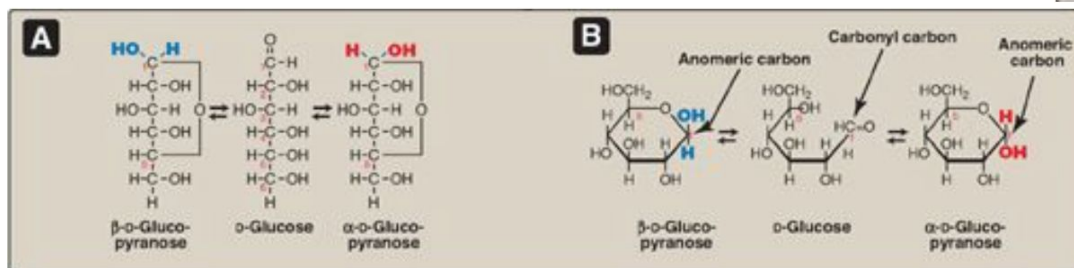
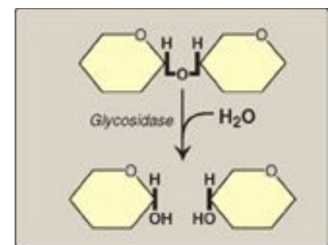
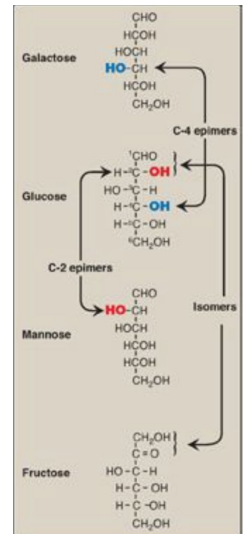


Kan bildas i N =NH<sub>2</sub> och OH= syre glykosidbindung beroende på vad den binder till. Se bild till vänster.

**Klyvning av glykosidbindung:**

Hydrolyys: Bindning mellan två sockermolekyler kan klyvas med H<sub>2</sub>O mha. glukosidaser. →

Fosforolys: Ex då glukogen bryts ned till glukos 1-P mha glukogenfosforylas. Bindningen mellan sockermolekylerna i glukogenet bryts med hjälp av Pi.



•Redogöra för skillnaden mellan *alfa* och *beta*-glykosidbindningar och förstå den biologiska relevansen av denna skillnad.

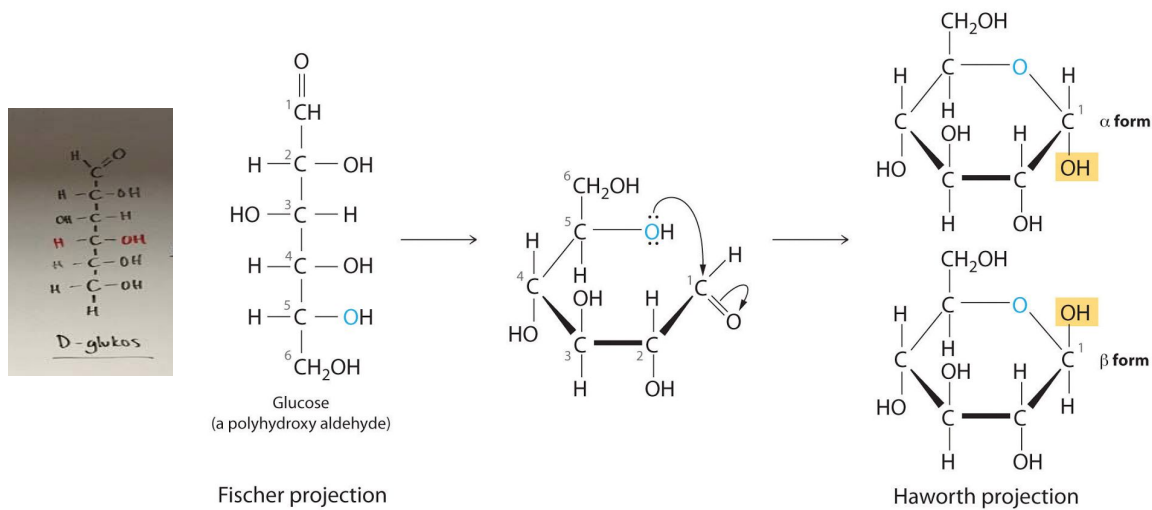
Kroppen kan överlag inte bryta ned *B*-glykosidbindningar förutom i nedbrytningen av laktos där enzymet *laktas* används. Därför kan vi inte bryta ned cellulosa som består av *beta* 1-4 glykosidbindningar.

•Beskriva strukturen hos polysackariderna stärkelse (amylos och amylopektin), cellulosa och glykogen som alla är exempel på homoglykaner.

Amylos	Amylopektin	Cellulosa	Glykogen
Lång kedja av a-1,4-bindningar (glukos/glukos) [spiral]	Kedjor av 20-25, a-1,4-bindningar (glukos/glukos) och sedan förgreningar med a-1,6-bindningar var 25-30:de kol.	Lång kedja av b-1,4-bindningar (galaktos/glukos).	Som amylopektin dock, a-1,6-bindningar var 8:de-10:de kol, vilket skapar förgreningar.

•Analysera betydelsen av att ett socker i linjär form, kan utsättas för en nukleofil attack

En nukleofil attack leder till en ringslutning av sockret vilket är den form de främst är i. I glukosens fall attackeras det första kolet av det femte kolet. Syret från det femte kolet hamnar i ringen och aldehyden bildar en OH grupp.

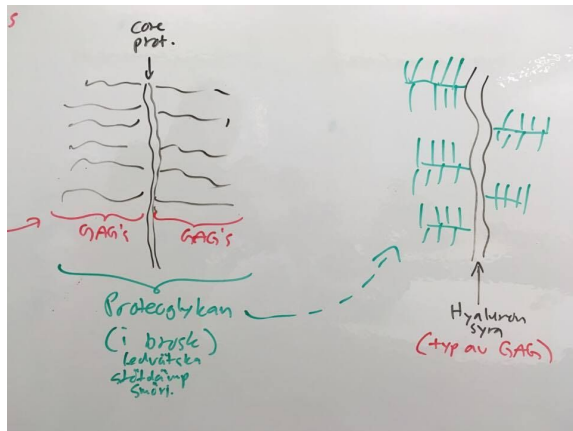


S1:

•Heteroglykanerna heparin och hyaluronsyra principiella uppbyggnad (ej formler), förekomst och funktion.

TYP AV GAG!

Heparin	Hyaluronsyra
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Disackarid enhet:</u> Glukosamin &amp; Glukuronsyra eller Iduronsyra. De flesta glukosamin rester är bundna till sulfamid-bindningar.</li> <li>• A-bindningar mellan sockerbaserna.</li> <li>• Till skillnad från andra GAGs som är extracellulära föreningar är heparin en intracellulär förening av mastceller som linjer artärer speciellt i lever, lungor och hud.</li> <li>• Agerar som antikoagulantia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Disackarid enhet:</u> N-Acetylglukosamin och Glukuronsyra.</li> <li>• Till skillnad från andra GAGs: är icke-sulferad, icke kovalent bunden till ett protein, och endast GAG ej begränsad till animalvävnad utan också funnen i bakterier.</li> <li>• Agerar som smörjmedel och stötdämpare.</li> <li>• Finns i ledvätska, glaskroppen i ögat, navelsträngen, lös bindvävnad och brosk.</li> </ul>
<p style="text-align: center;">GlcUA    α1,4    GlcN</p>	<p style="text-align: center;">GlcUA    β1,3    GlcNAc</p>



**•Proteoglykanernas och glykoproteinernas principiella uppbyggnad (ej formler) och funktion.**

**Proteoglykaner:** finns i ECM och på ytan av celler. Proteoglykaner består av en "core" protein som har GAGs (heteropolysackarider) kovalent bundna. Större del kolhydrat än proteiner. De hålls separerade från varandra på grund av att de repellerar varandra. **OLIKA TYPER AV GAGS!**

**Glykoproteiner:** Proteiner med kovalent bundna oligosackarider. Kolhydraterna varierar i mängd

och är grenade. Mindre kolhydrater än i proteoglykaner. Deltar i "cell surface recognition", göra membranet rörligt, komponenter av ECM m.m.

*Glykoproteiner är ej samma sak som glykerade proteiner.* Förhöjt β-glukos kan resultera i att dessa molekyler interagerar med de fria glukoset (i fischer-projektion via en *attack*) och binder in i proteinet. Detta kan orsaka komplikationer i membranets funktion (glykerade proteiner).

**LIPIDER**

**S2:**

**•Beskriva (definiera) vad en lipid är och vilken funktion olika typer/klasser av lipider (t.ex. fettsyror, triacylglyceroler [triglycerider], fosfolipider och steroider) har.**

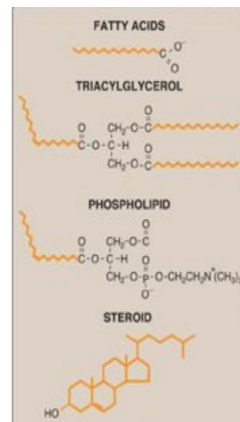
Lipid: är en kolkedja bestående av metylengrupper. Olösliga i vatten och lösliga i opolära lösningsmedel pga lipider rent generellt är opolära.

Fettsyror:  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ , bygger upp TAGs

Triacylglyceroler: glycerol skelett + 3 fettsyror (lagring av fett)

Fosfolipider: ett hydrofilt huvud och en hydrofob svans (kolin+fosfat+glycerol+ 2 fettsyror) bygger upp våra cellmembran

Steroider: Kännetecknas av 4 sammankopplade kolväteringar. Ex kolesterol.



**•Redogöra för följande lipiders specifika struktur (formelmässigt) resp. principiella uppbyggnad: fettsyror (palmitinsyra, stearinsyra, oljesyra, linolsyra, linolensyra, arakidonsyra, EPA och DHA) resp. mono-, di-, triacylglyceroler; fosfolipiderna (fosfatidyletanolamin, fosfatidylkolin och fosfatidylserin) och kolesterol.**

<b><math>\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n</math></b>	<b><math>\text{COO}^-</math></b>
Hydrophobic hydrocarbon chain	Hydrophilic carboxyl group (ionized at pH 7)

Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

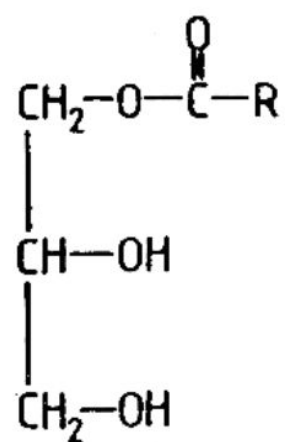
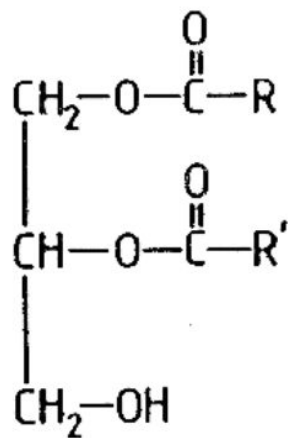
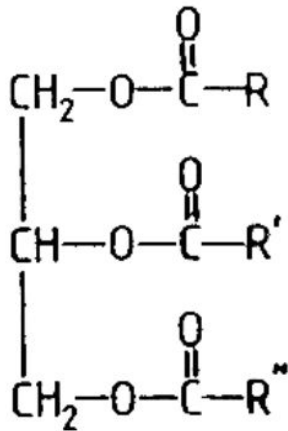
← *Principiella uppbyggnad*

Fettsyror - POLLSAED

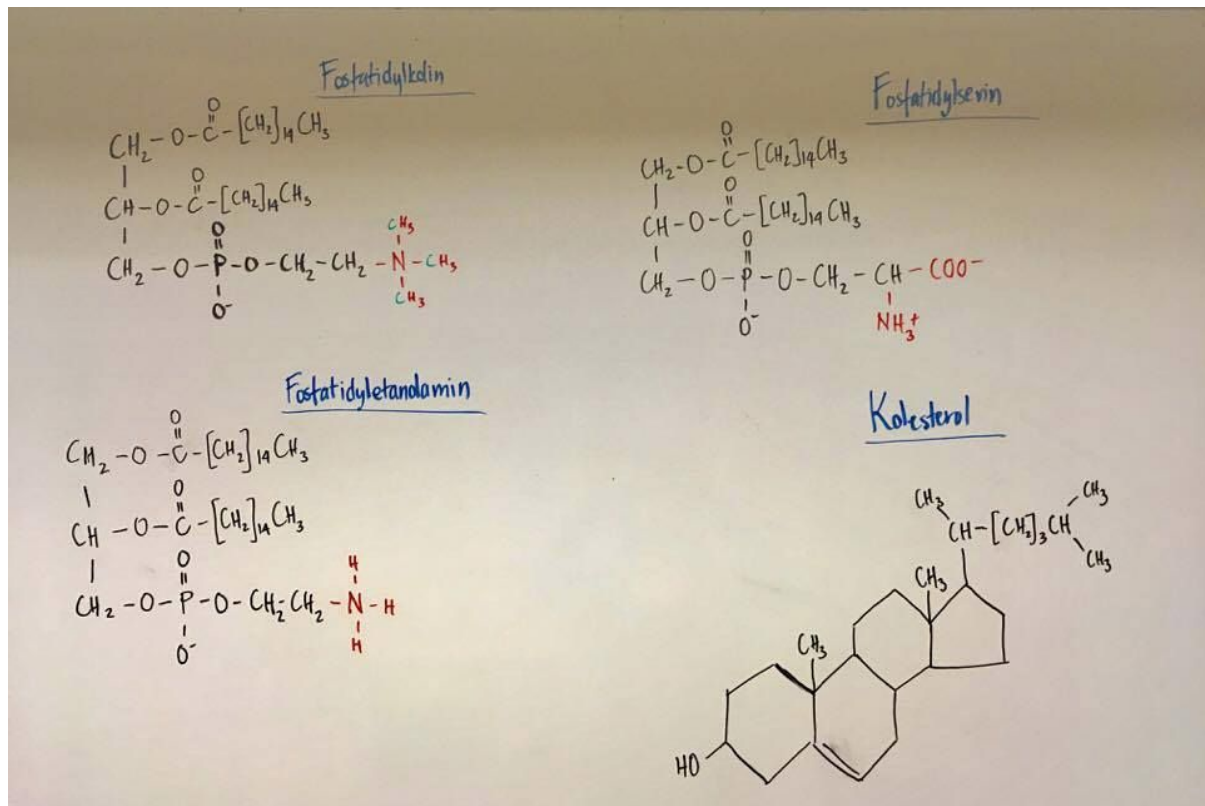
Fettsyra	Palmitinsyra	Oljesyra	Linolsyra	Linolensyra	Stearinsyra	Arakidonsyra	EPA	DHA
# C	16	18	18	18	18	20	20	22
# 2-bind.	0	1	2	3	0	4	5	6
omega	-	9	6	3	-	6	3	3

Mono-, di-, triacylglyceroler

Triacylglycerol (TAG)	Diacylglycerol (1,2DAG)	Monoacylg. (1MAG)
-----------------------	-------------------------	-------------------







**•Beskriva membraners principiella struktur (inkl. bindningar och hur membranets egenskaper påverkas av olika typer av omättade fettsyror och kolesterol).**

Membranet är uppbyggt av två lager av fosfolipider, båda med svansarna inåt (hydrofob del) och huvudena utåt (hydrofil). Insprängt i membranet hittar vi kolesterol som fungerar som en buffert för fluiditeten. Vid värme blir membranet mer poröst och då drar kolesterolet till sig fettsyrorna för att bibehålla strukturen. Samma gäller vid kyla då membranet blir hårdare, kolesterolet bidrar då till att göra det "lösare".

**Beskriva membranproteiners (se nedan) olika funktioner och principiella uppbyggnad. S1:**

**•Vad som menas med att ett ämne är amfifilt, och vad en detergent är.**

Amfifilt = en hydrofob och en hydrofil del

Detergent = Ett amfifilt ämne som underlättar emulsion av ett annat ämne som normalt inte löser sig. ex. en konjugerad gallsyra.

**•Vad som menas med - fettsyror, essentiella fettsyror (linol (omega 6)- och linolensyra (omega 3)) samt vad som avses med förkortningarna EPA och DHA och till vilken klass av -fettsyror dessa tillhör.**

Essentiella fettsyror betyder att vi inte kan göra dem själva utan måste få i oss dem via födan. Vi kan bara inducera nya dubbelbindningar genom desaturaser på kol 4, 5, 6, 9.

EPA = Eikosapentaensyra (omega 3)

DHA = Dokosaheksaensyra (omega 3)

**•Fosfolipiden fosfatidylinositols och cardiolipins principiella uppbyggnad, förekomst och funktion.**

Fosfatidylinositol: Fosfatidsyra (DAG-P) + Inositol ← En cyklisk alkohol

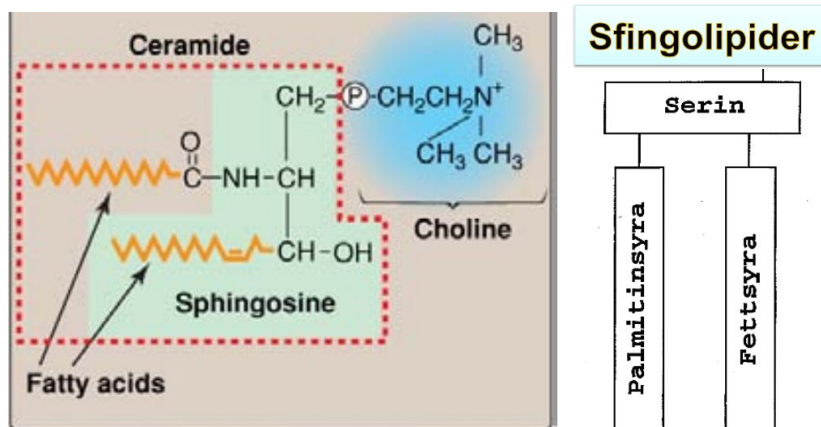
Cardiolipin: Två fosfatidsyror (DAG-P) som bundna via en esterbindning till glycerol.

**•Fosfatidsyra, lysofosfatidsyra, sfingosin, ceramid, sfingomyelin och glykolipiders principiella uppbyggnad och funktion.**

Sfingolipider innefattar: Sfingosin, Ceramid & Sfingofosfolipid

Sfingosin	Ceramid	Sfingomyelin - ex. på sfingofosfolipid	(Glykolipider)
Serinrest + palmatinsyrarest	Sfingosin + fettsyra	Ceramid + fosfat + kolin	Ceramid + 1 eller flera kolhydrater

Exempel på: Sfingofosfolipid

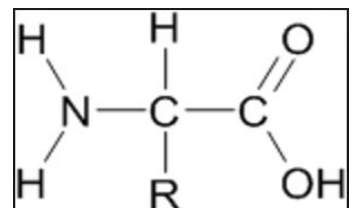


Dessa tillsammans med glykolipider utgör en del de essentiella delarna av alla membraner i kroppen. Man finner flest andel av dessa i **nervvävnad**. De finns i de yttre delen av plasmamembranet där de interagerar med extracellulära miljön. Därav spelar de en roll i reguleringen av cellulära interaktioner (ex. vidhäftningsförmåga [adhesion] och igenkännande [recognition]). tillväxt och utveckling.

**PROTEINER**

**S2:**

•Beskriva den generella strukturen och funktionen för aminosyror. En COOH och en NH2. Bygger upp proteiner.



•Namnge de 20 (ibland 21) olika aminosyror som byggs in i våra proteiner.

Icke-polär	Oladdad	Basisk	Sur
Glycin	Serin	Histidin	Aspartat
Alanin	Glutamin	Lysin	Glutamat
Valin	Cystein	Arginin	+ Selenocystein

Leucin	Asparagin		
Isoleucin	Theronin		
Prolin	Tyrosin		
Tryptofan			
Methionin			
Fenylalanin			

•Utifrån strukturen hos de olika aminosyrorernas sidokedjor, förutsäga de olika aminosyrorernas egenskaper i olika fysiologiska miljöer och i vilka typer av bindningar de kan vara involverade i.

Icke-polär	Oladdad	Basisk	Sur
I <u>cytoplasman</u> : inåt i proteinet I <u>membranet</u> : utåt av proteinet	I <u>cytoplasman</u> : Utåt i proteinet I <u>membranet</u> : Inåt av proteinet	Blir positivt laddad i H <sub>2</sub> O	Blir negativt laddad i H <sub>2</sub> O

•Beskriva peptidbindningens egenskaper och struktur.

*Peptidbindning*: Karboxylgruppen binder till Amingruppen och H<sub>2</sub>O spjälkas av.

•Beskriva proteiners strukturer på olika nivåer (primär, sekundär, tertiär, kvartenär) och vilka typer av kemiska bindningar som verkar stabiliserande på de olika nivåerna.

Organisationer av aminosyror i strukturnivå ger proteinet dess funktion!

Primär	Sekundär	Tertiär	Kvartenär
<u>Struktur</u> : Aminosyrasekvensen <u>Bindningar</u> : Peptidbindningar	<u>Struktur</u> : Rymdstruktur av olika aminosyror <u>Bindningar</u> : Peptidbindningar H-bindningar	<u>Struktur</u> : Domän/modul <u>Bindningar</u> : <i>H-bindningar</i> <i>Van-deer Walls</i> <i>Jonbindningar</i> <i>Disulfidbrygga</i>  Egna proteiner/ha funktion	<u>Struktur</u> : Flera peptider i 3D vy. <u>Bindningar</u> : alla sedan tidigare.

•Beskriva sekundärstrukturtyperna -helix, kollagenhelix, -skikt ("pleated sheet") och "reverse turn" samt kunna ange vilka bindningstyper som är involverade i dessa strukturer.

a-helix	Kollagenhelix	B-sheet	Reverse turn
1. Högerviden 2. 3.6 aminosyror/varv 3. H-bindningar mellan atomslagen ingående i peptidbindningen	1. Vänstervriden 2. 3 aminosyror/varv 3. Stor andel: proliner	1. H-bindningar mellan atomslagen ingående i peptidbindningen 2. Finns i parallel/antiparallel form  Blir en "globulär" form.	<b>180 grader - Inga fixerade interna vätebindningar</b>

•Beskriva vad som menas med begreppen loop, motiv (supersekundärstruktur), domän (modul) och subenheter.

**Loop:** Ett element av sekundärstruktur i proteiner när polypeptidkedjan vänder i riktning. I denna struktur finns det inga fixerade interna vätebindningar.

**Motiv (supersekundärstruktur):** Dessa kan bli associerade with speciella funktioner. Proteiner som binder till DNA innehåller en liten mängd av motiver. Exempelvis är helix-loop-helix motiv ett exempel som finns i ett antal protein som fungerar som transkriptionsfaktorer.

**Domän (modul):** En fundamental funktion och 3D-strukturella enheter av polypeptider. Kärnan av domänen är byggd av kombinationer av supersekundära strukturella element (motiver). Varje domän har karaktären av en liten kompakt globulärt protein som strukturellt är självständigt från de andra domänerna i polypeptidkedjan.

**Subenheter:** När ett protein innehåller 2 eller fler polypeptidkedjor som kan vara strukturellt identiska eller helt främmande för varann. Organisationen mellan dessa polypeptidsubenheter kallas för den kvartenära strukturen av proteinet. Subenheter hålls ihop främst av icke-kovalenta interaktioner (ex. vätebindningar, jonbindningar och hydrofoba interaktioner). Subenheter kan fungera självständigt från varann eller jobba tillsammans (som i *hemoglobin* där bindningen till syret till en subenhet av tetrameren ökar *affiniteten* för andra subenheter för syre).

•Beskriva strukturen för de globulära typproteinerna hemoglobin (fetalt och adult) och myoglobin samt känna till deras allmänna funktion. Kunna i detta sammanhang beskriva den prostetiska hem-gruppens principiella uppbyggnad och funktion (även strukturpåverkan vid bindning av O<sub>2</sub>).

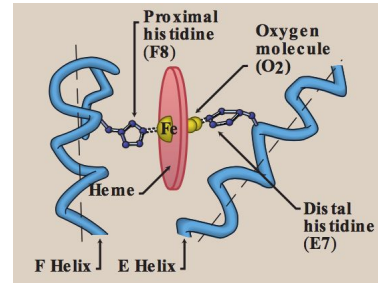
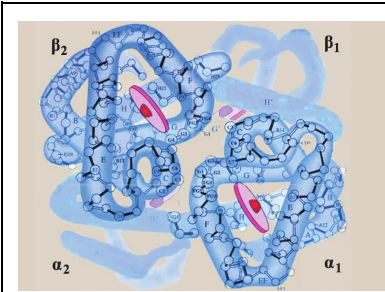
Rollen för heme-gruppen avgörs beroende på miljön skapat av 3D dimensionella strukturen hos proteinet. Ex. heme-gruppen hos ett cytokrom agerar som en elektronbärare som är alternativt oxiderat och reducerat. Medan heme-gruppen hos enzymet *katalas* är delaktig hos den aktiva-site:en av enzymet som katalyserar nedbrytningen av väteperoxid.

Hemoglobin och myoglobin är de två överflödiga hemeproteinerna hos människan och har i uppgift att reversibelt binda syre.

Heme är ett komplex av protoporfyrin 9 och järn (Fe<sup>2+</sup>), kallas för porfyrin. Järnet är fixerat i centret av heme genom bindningar till 4 kväveatomer av porfyrin-ringen. Järnet kan binda ytterligare 2 gånger

via profyrinringens sidor. I Myoglobin och hemoglobin är en av dessa positioner koordinerade till sidokedjan av histidine "residue" på globulinmolekylen.

HbA	HbF	Mb
<p><b>Funktion</b> Finns endast i röda blodkroppar (erythrocyter) och har i huvudfunktion att transportera syre från lungor till vävnad.</p> <p>Även transportera väte (H<sup>+</sup>) och koldioxid (CO<sub>2</sub>) från vävnad till lungor.</p>	<p><b>Funktion</b> Denna typ av hemoglobin binder syre hårdare till sig än hemoglobin A och är viktigt då fostret måste ta sitt syre från modern.</p> <p>HbF står för cirka 60% av den totala hemoglobinet i RBC under de sista månaderna av fetalt liv.</p> <p>HbA syntes startar i benmärgen under ungefär den 8:de månaden av graviditet vilket sakta ersätter HbF.</p> <p>HbF finns hos vuxna (&lt;1%) och är koncentrerade i F-celler (en typ av RBC)</p>	<p><b>Funktion:</b> Finns i hjärtat &amp; skelettmuskler. Agerar som reservoar för syre samt bärare som ökar transporten för syre i muskelcellen.</p>
<p><b>Struktur</b> 4st separata polypeptidkedjor (2 alfakedjor/subenhet och 2 betakedjor/subenhet) som binder till varann via icke-kovalenta bindningar. Den har därav två identiska <i>dimerer</i>.</p> <p><i>Dimererna</i> hålls ihop med polära bidningar.</p> <p>Varje kedja/subenhet har sträckor av <math>\alpha</math>-helix strukturer och en hydrofobisk heme-bindning ficka, vilket liknar den till myoglobin.</p> <p>Kan binda till 4 st syremolekyler (har 4 hemegrupper).</p>	<p><b>Struktur</b> En tetramer som består av 2 alfakedjor/subenheter som är identiska till HbA, dock är beta-kedjorna/subenheterna utbytta mot <math>\gamma</math>-kedjor/subenheter.</p> <p>Foster har istället fetalt hemoglobin, hemoglobin F, där <math>\beta</math>-subenheterna är utbytta mot <math>\gamma</math>-subenheter.</p>	<p><b>Struktur</b> En polypeptidkedja som strukturellt liknar de individuella polypeptidkedjorna hos tetrametriska HbA.</p> <p>Har 1 heme-grupp.</p> <p>Polypeptidkedjan är indelad i 8 sträckor av <math>\alpha</math>-helix, dessa regioner försvinner vid förekomst av prolin eller av B-"bends" och loops vilket stabiliseras av vätebindningar och jonbindningar (kallas även elektrostatiske interaktioner/saltbryggor).</p> <p>Insidan av myoglobin är nästan helt byggd av icke-polära aminosyror som stabiliseras tätt av hydrofobiska interaktioner. Utsidan består av polära aminosyror som kan binda vätebindningar med varandra och vatten.</p>



**Prostetiska**

**hem-gruppuppbyggnad:**

Heme-gruppen sitter i en springa som är linjerad med icke-polära aminosyror. Som bilden visar finns två histidine "residues" som är bundet till heme-gruppen.

1. *Proximal histidin*: bundet direkt till Heme.
2. *Distal histidin*: interagerar ej direkt med hemegruppen men hjälper att stabilisera bindningen av syre till Fe<sup>2+</sup>.

DOCK är den *tetrametiska* Hb mer komplext både strukturellt och funktionellt.

**Prostetiska**

**hem-gruppuppbyggnad:**

Heme-gruppen sitter i en springa som är linjerad med icke-polära aminosyror. Som bilden visar finns två histidine "residues" som är bundet till heme-gruppen.

1. *Proximal histidin*: bundet direkt till Heme.
2. *Distal histidin*: interagerar ej direkt med hemegruppen men hjälper att stabilisera bindningen av syre till Fe<sup>2+</sup>.

**Prostetiska**

**hem-gruppuppbyggnad:**

Heme-gruppen sitter i en springa som är linjerad med icke-polära aminosyror. Som bilden visar finns två histidine "residues" som är bundet till heme-gruppen.

1. *Proximal histidin*: bundet direkt till Heme.
2. *Distal histidin*: interagerar ej direkt med hemegruppen men hjälper att stabilisera bindningen av syre till Fe<sup>2+</sup>.

**Strukturpåverkan vid bindning av O<sub>2</sub>:**

Hemoglobinet binder syrgasmolekyler där halten av koldioxid är låg, det kallas då för *oxihemoglobin*. Det släpper sedan syret ute i vävnaderna, där situationen är omvänd och kallas då för *deoxihemoglobin*. Mekanismen bakom detta är en konformationsförändring i globinet. Vid sura förhållanden blir aminosyran histidin positivt laddad och denna förändring gör att syrgasmolekylen lossnar från hemgruppen.

Sigmoidal kurva

Tyder på att subenheterna samarbetar med varandra i syrebindningen. Affiniteten ökar i takt med att fler subenheter binder till syre. Detta kallas *heme-heme interaktion*.

**Strukturpåverkan vid bindning av O<sub>2</sub>:**

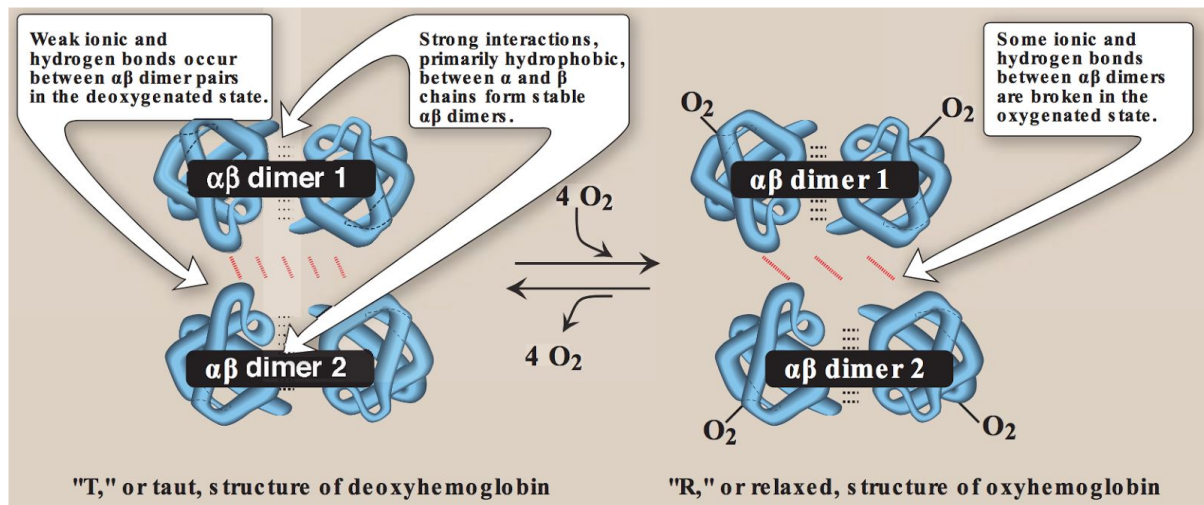
Proteinet/globinet skapar en speciell mikromiljö för heme-gruppen som tillåter en reversibel bindning till 1 syremolekyl.

Myoglobin har lägre syrebindande kapacitet än hemoglobin, men binder syrgasmolekylen med högre affinitet än hemoglobin, vilket är en fördelaktig egenskap när syre ska hämtas från blodet.

Hyperbolisk kurva

Tyder på bindning till 1 molekyl → enkelt ekvilibrium

Hb strukturpåverkan vid bindning & utsläpp av syre:



•Förklara hur hemoglobin kan fungera som buffert, samt kunna förklara begreppen kooperativitet ( $O_2$ ) och allosteri ( $H^+$ ,  $CO_2$ , 2,3-BPG).

Hb som buffert: Hb kan ta upp  $H^+$  från sura vävnader och transportera till mer basiska miljöer och därmed reglera pH-balansen.

Allosteri: Förmågan att binda reversibelt till syre är påverkat av (x4)

- $pO_2$  (via heme-hemeinteraktioner),
- pH av miljön
- $pCO_2$
- och tillgängligheten av 2,3-bisfosfoglycerat.

De kallas allosteriska faktorer pga. deras förmåga att binda ett centrum (inte det aktiva centrum) vilket påverkar bindningen av syre till heme-grupperna på de andra centrum på molekylen. (OBS! dessa påverkar EJ myoglobinets förmåga att binda syre).

Kooperativitet: bindningen av syre vid 1 heme-grupp ökar syre affiniteten hos de resterande heme-grupperna i samma Hb moleky. Detta då subenheter som tidigare nämnt, kan funktionera självständigt eller arbeta kooperativt. Detta resulterar i att Hb kan leverera mer syre till vävnaderna i respons till relativt små förändringar i  $pO_2$ .

•Beskriva fibrösa proteins allmänna struktur och egenskaper och speciellt typproteinet kollagens (typ1) specifika uppbyggnad (inklusive sammanhållande krafter), dess posttranslatoriska modifieringar och vilken betydelse dessa har för strukturen, samt förstå betydelse av vitamin C för vissa av dessa.

**Fibrösa proteiner** har strukturella funktioner i kroppen och finns i bla. i ECM. i tex. huden, blodkärlsväggar etc. De är uppbyggda av polypeptidkedjor i sekundär struktur. Variationer av aminosyror i polypeptidkedjan ger upphov till olika typer av kedjor → olika typer av kollagen beroende på vilka typer av kedjor som sätts samman i trippelhelixen.

**Kollagen typ 1** är det vanligaste kollagenet i kroppen. Finns i huden, skelettet, senor, blodkärl och i hornhinnan.

**Struktur:**

3 polypeptidkedjor (2 alfa1 kedjor, 1 alfa2 kedja)	→ Trippelhelix
--	----------------

Bindning mellan kedjor (sammanhållande krafter)	Vätebindning
Kedjorna: mestadels prolin och glycin	prolin → böjar i strukturen pga dess ringstruktur
	glycin → var 3:e position i polypeptidkedjorna Finnes där de 3 kedjorna möts.

Posttranslateriska modifieringar:

- Hydroxylering: Prolin och Lysin rester hydroxyleras
  - Glykosylering: Hydroxylysinrester glykosyleras av glukos och/eller galaktos
  - Disulfidbryggor: skapas mellan kedjorna vid C terminalen
  - Veckning: Bindningar mellan kedjor uppstår
  - Avklyvning: N&C terminalen som kollagen byggs från, klipps av mha peptidaser.
- Vit C: Fungerar som ett reduktionsmedel då prolin och lysin ska bilda hydroxyprolin/hydroxylysin (se ovan posttranslateriska modifieringar). Utan reduktionsmedel kan detta ej ske vilket leder till att H-bindningar som måste bildas för att kollagenet ska få sin struktur, bildas ej. Detta leder till att kollagenet blir mindre motståndskraftigt mot mekanisk påverkan (drag).  
Skörbjugg som tillståndet kallas visar sig ofta genom att patienten får blåmärken då det läcker blod från kapillärerna pga att dess väggar (som innehåller kollagen) inte är lika tåliga mot ex. tryck.

**•Redogöra för begreppet denaturering och förstå mekanismerna bakom olika denatureringssätt.**

Denaturering: Proteindenaturering resulterar i utfällning och desorganisation av proteinets struktur, som inte åtföljs av hydrolys av peptidbindningar. Denaturering kan vara reversibla eller mer vanligt, irreversibel. H<sup>+</sup>-bindningar bryts och den stabiliserade formen förstörs.

Mekanismer: kan bara påverka den 3D strukturen (kvartär, tertiär och sekundär) via förändringar i miljön. Detta via flera olika sätt: pH förändring, koncentrerad oorganisk salt eller värme.

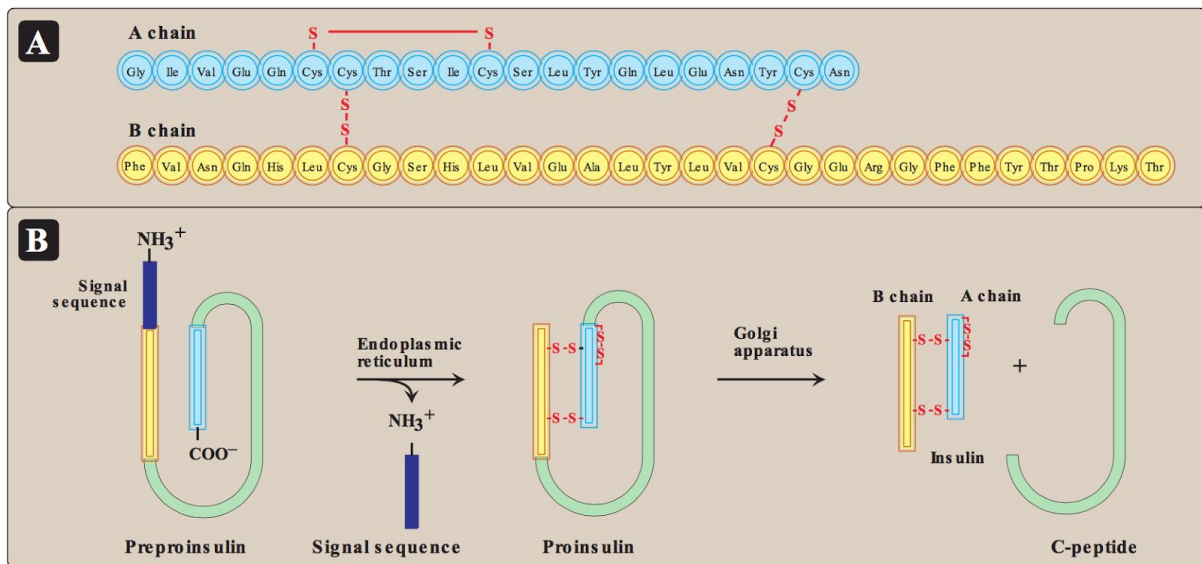
**Studenten ska känna till**

**•Hur proteiner kan fungera som förstadier till biologiskt aktiva peptider (t.ex. preproinsulin).**

Biosyntesen av insulin involveras av 2 inaktiva prekursorer: Preproinsulin och proinsulin. Dessa blir klyvda för att forma det aktiva hormonet samt till bindningen eller C-peptid. Första klyvningen innefattar 2 "klipp" där preproinsulin → proinsulin pga. signalsekvensen tas bort (i ER). Molekylen veckas därefter och förses med disulfidbindningar (S-S). Andra klyvningen sker i golgi-apparaten och därefter erhålls färdigt insulin (a- & b-kedja) samt C-peptid.

C-peptid är essentiell för ordentlig insulinutfällning. Halveringstiden för C-peptiden i plasma är även längre än insulin. Den är en bra indikator för insulinproduktionen och sekretionen.





**Figure 23.3**

A. Structure of insulin. B. Formation of human insulin from preproinsulin.

•Olika typer av posttranslateriska protein- och peptidmodifieringar (t.ex. klyvning, hydroxylering, -karboxylering, N- och O-glykosylering, disulfidbryggor, fett-modifieringar) och deras betydelse för funktion.

Många polypeptidkedjor är modifierade kovalent, antingen medan de fortfarande är bundna till ribosomer (cotranslation) eller efter syntesen har genomförts (posttranslation). Dessa modifieringar kan innefatta borttagning av den "translaterade" sekvensen eller den kovalenta additionen av 1 eller flera kemiska grupper som behövs för proteinaktivitet.

Karboxylering: Handlar om addering av CO<sub>2</sub> (där HCO<sup>-</sup> är källan). Ett exempel på detta är biotin som agerar som hjälper till att karboxylera pyruvat till Oxaloacetat (OAA) (kolhydratmetabolismen).

Klyvning/trimning: en del proteiner som ska sekreras från cellen är initialt stora och prekursor molekyler är inte funktionellt aktiva. Delar av proteinkedjan måste tas bort av specialiserade endoproteaser vilket resulterar i en aktiv molekyl. Vissa prekursor proteiner klyvs i ER eller Golgi-apparaten medan andra blir klyvda i utvecklande sekretoriska vesiklar. Kollagen blir dessutom klyvd efter sekretion.

Disulfidbryggor: Två H avges och S binds kovalent hos två cysteinrester.

Fett-modifieringar: Möjliggör för annars vattenlösliga proteiner att interagera med och röra sig i fettlösliga miljöer, t ex cellmembran.

Fosforylering: Sker via en familj av proteinkinaser och kan bli återbildas via fosfataser. Fosforyleringen kan öka eller minska funktionella aktiviteten av proteinet. Fosforylering sker exempelvis vid glykogensyntes och degradering.

Hydroxylering: Sätt fast en OH-grupp (istället för väte). Prolin & lysin rester av a-kedjorna hos kollagen är väldigt hydroxylerade av vitamin C-beroende hydroxylaser i ER.

Många proteiner är ämnad för att bli en del av plasmamembranet eller bli utsöndrad från en cell.

N-Glykolisering: Sker i ER. Har en kolhydratkedja som får en påbyggnad till "amidkvävet" av aspargin.

O-Glykolisering: Sker i Golgi. Har en kolhydratkedja som får en påbyggnad till hydroxylgruppen hos serin, teorin eller hydroxyysin.

Glykolisering används även för "target" proteiner till matrix av lysosomer.

•**Proteinindelningsbegreppen fibrösa och globulära proteiner, konjugerade proteiner (ex. glykoproteiner, hemeproteiner och metalloproteiner) samt skillnaden mellan glykoproteiner och glykerade proteiner.**

Fibrösa protein: En kombination av specifika aminosyror i sekundärstruktur. Långa proteinfilament, finns i hud och binder tex. bindväv.

Globulära protein: En kombination av komplexa interaktioner mellan sekundära, tertiära och ibland kvartenära element. Klotformade och vattenlösliga.

Konjugerade protein

- Glykoproteiner: Bundit enzymatiskt till en/flera kolhydrater.
- Hemeproteiner: Har en/flera hemegrupper (ex. Hb)
- Metalloproteiner: Innehåller en metalljon-kofaktor (ex. Hb).

Glykerade proteiner: Icke-enzymatisk addering av kolhydrat till ett protein. Kan bidra till skador på cellfunktionen.

Glykoproteiner: Enzymatisk addering av kolhydrat till ett protein

•**Systemen med tre- respektive enbokstavs beteckningar för aminosyror och att dessa vanligen baseras på de inledande bokstäverna i det engelska namnet.**

Aminosyror	3-namn	1-namn
<b>Neutrala</b>		
<i>Opolära (hydrofoba)</i>		
Glycine	Gly	G
Alanine	Ala	A
Valine	Val	V
Leucine	Leu	L
Isoleucine	Ile	I
Phenylalanine	Phe	F
Tryptophan	Trp	W
Methionine	Met	M
Proline	Pro	P
<i>Polära (hydrofila)</i>		
Serine	Ser	S
Threonine	Thr	T
Tyrosine	Tyr	Y
Asparagine	Asn	N
Glutamine	Gln	Q
Cysteine	Cys	C
<b>Laddade</b>		
<i>Sura</i>		
Asparic acid	Asp	D
Glutamatic acid	Glu	E
<i>Basiska</i>		
Histidine	His	H
Lysine	Lys	K
Arginine	Arg	R

	Glucogenic	Glucogenic and Ketogenic	Ketogenic
<b>Nonessential</b>	Alanine Arginine Asparagine Aspartate Cysteine Glutamate Glutamine Glycine Proline Serine	Tyrosine	
<b>Essential</b>	Histidine Methionine Threonine Valine	Isoleucine Phenylalanine Tryptophan	Leucine Lysine

•**Vad som menas med begreppet essentiella aminosyror och vilka tre aminosyror som är grenade.**

Essentiella aminosyror: Aminosyror som inte kan bli syntetiserade i kroppen (9st), dessa behövs (som de andra 11st) för att syntetisera kroppsprotein.

De tre aminosyror som är grenade: Valin, Isoleucin & Leucin

Figure 20.2

## ENZYMER OCH VITAMINER

### S2:

•Redogöra för hur en reaktion påverkas av sitt enzym (jämvikt, aktiveringsenergi, reaktionshastighet), den aktiva ytans funktion, läge/lokalisering och begreppet specificitet.

Enzymer är protein som katalyserar (ökar velociteten av en kemisk reaktion) utan att förbrukas.

Erbjuder även en snabbare reaktionsväg

#### Påverkan:

- *jämvikt*: Jämviktsläget dvs. där reaktionen står "still" och jämvikt mellan substrat och produkt uppstår.
- *aktiveringsenergi*: Precis som namnet antyder, energin som krävs för att reaktionen ska aktiveras.
- *reaktionshastighet*: För att molekyler ska reagera måste de innehålla tillräckligt med energi för att komma över energibarriären vid övergångstillståndet. När ett enzym inte finns är det endast få molekyler som kommer över energibarriären. Reaktionshastigheten bestäms av antal energirika molekyler. *Generell regel*, ju lägre aktiveringsenergi, ju fler molekyler har tillräckligt med energi för att gå förbi övergångstillståndet och därav snabbare hastighet.

Aktiva centrum/ytans funktion: Enzymer innehåller specifika "fickor"/klyfta som heter det aktiva centrum/ytan. Den skapas vid vikningen av proteinet, och innehåller aminosyradedjar som deltar i substratbindning och katalys. Substratet binder till enzymet och skapar **Enzym-Substrat-komplex**. Bindningen orsakar en konformationsändring i enzymet som tillåter katalysen. ES-komplexet konverteras till ett EP-komplex som därefter släpper bindningen mellan enzym och produkt.

Läge/lokalisering: Många enzymer är lokaliserade i specifika organeller i cellen. Uppdelningen agerar för att isolera reaktion, substrat eller produkt från andra "competing" reaktioner. Detta resulterar i en bra miljö för reaktionen och organiserar de flera tusen enzymerna som finns i cellen i meningsfulla "pathways".

Specificitet: Enzymer har en hög specificitet och interagerar med 1 eller flera substrat och katalyserar *endast en* typ av kemisk reaktion. Uppsättningen av enzymer i en cell bestämmer vad för reaktioner som händer i cellen.

*Enzym är biokatalysatorer som påskyndar en reaktion genom att erbjuda en snabbare reaktionsväg. De gör det genom att sänka aktiveringsenergin som krävs för att en reaktion ska ske, vilket medför att produkterna skapas snabbt och att jämviktsläget (där reaktionen "står still" och det är jämvikt mellan substrat och produkter) alltså också nås snabbare.*

•Förklara i termodynamiska termer hur ett enzym verkar och i detta sammanhang kunna förklara innebörden av Gibbs fria energi och vad G kan säga om en reaktions benägenhet att ske spontant.

Gibbs fria energi:

Kemiska reaktioner sker under förhållanden åt riktningen där Gibbs fria energi (G) minskar. Ett negativt värde ( $\Delta G$ ) = spontan reaktion, ett positivt värde ( $\Delta G$ ) = ej spontan.

Skillnaden i G räknas med formeln:  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$  där

$\Delta H$  = entalpiförändring

T = den absoluta temperaturen

$\Delta S$  = entropiförändring

Enzym sänker reaktioners aktiveringsenergi och minskar alltså en reaktions G åt produkthållet. Det betyder att reaktionen kan ske spontant, och det är dessa reaktioner som enzymet *katalyserar*.

•Beskriva hur enzymaktiviteten påverkas av pH, temperatur och inhibitorer (irreversibla, reversibla: kompetitiva, nonkompetitiva).

pH	Temperatur	Inhibitorer
Aminosyran som finns i de aktiva centrum på enzymen kan i ny pH-miljö reagera med omgivningen och därav förändra laddningen genom att avge/plocka upp H <sup>+</sup> . Substratet kan ev. inte binda till den aktiva ytan.	Upp till 40 grader = ökat reaktionshastighet eftersom substraten får tillräckligt med energi för att komma över energibarriären. Över 40 grader = risk att proteinet denatureras.	<u>Irreversibla:</u> binder till enzymet genom kovalenta bindningar. <i>obs! suicid-inhibitorer: konverteras av enzymet och binder sedan till enzymet för att inhibera.</i> <u>Reversibla:</u> binder till enzymet via icke-kovalenta bindningar. Dessa finns i 2 versioner: - <i>Kompetitiva:</i> tävlar om den aktiva ytan vs. substratet. Höjer Km men ej Vm. - <i>Nonkompetitiva:</i> inhibitorn och substratet binder på olika platser. Vm sänks och Km påverkas ej.

•Redogöra för den metabola betydelsen av storheterna Vmax och Km för ett givet enzym.

Vm: Max hastigheten för enzymet för att katalysera ett substrat.

Km: Vm/2, anger affiniteten för enzymet. Dvs ju lägre Km = högre affinitet.

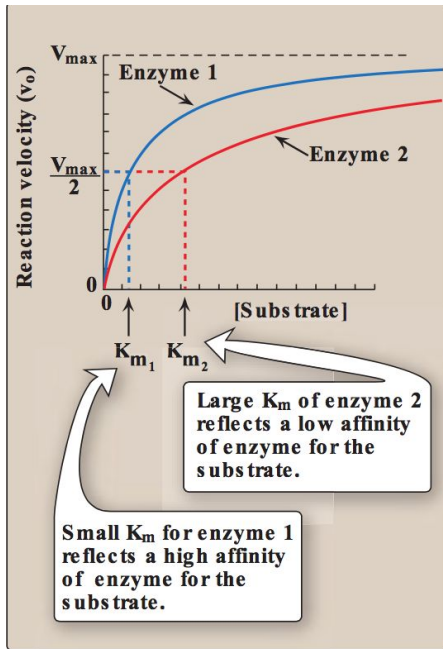


Figure 5.9

•Definiera och förstå den funktionella betydelsen av begreppen kovalent modifiering (reversibel [ex. fosforylering och defosforylering] och irreversibel) och alloster enzymreglering (ex. fosfofruktokinas).

Vid reglering av enzymaktivitet:

Regleringen av reaktionshastigheten är essentiell om en organism ska koordinera dess andel av metaboliska processer. Hastigheten av de flesta enzym svarar på förändringar på substratkoncentrationen, detta pga. den intracellulära nivån av många substrat är inom räckhåll av  $K_m$ . Därmed, en ökning av substratkoncentrationen  $\rightarrow$  ökar reaktionshastigheten vilket brukar svara på koncentrationen av substratet till det normala. Dessutom är vissa enzymer med specialiserade regleringsfunktioner känsliga till allosteriska effektorer och/eller kovalenta modifieringar eller så visar de alternativa hastigheter av enzymsyntes (eller degradation) när fysiologiska tillståndet förändras.

Kovalent modifiering	Alloster enzymreglering
<p>Många enzymer är reglerade via kovalent modifiering, detta oftast via tillägg eller borttagning av fosfatgrupper från specifika serine, threonin eller tyrosin rester av enzymet.</p> <p>Proteinfosforylering är erkänt som en av de primära vägar av "cellulärprocess-reglering" där proteinfosforyleringen är förmedlad via hormonella signaler.</p> <p><u>Reversibel:</u> Fosforyleringsreaktioner är kanaliserade av en familj av enzymer som kallas <i>proteinkinaser</i> som använder ATP som fosfatdonator. Fosfatgrupperna är klyvda via <i>fosfataser</i>.</p>	<p>Allosteriska enzym är reglerade av molekyler som kallas <i>effektorer</i> som binder icke-kovalent till en annan yta än den aktiva ytan.</p> <p><i>Positiva effektorer</i> = ökar enzym aktiviteten medan <i>negativa effektorer</i> = minskar enzym aktiviteten.</p> <p>Båda effektorer kan påverka <i>affiniteten</i> för enzymet för dess substrat, förändra den maximala katalytiska aktiviteten eller båda. Allosteriska enzym katalyserar oftast "the committed step" tidigt i "the pathway".</p>

<p><u>Irreversibel</u>: Molekyler sätts till/tas från en aminosyrarest i enzymet och aktiviteten förändras</p> <p>Beroende på det specifika enzymet är den fosforylerade formen mer eller mindre aktiv än de ofosforylerade enzymet. Exempelvis: forforyleringen av <i>glykogen fosforylas</i> (enzymet som katalogiserar glykogen) ökar aktiviteten. Medan fosforyleringen av <i>glykogen snytas</i> (enzym som syntetiserar glykogen) minskar aktiviteten!</p>	
--	--

•Redogöra för olika andra sätt att reglera enzymaktivitet (t.ex. genaktivering, nedbrytning).

REGULATOR EVENT	TYPICAL EFFECTOR	RESULTS	TIME REQUIRED FOR CHANGE
Substrate availability	Substrate	Change in velocity ( $v_o$ )	Immediate
Product inhibition	Reaction product	Change in $V_{max}$ and/or $K_m$	Immediate
Allosteric control	Pathway end product	Change in $V_{max}$ and/or $K_{0.5}$	Immediate
Covalent modification	Another enzyme	Change in $V_{max}$ and/or $K_m$	Immediate to minutes
Synthesis or degradation of enzyme	Hormone or metabolite	Change in the amount of enzyme	Hours to days

Figure 5.19

Genaktivering:

Cellen kan även reglera antalet enzymer hos sig, detta genom att reglera enzym nedbrytningen eller enzym syntesen. Ökning eller minskning av enzym syntesen leder till en modifiering av de totala existerande aktiva centrum. Enzymer som genomgår detta är oftast de som endast behövs i ett steg i utvecklingen eller under specifika fysiologiska förhållanden. Detta tillvägagångssätt är långsam, tar timmar - dagar.

*Ex. höga nivåer av insulin som resultat av hög B-glukos orsakar en ökning av nyckelenzymer involverade i glukosmetabolismen.*

Nedbrytning:

Proteiner som inte behövs/defekta genomgår *ubiquitination*, de blir märkta med en kedja av små väldigt högkonserverade protein som heter ubiquitin. Denna märkning = Nedbrytning av proteasomer (sker i cytosolen). Proteasomer bryter ned skadade eller kortlivade proteiner.

Ett annat system sker via lysosomerna som bryter ned icke-selektiva intracellulära protein (autofagi) men även extracellulära protein (heterofagi) via syrehydrolaser (acid hydrolases).

•Definiera begreppen isoenzym och zymogen (proenzym).

Isoenzym:

Kallas även isozym är enzymer som katalyserar samma reaktion. De har dock inte samma fysiska egenskaper pga. skillnader i aminosyrasekvensen. Detta orsakar olika  $K_m$ . *ex. Hexokinas & Glukokinas.*

Dessa kan bli separerade via elektrofores (electrophoresis) vilket kan användas för att identifiera ytor av vävnadsskada. *Ex. Kreatinkinase (CK) används för att diagnostisera hjärtinfarkt. Dessa är väldigt användbara när det kan vara svårt att tolka EKG när individen haft tidigare hjärtsjukdomar.*

### Zymogen:

Zymogen (eller proenzym) innehåller extra aminosyror i dess sekvens vilket förhindrar de att blir katalytiskt aktiva. Borttagning av dessa aminosyror tillåter rätt veckning som behövs för ett aktivt enzym. De kallas även för inaktiva prekursors.

Ex. Pepsinogen → pepsin sker via HCl eller autokatalytiska pepsinmolekyler som redan blivit aktiva.

### •Redogöra för sambanden mellan enzym-coenzym (holo-, apo- och coenzym) och vitamin-coenzym-cofaktor.

Vissa enzym behöver andra molekyler än protein för enzymatisk aktivitet, se följande:

Holoenzym	Apoenzym	Kofaktor	Koenzym	Kosubstrat	Prostetiskgrupp
De aktiva enzymet med dess icke-protein komponent.	De icke-aktiva enzymet utan dess icke-protein komponent.	Om icke-protein komponenten är en metalljon (som Zn <sup>2+</sup> och Fe <sup>2+</sup> ).	Liten organisk molekyl, vitamin-derivat oftast.	Koenzymer som endast interagerar med enzymet i en övergående fas. Dessa kosubstrat släpper ifrån enzymet i ett modifierat tillstånd (ex. NAD <sup>+</sup> ).	Koenzymer som permanent interagerar med enzymet och tillbakabildas i originalform (ex. FAD).

Dessa komponenter kan delas in i två grupper; organiska och ickeorganiska. De organiska kallas för prostetisk grupp (hårt bundna) eller coenzym (löst bundna). När enzymet är bundet till sin cofaktor kallas det holoenzym (kan också vara benämningen på ett enzymkomplex). Om enzymet inte är bundet till sin cofaktor är det inaktivt och kallas apoenzym. En del coenzym är eller är till viss del uppbyggda av vitaminer.

### •Beskriva vilken betydelse cofaktorer (metalljoner, koenzymer, proteiner) har för enzyms funktion och struktur (ex. carboxypeptidas A).

Vissa enzym fungerar inte utan kofaktorn, ex. karboxypeptidas A, där Zn<sup>2+</sup> stabiliserar ES-komplexet genom att binda till substratets karboxylgrupp (COOH).

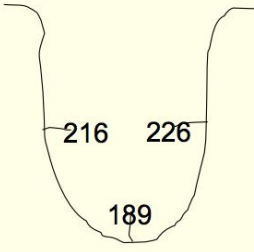
### •Beskriva principer för katalytisk funktion (typenzymer serinproteaser) och kunna beskriva denna enzymgrupps uppbyggnad, de fyra funktionella enheterna i aktiva centrumet och katalytiska mekanism (nukleofil attack).

**Specificitetsficka**

**Trypsin**  
Asp 189, Gly 216, Gly 226 – klyver efter positivt laddad aminosyra (ex Lys)

**Kymotrypsin**  
Ser 189, Gly 216, Gly 226 – klyver efter aromatiska aminosyror (ex. Trp)

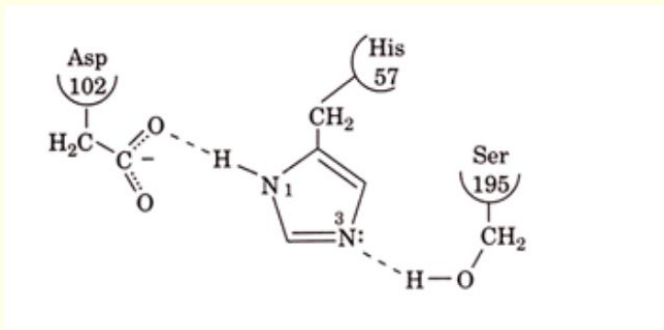
**Elastas**  
Ser 189, Val 216, Thr 226 – klyver efter små oladdade aminosyror (ex. Ala)



Serinproteaser: Undergrupp till hydrolaser → Klyver peptidbindningar (ex. kymotrypsin, trypsin & elastas) med hjälp av H<sub>2</sub>O. Syntetiserar som inaktiva enzymer dvs. zymogener, de är uppbyggda av 2 domäner av "strängar" som bildar tunnor. De använder samma

mekanism men klyver vid olika ställen.

## Katalytisk triad



På dess aktiva yta finns aminosyrorna asparat, histidin & serin. Dessa attackerar polypeptiden på olika sätt när den binder till enzymet och klyver peptidbindningar.

Serin har ex. en OH-grupp som agerar som gör en nukleofilattack på karbonylkolet i peptidbindningen.

Histidin och aspartat hjälper båda till att fördela väteatomerna, och vatten kommer in och binder till substratet.

Efter sista reaktionen har substratet delats upp i två delar.

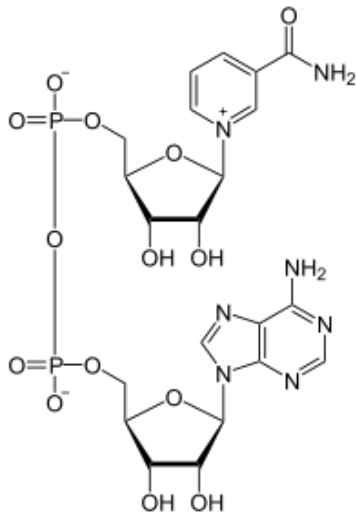
S1:

•Funktionen av coenzymet liponsyra och biotin, funktionen av askorbinsyra och vitamin K samt funktionen och vilka vitaminer som ingår i NAD(P)<sup>+</sup>, FAD, tiaminpyrofosfat, coenzym A, pyridoxalfosfat, cobalamin, tetrahydrofolsyra.

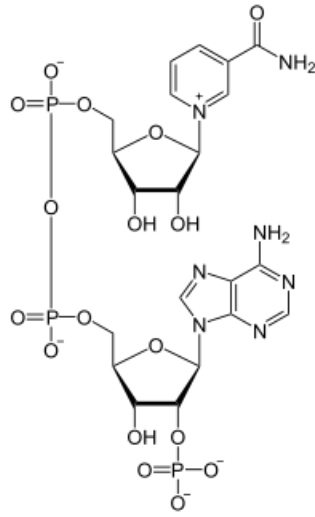
Coenzym	Funktion	Vitamin
Tiaminpyrofosfat (TPP)	Del av PDH komplexet (E1), dekarboxylering av alfa ketosyror (CO <sub>2</sub> ut). ex när pyruvat → acetyl CoA	Vitamin B1
Liponsyra	Del av PDH komplexet (E2) Oxideras och reduceras → bryter disulfidbrygga vs. bildar disulfidbrygga.	Liponsyra
CoA	Del av PDH komplexet (E2) Transporterar acylgrupper genom att binda dem till sin tiolgrupp (SH).	Vitamin B5, pantotensyra
FAD	→ FADH <sub>2</sub> (E3)	Vitamin B2
NAD	→ NADH+H (E3)	Vitamin B3
Pyridoxalfosfat	PLP krävs i många olika reaktioner. Tra	Vitamin B6
Cobalamin	Metioninsyntes + nedbrytning av udda kol. L → D metyhylmalonyl CoA.	Vitamin B12
Tetrahydrofolsyra	Medverkar i aminosyra-/nukleotidmetabolismen som koldonator	Vitamin B9
Vit K	Deltar i sårhelingsprocess, koagulering	Vitamin K
Askorbinsyra	Aktiv vid hydroxylering av Lysin och Prolin vid kollagenbildning. Även antioxidant.	Vitamin C
Biotin	Bärare av CO <sub>2</sub> vid karboxyleringar. Ex Pyruvate → OAA	Biotin



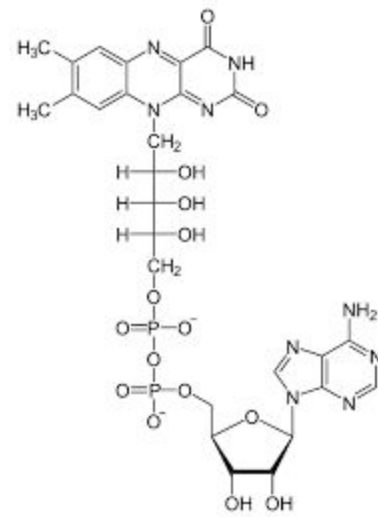
•Den principiella strukturen för NAD(P)+ och FAD (modifierat vitamin, PP, ribos, adenin).



NAD+

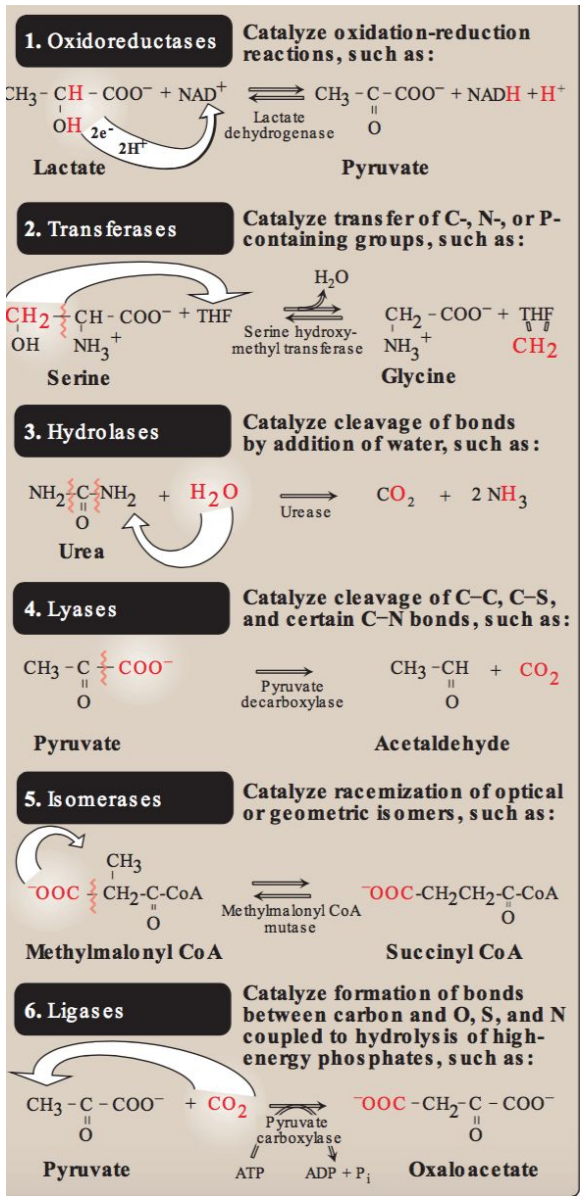


NADP+

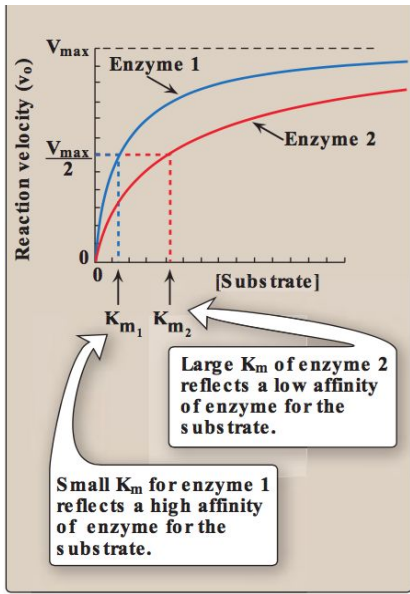


FAD

•Olika enzymklasser (I-VI) och vilka typreaktioner de katalyserar.



•Michaelis-Mentens ekvation (grafiskt utseende, förutsättningar och betydelse av ingående storheter, samt begreppet mättnadskinetik).



Michaels-Menten ekvationen beskriver hur reaktionshastigheten varierar i relation till substratskoncentrationen.

$$v_0 = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]}$$

$v_0$ : Initial reaktionshastighet  
 $V_{max}$ : Max. hastighet  
 $K_m$ : Michaels konstant  
 $S$ : Substratskoncentrationen

$S$  är högre än  $E$ , detta gör att andelen substrat som binder till enzymet är litet.  
 $K_m = 1/2$  av  $V_{max}$  och visar enzymets affinitet för substratet.  
 Lågt  $K_m$  = Högt affinitet, Högt  $K_m$  = låg affinitet.

Figure 5.9

Reaktionshastigheten är direkt proportionell med enzymkoncentrationen, vid vilken substratkoncentration som helst. Om t ex enzymkoncentrationen halveras, halveras även  $V_0$  och  $V_{max}$ .

Mättnadskinetik: när reaktionshastigheten övergår från att vara direkt proportionell mot koncentrationen av ett reagerande ämne till att bli oberoende av densamma. Detta är vanligt vid enzymkatalyserade reaktioner, vid höga koncentrationer av substratet tas allt av tillgängligt enzym och enzymet mätts → en och samma mängd av ämnet omsätts/tidsenhet.

Mättnadskinetik används inom medicin för att beskriva omsättningen av främmande ämnen som tillförs i så hög dos att enzymmättnad uppstår *ex. alkohol och enstaka läkemedel*.

#### •Vad som menas med ett endo- resp. exopeptidas.

Endopeptidas: Klyver peptidbindningar inuti proteinet/molekylen.

Exopeptidas: Klyver peptidbindningar vid ändan av proteinet, delas in i aminopeptidaser och karboxypeptidaser (dvs. klyver vid terminalerna).

#### •Mekanismer och betydelse av proteinnedbrytning (sambanden ubiquitinerings-proteasom)

Proteiner som inte behövs/defekta genomgår *ubiquitination*, de blir märkta med en kedja av små väldigt högkonserverade protein som heter ubiquitin. Denna märkning = Nedbrytning av proteasomer (sker i cytosolen). Proteasomer bryter ned skadade eller kortlivade proteiner.

Ett annat system sker via lysosomerna som bryter ned icke-selektiva intracellulära protein (autofagi) men även extracellulära protein (heterofagi) via syrehydrolaser (acid hydrolases).

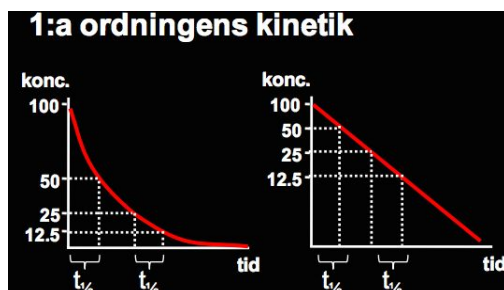
Proteiner som ska brytas ned i proteasomerna binds först kovalent till ubiquitin, ett litet globulärt protein. Ubiquitineringen av substratet sker i en ATP-krävande process. Flera ubiquitin binds till substratet tills de bildat en polyubiquitinkedja. Ubiquitinerade proteiner känns igen av proteasomen som tar upp dem. Proteasomen veckar ut proteinet, tar bort ubiquitin-flaggan och delar upp proteinet i mindre delar som vidare bryts ned till aminosyror.

#### •Hur man utför en kinetisk enzymanalys

En kinetisk enzymanalys görs för att mäta och undersöka reaktionshastigheten av ett enzym för ett substrat under olika förhållanden och koncentration av enzym och substrat. Man vill veta hur snabbt enzymet blir mättat och hur snabbt maxhastigheten uppnås. Analyserna kan göras bla. spektrofotometriskt där man mäter absorbansen och på så sätt kan utläsa olika koncentrationer av substrat, enzym och produkt under reaktionens gång. Michaelis-Mentens ekvation används ofta för att göra en kinetisk enzymanalys i reaktioner där det bara finns ett substrat.

Genom en kinetisk enzymanalys kan man få reda på hur ett enzym fungerar och försöka förutspå hur det fungerar i levande organismer.

#### •Vad som menas med 1:a och 0:te ordningens kinetik



1:a ordningens kinetik: De flesta läkemedel elimineras enl. 1:a ordningens kinetik. Halveringstiden är konstant och eliminationshastigheten ändras efter koncentrationen.

Läkemedelsdoseringar är i relation till det levern klarar av att metabolisera. Oavsett plasmakoncentrationen tar det lika lång tid att reducera koncentrationen till hälften.

0:te ordningens kinetik: Eliminationshastigheten *konstant* pga. enzymssystem är mättade. Läkemedel som elimineras enl. denna kinetik är väldigt känsliga för dosökning. Ex. substans = alkohol

Om koncentrationen minskar kan eliminationen återgå till 1:a ordningens kinetik (Michael-Mentens kinetik).

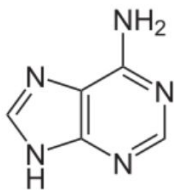
## NUKLEOTIDER

### S1:

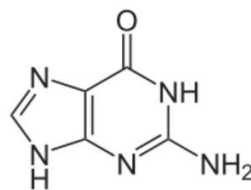
•Den generella strukturen för olika nukleotider, kunna namnge dem och beskriva olika funktioner för dessa.

Funktion: Bygga upp nukelinsyror (DNA & RNA), energitransport i celler i form av ATP&GTP, cellsignalering (cAMP) och agerar även som kofaktorer (NAD<sup>+</sup>, FAD & CoA).

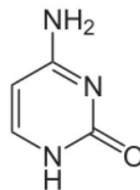
Finns i formerna: ATP, GTP, CTP, UTP, TTP



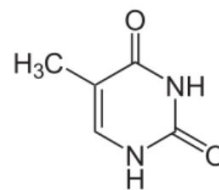
Adenin



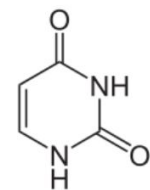
Guanin



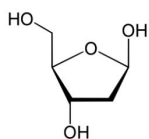
Cytosin



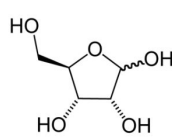
Tymin



Urucil



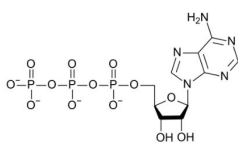
Deoxyribos



Ribos

### Generella strukturen:

Kvävebas = purin, sockermolekyl = monosackariderna deoxyribos (i DNA) eller ribos (i RNA)



← ATP

•Indelningen i olika klasser av nukleotider, samt kunna ange namnen för dessa [kommer också på DFM1:4, nukleotidmetabolismen].

Purin: 2 ringar: byggs från ribosen

Både DNA & RNA har samma purinbas dvs. Adenin och Guanin.

Pyrimidin: 1 ring: byggs fritt i cytosolen

Både DNA & RNA har cytosin som pyrimidinbas, dock skiljer de sig mellan varann då RNA har Uracil som sin andra pyrimidinbas, och DNA har Thymin.

Thymin har en metylgrupp, och det är det som skiljer sig mellan den och Uracil.

Basmodifikation: Metylisering, glykolisering, acetylisering och reducering.

•Skillnaden mellan begreppen nukleotid och nukleosid och vad som avses med bas.

Nukleosid: Kvävebas och sockermolekyl (pentos).

Nukleotid: Kvävebas, sockermolekyl (pentos) och fosfatgrupp.

## Moment 2 - Från ägg till embryo

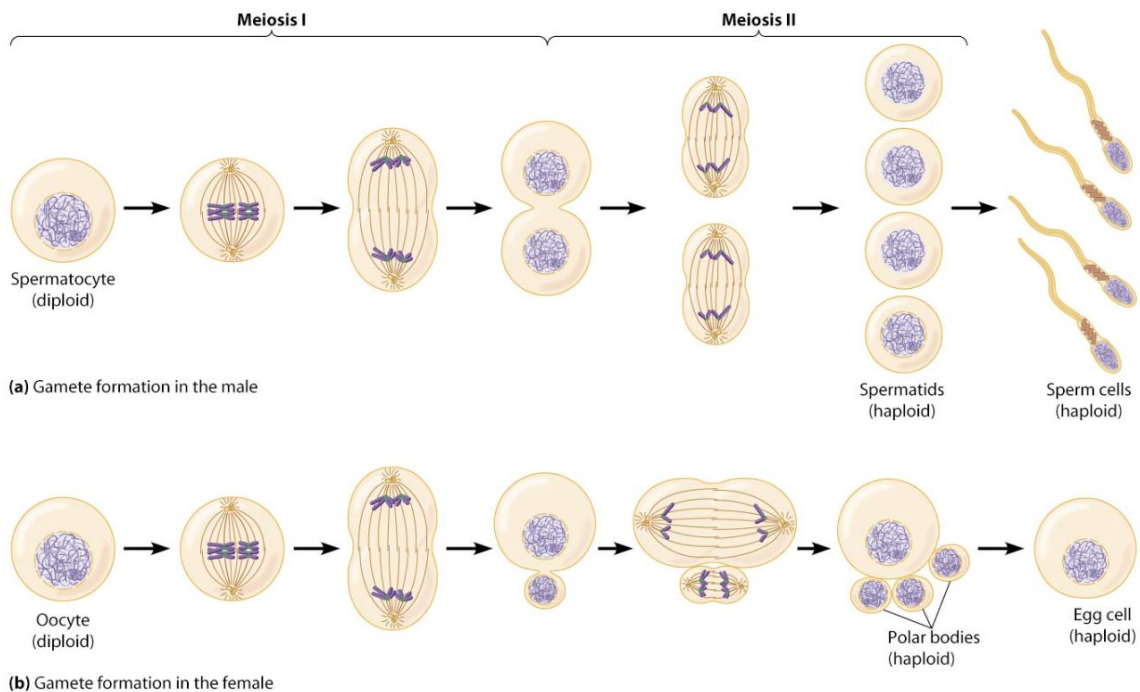
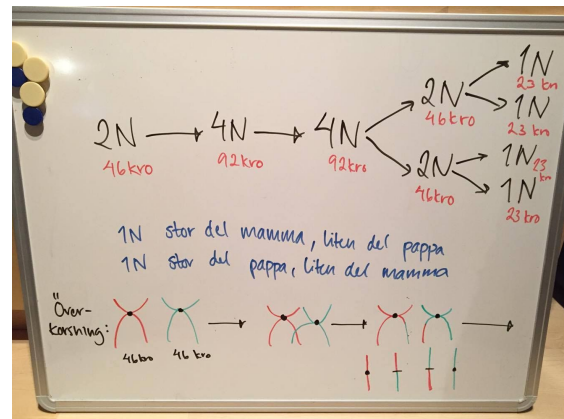
### GAMOTEGENES OCH FERTILISERING

#### Bildning av könsceller

##### •Meios och dess olika faser

Meios: bildar haploid av diploid (46 → 23)

Övergripande bild till höger:



Faser i meiosen:

Interfas: DNA replikation

Profas: Kromosomerna fördelas parvis och överkorsning sker

Metafas: Kärnmembranet upplöses och kromosomerna delas upp

Anafas: Kromosomparen delas och dras till olika pooler. (Största skillnaden från mitosen där kromosomerna aldrig delas från varandra).

Telofas: Två diploida celler har bildats.

Profas till Telofas upprepas sedan för att få 4 haploida celler av de två diploida som bildas i sista steget.

## •Diploidi och haploidi

Haploid cell (enkel kromosomuppsättning) 23

Diploid cell (dubbel kromosomuppsättning) 46

Vid sammansmältning ägg+spermie,  $23+23 = 46$

## •Tidsskalan i bildning av könsceller

Spermier: ca 64 dagar, spermatogenes börjar i puberteten och fortsätter livet ut.

Ägg: Oogenesen startar redan under den embryonala fasen och stannar av i meiosens första delning och vilar fram tills första menssen. Kvinnor har ca 7 milj ägg i ca 7:e graviditetsmånaden. Vid pubertet "endast" 400 000.

## •Likheter och olikheter i gametogenes mellan män och kvinnor

Spermier börjar bildas i puberteten och fortsätter bildas livet ut. 1 spermatocyt → 4 spermier, se ovan bild.

Ägg börjar bildas under den embryonala fasen och stannar av i meiosens första delning och vilar fram tills första menssen. Meios del 1 återupptas dag 13-14 i menscykeln och stannar i del 2 till dess att det blir befruktat. Vid Meios del 2 erhålls: 1 definitiv oocyt och 3 "polar bodies".

## •Befrukningens molekylära mekanismer A: 657, U:22-24, E:modul 4

### •Polyspermi

2 spermier tränger in i ägget, detta är inte förenat med liv då antal kromosomer blir för många.

Polyspermi förhindras genom följande:

**Kortikalreaktion:** Effektiv mekanism då ägget släpper ut kortikaler (sekretorisk organell i oocyten) som bildar ett ogenomtränglig barriär runt ägget.

**Zona Pellucida:** Sluter sig efter första spermien fastnat på ägget.

### Första fosterveckan (se sammanfattad bild till höger)

Embryoperiod: befruktning → v. 8 (viktiga strukturer och organ bildas)

Fosterperiod: v. 8 → förlossning (organ mognar, storlek och tillväxt)

### •Embryots vandring från äggledare till livmoder (morulastadium; blastocyststadium)

**Dag 0:** zygoten ägg+spermie → diploid kärna i äggledaren

#### Dag 1-4:

Klyvningsembryot delat sig och vandrar genom äggledaren.

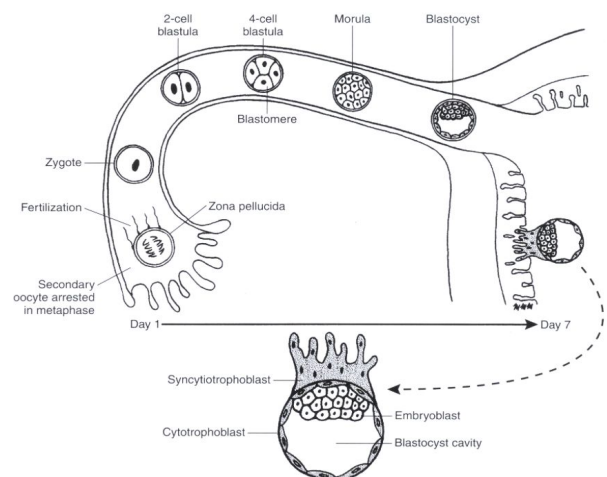
- Växer ej i storlek, klyvningsembryot avgränsas av Zona Pellucida

- Mycket liten DNA& proteinsyntes

- Cellerna är *totipotenta* stamceller (kan bli vilken celltyp som helst)

#### Dag 4:

- Totipotent klyvningsembryo → morula (16 cellsstadie) som en klase vindruvor



- Cellerna ligger väldigt tätt mot varandra → svårt att förse alla celler med näring → ändrad form

**Dag 5:**

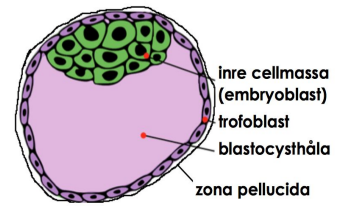
Blastocysten bildas (två delar) och kläcks ur Zona Pellucida (enzymatisk process)

Inre cellmassa (*embryoblast*):

- bildar embryot
- pluripotenta stamceller

Trofoblast: (allt som inte blir embryo)

- bildar extraembryonal vävnad, *placenta*, moderkaka etc.



**•Blastocystens implantation i livmoderväggen**

Dag 6: Kontakt med livmoderslemhinnan stimulerar celledelning i trofoblasten

Trofoblasten delar upp sig i:

- Syncytiotrofoblast: invaderar livmoderslemhinnan/endometriet (bildning av placenta)
- Cytotrofoblast: omger blastocysthålan

*hCG* stimuleras och progesteron upprätthålls för att vidmakthålla graviditet.

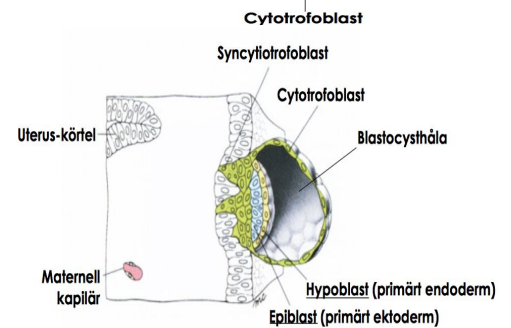
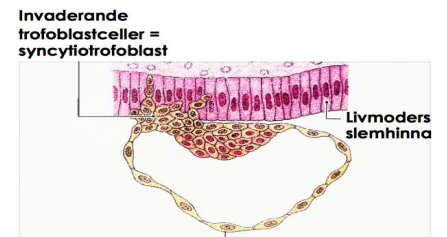
**Andra fosterveckan**

**•Det tidiga embryots olika celltyper: inre cellmassa, cytotrofoblaster och syncytiotrofoblaster**

Inre cellmassa: Embryot blir bilaminärt: hypoblast och epiblast.

Cytotrofoblaster: Omger blastocysthålan

Syncytiotrofoblaster: Invaderar livmoderslemhinnan och bildar allt det som inte är embryo



Dag 7

**•Bildandet av lakuner och den tidiga blodcirkulationen**

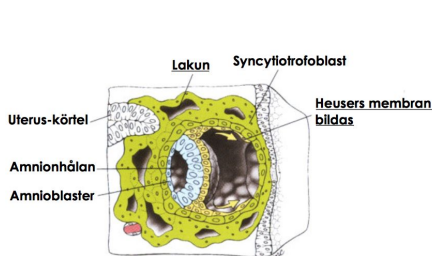
**Lakuner:** pooler som fylls med mammans blod för att kunna syresätta embryot.

Dag 9: Bildas när embryot är helt implanterat i livmoderslemhinnan.

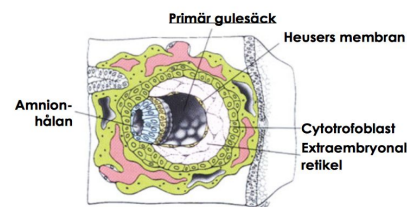
Dag 10-11: Lakunerna fuserar modern och blodfylls. Bild: A+ dag 10-11

Dag 11-13: Primärvilli bildas från cytotrofoblasten. B

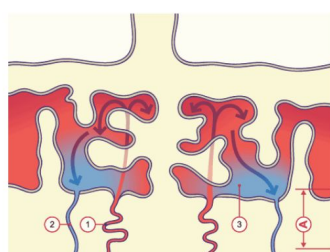
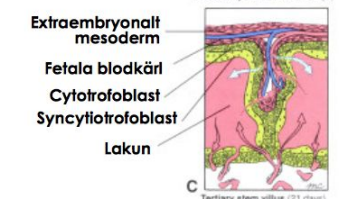
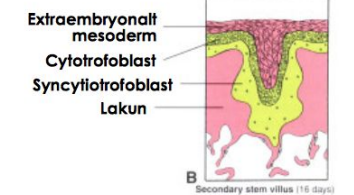
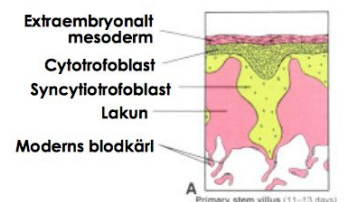
Dag 21: Villi har mognat → tertiärvilli m. fetala kapillärer (embryots kapillärer) C



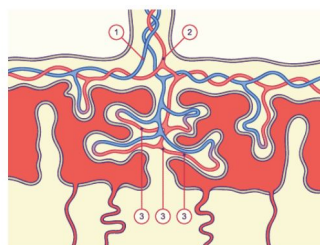
Dag 9



Dag 10-11



1. Spiralartär
2. Ven
3. Lakun/intervillösa utrymmet

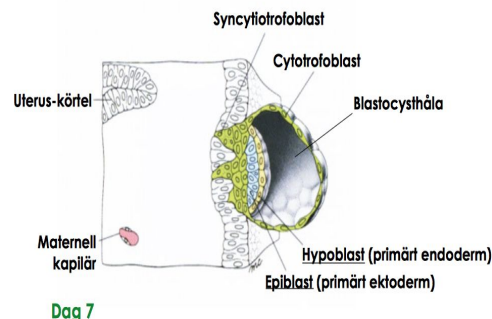


1. Navelsträngsartär
2. Navelsträngsven
3. Fetala kapillärer

Mammans kontakt med lakunerna. Lakunerna är själva hålrummet.  
 Se första bilden ovan.  
 Embryots kontakt med lakunerna, se andra bilden ovan.  
 Syrerikt blod in → gasutbyte till embryots kapillärer → syrefattigt ut.

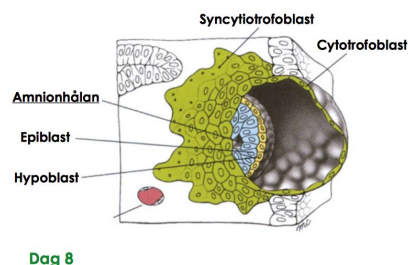
**•Bildandet av två groddblad (epiblaster och hypoblaster)**

Två grodd bladen = endoderm och ektoderm  
 Inre cellmassan → hypoblast och epiblast  
 Hypoblast → primärt endoderm  
 Epiblast → primärt ektoderm

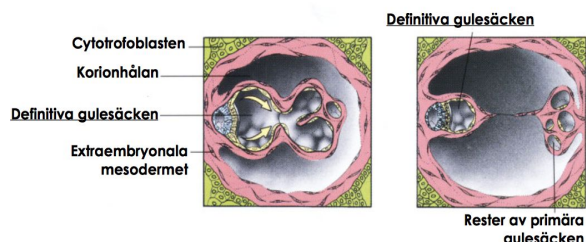


**•Bildandet av kroppshålor (amnion, primär och sekundär gulesäck, chorion)**

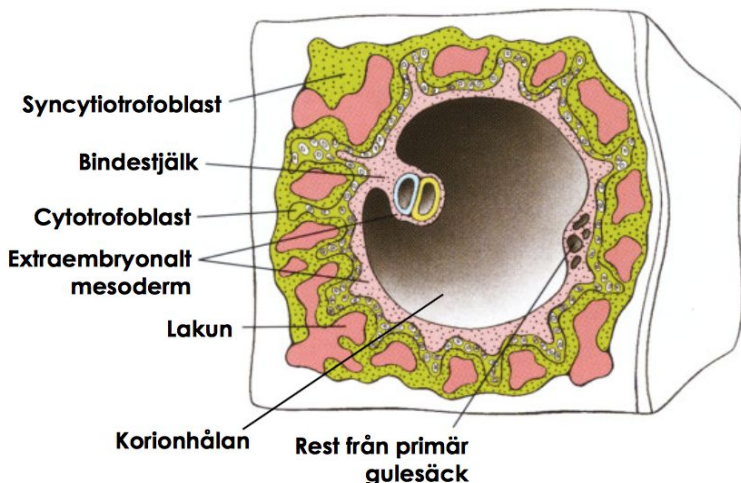
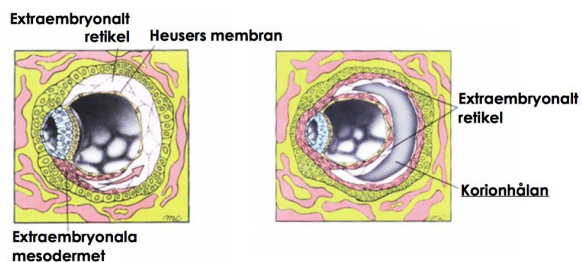
Dag 8: Amnionhålan bildas ur epiblasten, här växer sedan embryot.



Blastocysthålan → primär gulesäck (dag 10-11) m. Heusers membran som klär insidan av blastocysthålan, bildas av hypoblasten. Dag 12-13 snörps sedan den av och den definitiva gulesäcken bildas. Embryot befinner sig nu mellan amnionhålan och den definitiva (sekundära) gulesäcken.



Korionhålan bildas dag 11-12.  
 Extraembryonal mesoderm täcker Heusers membran och extraembryonala retiklet bryts ned. Korionhålan bildas mellan cytotrofoblasten och Heusers membran.



SÅHÄR SER LILLA JAG UT EFTER V. 2



### Tredje fosterveckan

**•Gastrulering; celler vandrar ned genom primitivstrimman**

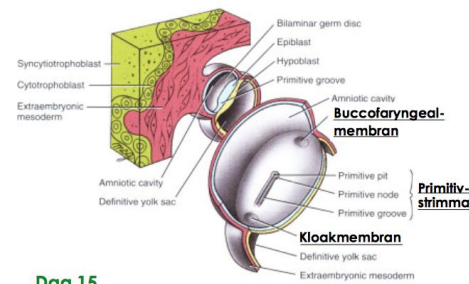
Process som skapar det 3 skitade embryot. Epiblaster vandrar ner genom primitivknottan och primitivstrimman.

Primitivknotta: Viktigt för kroppens höger/vänsteraxel även för bildningen av asymmetriska organ. Ger upphov till endodermet & notokorden (ryggsträngen). Upphov till asymmetriska organ ← viktigt!

Primitivstrimman: långsträckt förtjockning på epiblastytan

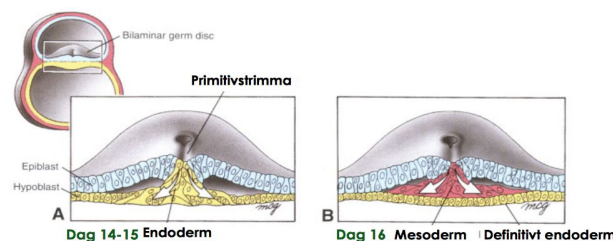
**•Bildandet av de tre groddbladen (endoderm, mesoderm, ektoderm)**

Epiblasterna som vandrar ned genom primitivknottan och primitivstrimman tränger undan hypoblasterna och bildar definitivt endoderm och mesoderm. Mesodermet tränger sig in emellan epiblastlagret endodermet. Epiblasterna byter namn till ektoderm. Endodermet blir till definitivt endoderm.



Dag 15

Endoderm	Mesoderm	Ektoderm
Mag-tarmkanal	Muskler	Hud
Luftvägar/lungor	Ben	Nervsystem
Sköldkörtel	Hjärta	Tandemalj
	Bindväv	Sensoriskt epitel (ögon, öra, näsa)
	Blodkärl	



Dag 14-15 Endoderm

Dag 16 Mesoderm Definitivt endoderm

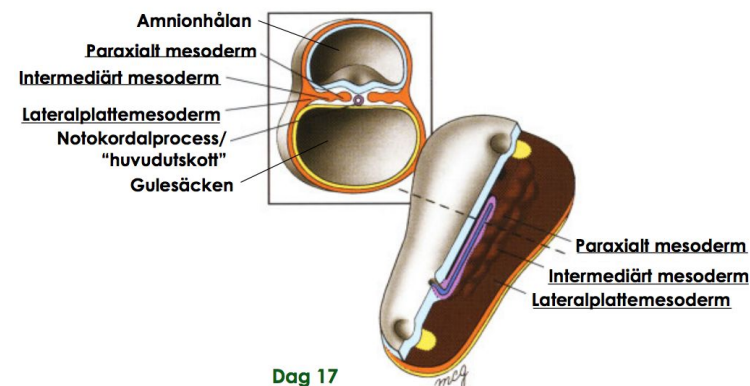
**•Primitivknottan och bildandet av notokord, embryots mittaxel**

Primitiva knottan bildas i epiblasten vid den caudala änden.

Celler som vandrar ner genom primitivknottan bildar endodermet och notokorden(ryggsträng).

Bildar embryots mittaxel och inducerar neuralrörsbildning.

**•Olika typer av mesoderm: paraxialt, intermediärt, lateralt**



Dag 17

Paraxialt mesoderm: Somiter  
Intermediärt mesoderm: Njurar, inre genitalier  
Lateralt mesoderm: Bla. hjärta, kärl, tarmvägg, underhud, delar av extermitet

**•Bildandet av somiter ur paraxialt mesoderm. Somiternas utveckling till sklerotom, myotom, dermatom**

Somiter: Första segmenteringen av embryot. Påbörjas under andra halvan av v. 3 och fortsätter till ca dag 30. Totalt **40-42** stycken.

*Bildas från paraxiala mesodermet! Är en knippe med multipotenta celler...somiterna ger upphov till :*

Sklerotom: Rygggrad, revben, bröstben

Myotom: Muskler

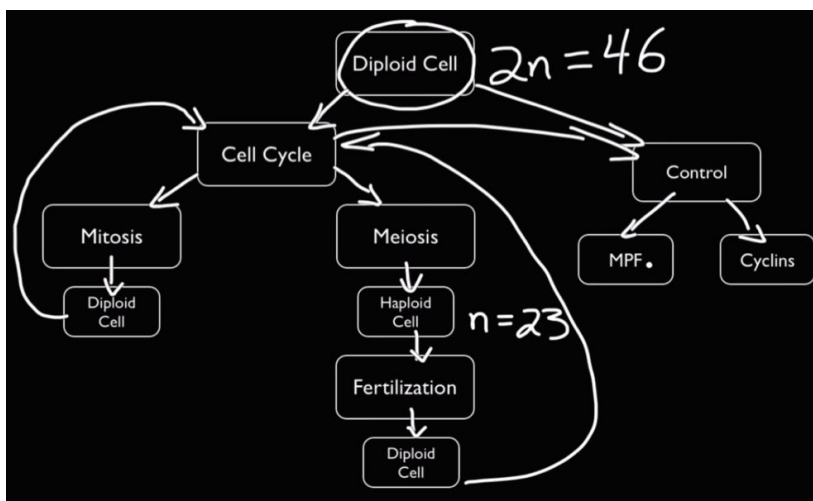
Dermatom: Underhud

## Meios och variation, könsbestämning

•Meios: skillnader mellan mitos och meios

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

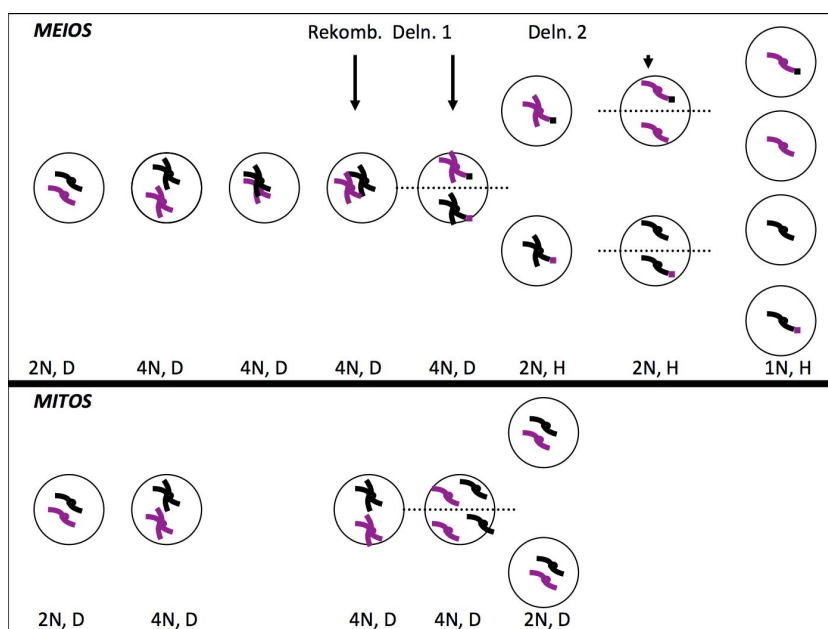
<http://www.johnkyrk.com/meiosis.html>



Mitos: Används vid tillväxt, reparation & asexuell reproduktion. Denna ger oss 2 diploida celler (46), identiska med varann. Alla celler (förutom de som har stannat av vid Go fasen ex. nervceller) genomgår mitos.

Meios: Används vid sexuell reproduktion. Meios genomgår 2 faser varav den senare liknar mitosen dock ger i slutändan haploida celler (23). Könsceller genomgår meios.

Meiosen möjliggör genetisk variation via: *rekombination* (innan metafas) & *randomiserad lokalisering av homologa par* (inför anafasen). *Rekombination = utbyte av genetisk information via chiasma punkter.* För specifik skillnad i process, var god se bilden nedan.



*Interfas*: DNA replikeras (som i en vanlig cellcykel) Diploida celler →  $46 \times 2 = 92$

Profas (1): Kromatinerna kondenseras → blir till kromosomer och förenas i homologa par. *Rekombination sker mellan våra homologa par dvs. överkorsning.*

Kärnmembranet löses upp. Metafas (1): Våra homologa par radas upp i ekvatorialplanet varav centrosomerna ligger på varsin sida av cellen.

*Randomiserad lokalisering av paren sker här!*

Anafas (1): Homologa paren delas upp, dvs kromosomerna dras till motsatt sida. OBS! Systerkromatiderna delas ej upp

här, hela kromosomen dras med till varsin pol till skillnad från *mitos*.

Telofas (1): Kort fas där vi formar haploida celler (dotterceller)

*Processen upprepas i meios 2*

Profas (2): Startar med haploida celler från Meios 1, kärnmembranet bryts ner etc.

Metafas (2): Kromosomerna radas upp på ekvatorialplanet.

Anafas (2): Systerkromatiderna bryts ifrån varann och går mot varsitt håll i cellen.

Telofas (2): Nytt kärnmembran, kromosomerna dekondenseras.

CYTOKINES → Hela cellen delar sig mha. *aktinfilament*. Slutar med 4 haploida celler där 1 kromosom = 1 kromatid → Spermceller/äggceller.

**•Överkorsningar**

Som tidigare nämnt sker överkorsningen (rekombinationen) vid profas (1) (strax innan metafas 1). Dessa homologa par som bildas hålls ihop av vissa protein vilket släpper vid överkorsningarna = ger variation.

**•Könsbestämning**

Genen SRY & Y-kromosomen (XY istället för XX) bestämmer om det blir en pojke. Detta kan ses vid vecka 6. SRY-genen är så pass stark att en individ med XX uppsättning fortfarande utvecklas till en pojke, detta via rekombination (i meiosen) där SRY-genen kan ha flyttats till X-kromosomen.

**•Kromosomrubbingar till följd av problem i meios**

Termen *aneuploidi* = Fel antal kromosomer, vilket kan ske i meiosen.

**•Exempel på utvecklingsstörningar: Downs syndrom, Klinefelters syndrom, Turners syndrom**

Downs syndrom	Klinefelters syndrom	Turners syndrom
Trisomi (kromosom 21)	XXY (Manlig fenotyp)	X0 (kvinnlig fenotyp)

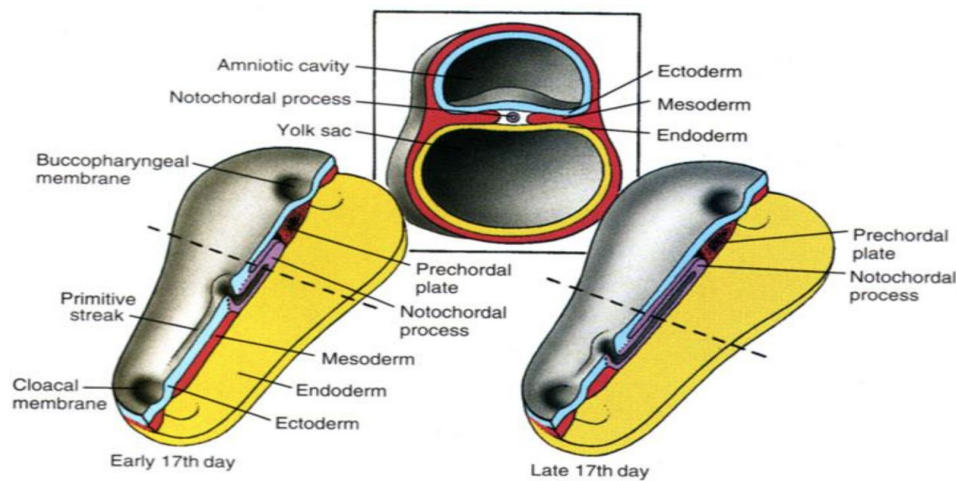
**Neurulation och veckning**

Veckningsprocessen där *ektoderm* (hud, nervsystem, emalj & sensoriska epitel) delas upp i neuralrör, neurallist och epidermis

**•Neuralplattan bildas ovanpå notokorden och prekordalplattan**

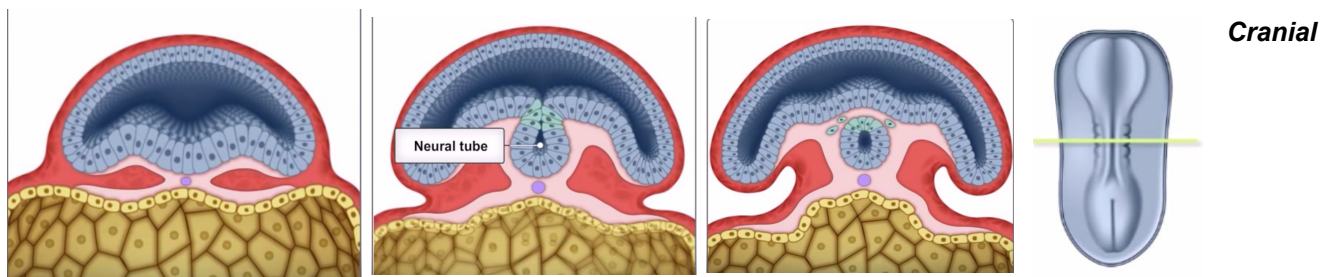
Notokorden bildas när celler migrerar in genom primitivknottan vid gastruleringen. Notokorden definierar embryots mitt och inducerar neuralrörsbildningen. Neuralplattan är det blåa tjocka cellagret som sedan veckas när neuralröret ska slutas.

Prekordalplattan är en förtjockning av endoderm som har kontakt med endoderm och ektoderm. Se bild.



**•Neuralröret sluts och bildar hjärna och ryggmärg (det centrala nervsystemet)**

<https://www.youtube.com/watch?v=IGLexQR9xGs>

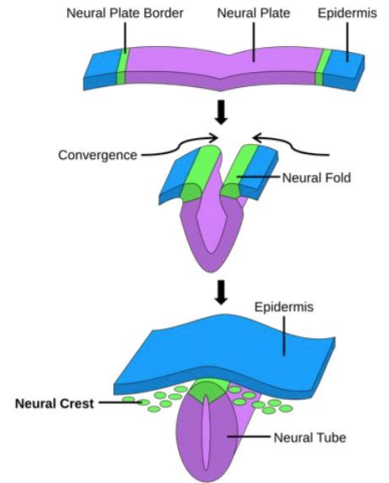


**Caudal**

Neuralplattan veckas och sluts sedan enligt ovan bilder genom att ektodermtrycket på från sidorna (både på ett median plan och horisontellt plan). Rörret stängs slutligen punktvis som ett *blixtlås*. Ändarna slutar dag 29-30. Hjärnan bildas i den cranial delen av embryot och neuralrörret bildar CNS.

**•Neurallistceller vandrar ut och differentierar till olika celltyper, bla nervceller, melanocyter, brosk och ben i huvudet**

Neurallistceller (neural crest i bilden) kommer från ektodermtrycket som är rester från slutningen av neuralrörret, vandrar långa sträckor för att ge upphov till bla. perifera nervceller.



**•Bildandet av gällbågar, utveckling av olika strukturer i ansiktet (översiktligt)**

Gällbågarna (1,2,3,4 & 6) uppstår i halsregionen v.4-5 och ger upphov till strukturer i svalg och ansikte. Varje gällbåge har egen muskulatur, nerv och brosk. Gällbåge I ger upphov till över/underkäke. Fel vid slutning av maxillarprocessen → gomspalt. Bildas från axeln: rostral - kaudal → Kranialt - Kaudal, munhålan detta via gällbågarna: specifikt gällbåge 1.

**•Missbildningar i samband med neurulation**

Spina bifida	Gomspalt	Anencefali
<p>När den sista delen av neuralrörret ska slutas är det ganska bråttom och är det något som går fel i slutet kan man inte gå tillbaka. Kan inte cellerna differentiera, emigrera, dela sig tillräckligt snabbt kan det ge upphov till <i>Spina Bifida</i> vilket är avsaknad av ryggmärg vilket gör att det läcker ut vätska.</p> <p>Folsyra ges till gravida pga att det spelar en viktig roll vid bildningen av nya celler då det är en koldonator.</p>	<p>Kombination av miljö och ärftlighet - metylation av epigenetik: proteinet är känslig för nedsatt halt av syre, dvs. molekylär oxidationsbrist. Även ett fel på kromosom 13 är orsak. Den första gällbågen får därför svårt att stänga sig.</p> <p>Behandling: kirurgi &amp; folsyrebeh. (ej helt säkert)</p>	<p>Neuralrörret slutar inte cranialt → hjärnan hela tiden har kontakt med fostervattnet och kan därför inte utvecklas.</p>

**•Embryots veckning, amnionhålans relativa ökning i storlek, gulesäck, navelsträng:**

<https://www.youtube.com/watch?v=yXUv4MPuNTA>

När neuralrörret slutligen veckas embryot och böjs framåt. Amnionhålans storlek ökar (omsluter hela embryot) och gulesäckens snörps av och blir del av navelsträngen.

Veckningen sker rostralt-caudalt och lateralt samtidigt (både på horisontell- och median planet).

Tillväxten sker dorsalt. Endodermtrycket hamnar på insidan och bildar mag/tarm kanal.

**•Missbildningar - Spina bifida, läpp-, käk- och gomspalt (SE OVAN) Grader av Spina.B ↓**

Spina bifida occulta	Meningocele	Meningomyelocele
en kott slutar inte ordentligt (neuralrörret normalt)	utbuktning av hinnor	utbuktning även av nervvävnad.

## Anläggning av organ - Lite repetition

(Alla organ har anlagts efter ca 2 mån, sedan växer de till och mognar)

### Mesodermet

Paraxialt mesoderm: Somiter: ben, muskler

Intermediärt mesoderm: Njuror, inre genitalier

Lateral/(lateralplatte) mesoderm: Bla. hjärta, kärl, tarmvägg, underhud, delar av extremitet

### Veckning:

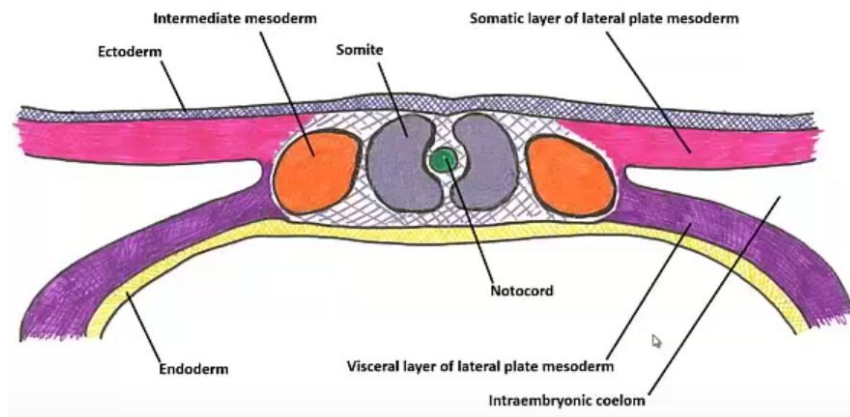
Rostro - Kaudalt & Lateralt samtidigt dvs 3D.

Växer på längd & bredd → Endodermal vävnad innesluts dvs. **GI-kanalen bildas**

**Extremitetskotten** bildas efter veckning.

Vid slutet av embryogenesen har alla organ anlagts (eller anläggs) och huvudet kan igenkännas, embryot växer i storlek!

### •Bildning av hjärta



Hjärtat är det organ som fungerar först av alla. Det bildas ut det *visceralt lateralplattemesoderm* och mha *neuralistceller*. Vid veckning hamnar blodkärl bredvid varandra → hjärtat växer. Hjärtat får rätt form när hjärtröret växer.

### •Bildning av musculoskeletala systemet

Bildas av somiterna i de paraxialt mesodermet... enl. <https://www.youtube.com/watch?v=p2Q5kl8uXIs> som föreläsningen föreslog att vi skulle kolla på.

### •Bildning av lunga

Av *endoderm*: Lungorna bildas ur ett utskott av framtarmen ca dag 22.

Delar sig för att ge upphov till huvudbronker. Delar sig ytterligare 16 gånger (ger en mycket stor total-yta). Slutar i alveoler klädda med ett tunt epitel. Surfactant är viktigt för att alveolerna inte ska klibba ihop sig. För tidigt födda har ingen surfactant, därför har de svårt till en början att andas själva.

### •Vasculogenes, angiogenes

*Vasculogenes*: nybildning av kärl från blodöar

*Angiogenes*: Avknoppning och utväxt från tidigare kärl

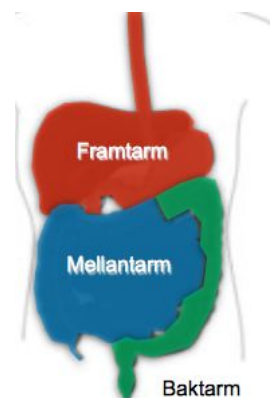
Fostrets blodomlopp är kopplat via placentan → navelsträngen → mamman

Blodceller bildas initialt i gulesäcken, sedan flyttas produktionen till levern och sedan till benmärgen.

### •Bildning av tarm

*Tarmrör*: FRAM, MITT, BAK tarm

Bildas ur *endoderm* som hamnar på embryots insida vid veckningen, rörformat. Tarmen sitter ihop med



navelsträngen genom gulegången. Mesenteriet utvecklas ur *lateralplattemesoderm* och klär in tarmen och fäster den mot kroppsväggen. Divertiklar (utskott) från tarmen ger upphov till lever, gallblåsa och bukspottskörteln. Bukspottskörteln bildas från början av två separata anlag som sedan fuserar.

**•Bildning av njure och inre genitalia, induktion**

Njurarna och inre genitalia bildas ur *intermediära mesoderm*.

Förnjurar	Urnjurar	Definitiva njurarna
Pronephros	Mesonephros (ger upphov till mäns sädesledare)	Metanephros

Före gastrulering vandrar könsceller från *epiblasten* → *gulesäcken*. Vandrar sedan till genitallisten där gonaderna bildas (körtel som producerar könsceller och könshormon) v.6 (*här blir det skillnad på man och kvinna*) Gonaderna bildar sedan testiklar och ovarier.

**Introduktion till kroppens vävnader**

**•1. Epitelvävnad (yt- och körtelepitel)**

Ytepitel: Yttersta lagret av hud och slemhinnor.

Körtelepitel: Utgör aktiva delen i körtlar.

a) sekretion till ytan (svettkörtel), exokrin körtel

b) sekretion in i blodbanan, endokrin körtel (Ex. sköldkörteln, bukspottskörteln, binjuren, hypofysen etc)

**•2. Bindväv (= stödjevävnad)**

*Tydligare lärandemål längre ner*

Fettvävnad: vit vs. brun fettvävnad.

Brosk

Ben

**•3. Muskelvävnad**

Skelettmuskulatur: tvärstrimmig (dvs. 100 cellkärnor), randig med tillplattade cellkärnor

Hjärtmuskulatur: tvärstrimmig (dvs. 100 cellkärnor)

Glatt muskulatur: vågformat, suddigt mönster. Cellkärnan ser ut som en *korkskruv*: när den drar ihop sig ser den ut som ett russin. *Dense bodies* finns här: dvs. elektrontäta kroppar. Russinstruktur = alfa-aktinin (protein), aktinfilament, myosinfilament, intermediära filament och dense bodies.

**•4. Nervvävnad**

Nervceller (neuron)

Gliaceller (stödjeceller)

**Utvecklingsbiologins molekylärbiologi**

**•Tillväxtfaktorer**

Protein som stimulerar *celltillväxt* ex FGF, fibroblast growth factor

**•Receptorer**

Intracellulära: liten signalmolekyl tar sig in genom membranet och har cellkärnan som mål

Ytreceptorer: Sätter igång en signalkaskad inuti cellen.

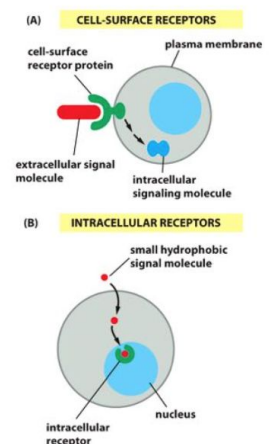


Figure 16-8 Essential Cell Biology, 4th ed. © Garland Science 2014

**•Intracellulär cellsignalering** (PKA, Akt, cAMP)

Intracellulära budbärare och signalproteiner möjliggör:

*Integration* - en mekanism för hur två eller fler signalvägar kan prata med varandra.

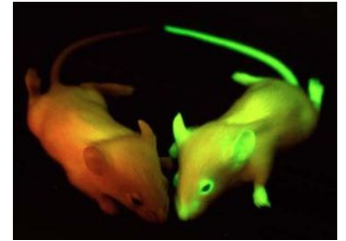
*Amplifiering* - förstärkning av en signal eller ökad hastighet

**•Transkriptionsfaktorer**

*Reglerar* aktiviteten hos gener. Förändrad transkription är ofta slutpunkten för signaleringen.

**•Transgena djur**

Lägger till en gen i ett djur. Exempelvis hos en mus. GFP mus som blir grön. →

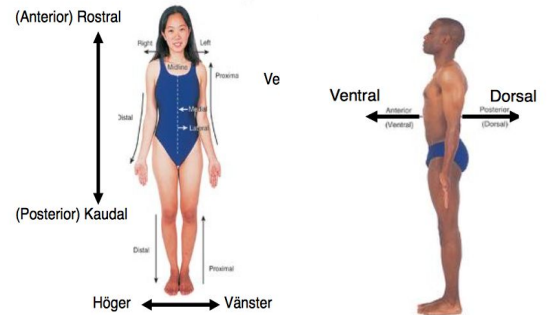


**•Kroppsxlar: kraniell-kaudal, dorsal-ventral, höger-vänster**

Rostral/Kraniell- Kaudal (huvud/svans)

Ventral-dorsal (främre/bakre)

Höger-Vänster



**•Segmentering**

Somiter.

Tidig segmentering: Gälbbågar → ansikte/hals och neurallister.

Hox-gener är viktiga för att segmenten ska få olika identitet pga.

kodar för transkriptionsfaktorer.

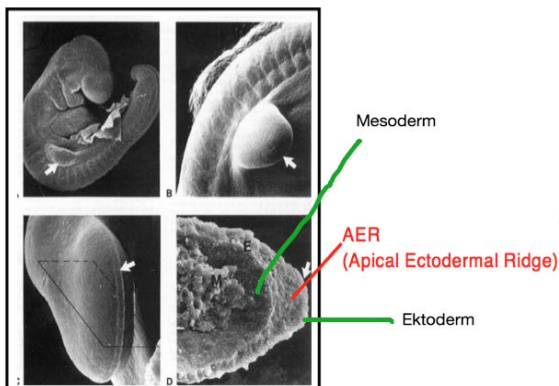
**•Hox-gener**

- Finns i alla flercelliga organismer
- Viktiga för identitet i olika segment
- Kodar för transkriptionsfaktorer
- Fel på dem = Homeotiska mutationer (kroppsdelen på fel ställe) därav viktig för segmentspecificering
- Hoxkod = Kombinationskod av hoxgener → Hoxkoden i extremitet = olika hoxgener längs rostral-kaudal axeln.
- Fler Hoxgener uttrycks kaudalt.
- Vitamin A styr hoxgener (!) och aktiverar dem.

Vitamin A: höga doser = missbildningar pga. förändrad uttryck av Hox-gener. Gravida har ett reglerat intag av denna vitamin.

**•Extremitetsutveckling**

De mesodermala cellerna signalerar till de ektodermala cellerna via FGF. Genom kommunikation via FGF utvecklas AER (apikal ektodermal "ridge") mellan ektodermet och mesodermet.



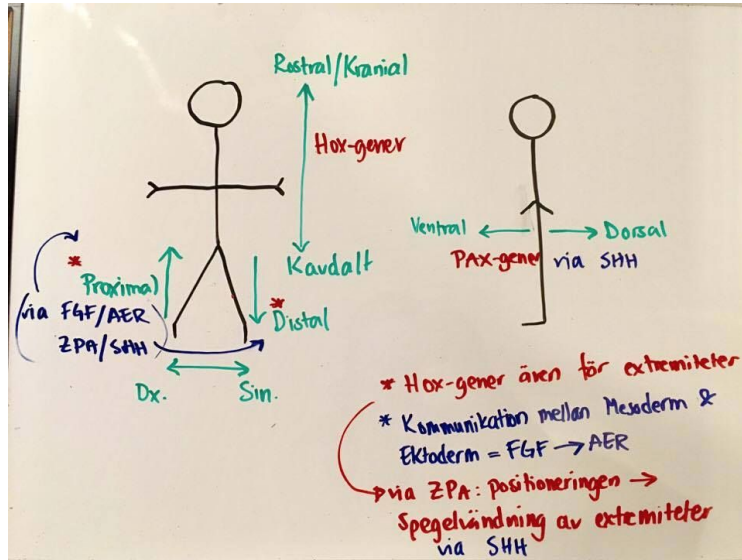
AER består av: ektodermal vävnad dvs. population av celler som reglerar utväxten proximalt → distalt. Det är ett signaleringscentrum.

Borttagande av AER stoppar utväxt av armar/ben. Apoptos är viktigt för exempelvis eliminera simhud mellan tår/händer.

AER: Styr utväxt  
Mesoderm: Styr identitet

**•AER reglerar utväxt längs proximal-distal axel**

Extremitetsutvecklingen har även en till spelare i leken: Hox-generna som kommunicerar via ZPA.



ZPA: Polariteten längs rostral-kaudal axeln styrs av en grupp mesodermala celler.

Detta klargör hur vi får en ovan- & undersida. ZPA bibehålls pga FGF-signalering från AER och placeringen av ZPA beror på HOX-koden.

*Shh* (sonic hedgehog) utsöndras från ZPA och därav agerar som ett morfogen.

**•Proximal-distal utveckling, fibroblast growth factor (FGF)**

FGF kan ersätta AER, pga styr utväxten av proximala - distala axeln. Kan även inducera bildandet av nya extremiteter via inducering av nya AERs.

Mutationer som stör signaleringen = defekter i extremitetsutvecklingen ex. *Aperts syndrom*, *pfeiffers syndrom*, *jackson-weiss syndrom* och *akondroplasi*. Alla dessa defekter bottnar i defekter i FGF-receptorn.

**•Kraniell-kaudal utveckling**

Primitivstrimman som anläggs i den kaudala delen samt bestämmer mittlinjen av embryot.

**•Morfogener (signalmolekyl), Sonic Hedgehog, vitamin-A-syra**

Sonic Hedgehog	Vitamin-A-syra	BMP
Påverkar stamceller <i>ventralt</i> och viktig för polariseringen av neuralrör samt utsöndras från ZPA vid extremitetsutvecklingen (för polarisering dvs. vi får en ovan&undersida av våra extremiteter).	Aktiverar Hox-gener	Påverkar stamceller <i>dorsalt</i> (bildningen av nervsystemet)

Utsöndras från en punktformig källa och beroende på konc av morfogenet påverkar det utveckling på olika sätt.

*Dorsalt-ventralt nervsystem (Shh & BMP): Som Hox-koden finns även PAX-gener... mutationer i dessa kan ge spina bifida och waardenburgs syndrom*

**Regenerativ medicin nu och i framtiden**

**•Genterapi**

En typ av behandling där man försöker föra in nya gener i en organism. ex. benmärg eller hudtransplantation.

**•Gendiagnostik**

Används för att hitta exempelvis kromosomala sjukdomar.



### •Kartläggning av den mänskliga arvsmassans utveckling

För att förstå människan och dess utveckling. Förstå sig på och kunna bota sjukdomar.

### •Varför studera olika arter: flugor, maskar, grodor inom utvecklingsbiologi?

Liknande gener används i olika organismer. De är ofta involverade i att reglera liknande processer. Man kan därför med fördel studera genfunktion i enklare organismer. Olika arter används för att identifiera och förstå de gener som är viktiga under utvecklingen. Olika arter har sina specifika för- och nackdelar (från mer enkel till mer relevant för människa).

### •Stamcells forskning

Viktig för att förhoppningsvis i framtiden kunna använda sig av stamceller för att regenerera organ som blivit skadade. Eller överhuvudtaget kunna bota/lindra sjukdom, exempelvis alzheimer där man skulle kunna "odla" och inducera nya nervceller och kopplingar.

## GENER I HÄLSA OCH SJUKDOM

### •Genetisk variation i befolkningen, dess uppkomst och betydelse

Meiosen skapar genetisk diversitet genom att könsceller är haploida och när de blir diploida blandas det genetiska materialet. Även överkorsning ger upphov till genetisk diversitet.

### •Genetiska mekanismer vid olika sjukdomar → genetiska sjukdomar

Kromosomavvikelse: se lärandemålet nedan

Monogena sjukdomar- fel i en enda gen

Multifaktoriella sjukdomar- genetik+miljö, (hjärtkärl sjukdomar, diabetes)

### Kromosomavvikelse

- Numeriska/Aneuploidi (fel antal kromosomer) ex. Down syndrome, trisomi 21

- Partiell aneuploidi (en del av en kromosom hamnar fel). Trasslar in sig i varandra vid överkorsning och går sönder när de ska dras isär.

- Strukturella (förändrat utseende hos kromosomen, translokationer, deletioner inversioner)

### •Enkla och komplexa genetiska sjukdomar

Enkla = Monogen sjukdom. Orsakas av mutation i *en* gen, nedärvs enl. Mendels lag. Vilket är ett tydligt nedäravningsmönster. Ovanliga genvarianter dvs. mutationer

- Autosomal dominant ex. Skelettdysplasier och Marfans syndrom
- Autosomal recessivt ex. cystisk fibros, sickle-cell anemi och metabola sjukdomar
- X-bundet ex. hemofili A, fragile X-syndrom och duchennes muskeldystrofi

Komplexa = Multifaktoriella sjukdomar. Flera faktorer samverkar för uppkomst av en sjukdom, dvs. miljö/livsstil och genetik. Vanliga genvarianter dvs. polymorfier

- Flera gener och miljöfaktorer samverkar till fenotypen
- Svag genotyp - fenotyp korrelation
- Oklart nedäravningsmönster, men sjukdomen ansamlas i familjer

**Cellen, kärnan, kromosomer och DNA** <http://multimedia.mcb.harvard.edu/media.html> (mysig film över cellen, från föreläsningen)

### •Cellen och dess organeller

Cellens "organ".

Avdelas med enkla eller dubbla membran.

Viktigaste organellerna	Membrantyp	Huvudfunktion
Kärnan	Dubbelmembran	DNA underhåll och replikation & RNA transkription

Mitokondrien	Dubbelmembran	ATP produktion (ETC)
Endoplasmatiska retiklet (ER)	Enkelmembran	Translation, veckning och modifiering av protein
Golgiapparaten	Enkelmembran	Modifiering och sortering av protein
Lysosomen	Enkelmembran	Cellens återvinningscentral och nedbrytning.

### •Kärnans uppbyggnad och funktion

#### Uppbyggnad:

Kärnporer

DNA

nukleolen

Centrosome

Nuclear envelope: membranen

#### Funktion:

Replikerar DNA (celldelning)

Transkription av RNA (ex vid proteinbildning)

Transport av molekyler

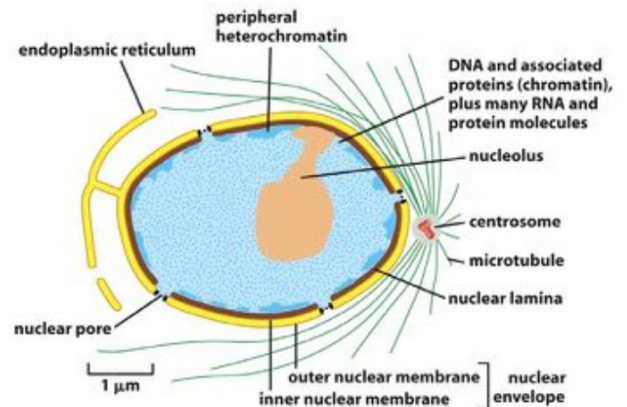


Figure 4-16: Molecular Biology of the Cell 2/e (© Garland Science 2008)

### •Kärnporkomplexets principiella uppbyggnad och roll i nukleocytoplasmatiska transportprocesser

Uppbyggnaden är som ett vanligt membran med fosfolipider och kolesterol insprängt emellan. Det är ett dubbelt membran med lumen emellan (nuclear envelope, se bild ovan)

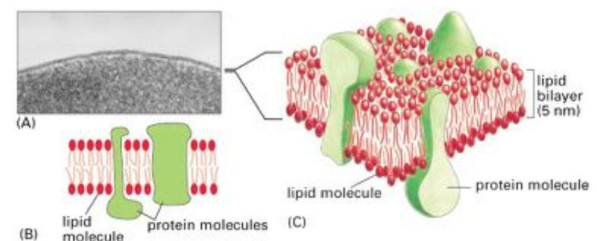
Insidan av höljet är klätt med ett nukleärt lamina, bestående av intermediärfilament, som ger stöd och organiserar kromosomerna i kärnans inre. Det yttre membranet sitter ihop med ER och ger en direktförbindelse dit.

Membranet består även av proteinmolekyler såsom transmembrana proteiner (7TM receptorer) och proteiner som sitter förankrade i membranet både på utsidan och på insidan.

Dessa proteiner kan glykosyleras mha glukos som hjälp med ex veckning, skydd mot nedbrytning och igenkänning.

Membranet har olika permeabilitet för olika typer av molekyler (se bild).

Polära molekyler och joner behöver hjälp in via olika transportprocesser.



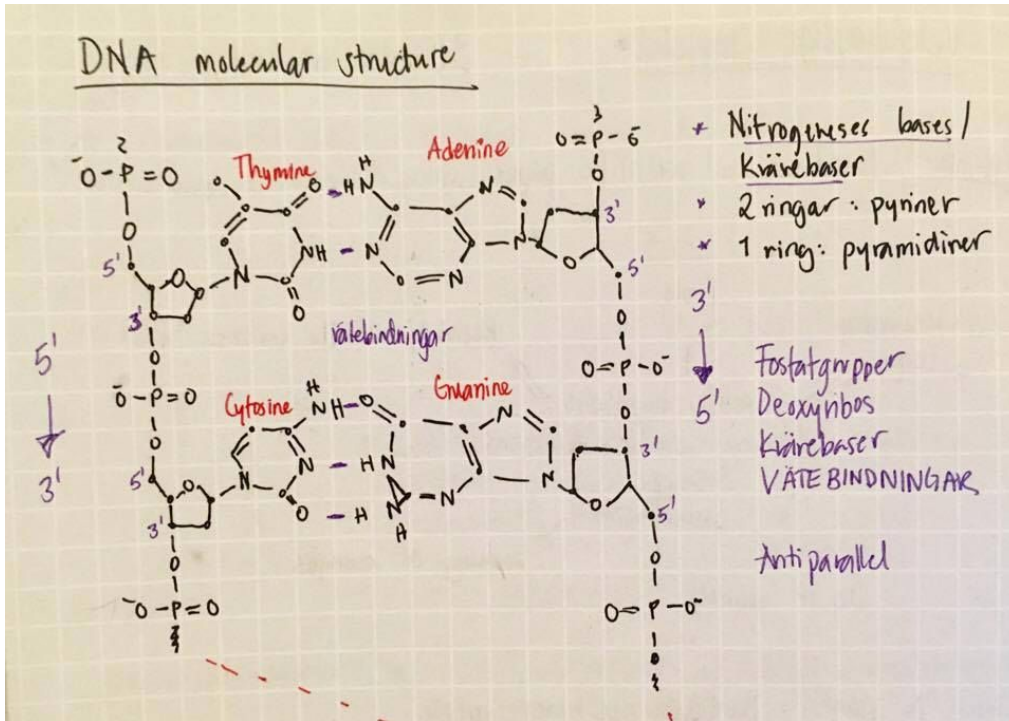
### Transportprocesser

Kärnporkomplexet transporterar molekyler in och ut genom cellen.

- Passiv och aktiv membrantransport
- Elektrokemisk gradient och membranpotential
- Uniport, symport och antiport
- Na<sup>+</sup> glukostransportör
- Na<sup>+</sup>/K pumpen

-Jonkanaler  
Förklaras tydligare vid andra lärandemål.

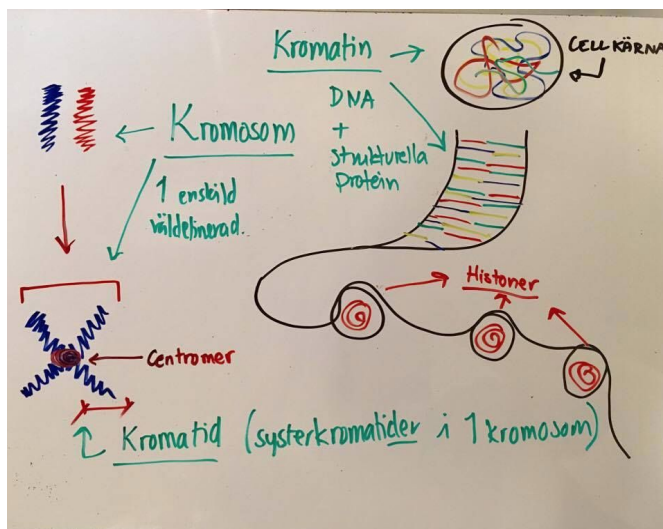
•DNA-struktur och funktion



DNA:  
 - deoxyribos  
 - en fosfatgrupp  
 - kvävebas: adenin (A), guanin (G), cytosin (C) eller tymin (T)

Innehåller den genetiska informationen som vi bär på. Instruktioner på hur vårt protein ska byggas/tillverkas.

•Kromosomorganisation i cellkärnan



Vårt DNA är uppdelat och packat i 46 kromosomer.

Kromosom: 1 enskild värdelmerad (kondenserad)

Kromatin: DNA + strukturella proteiner (histoner) alt. när DNA:t inte är kondenserat.

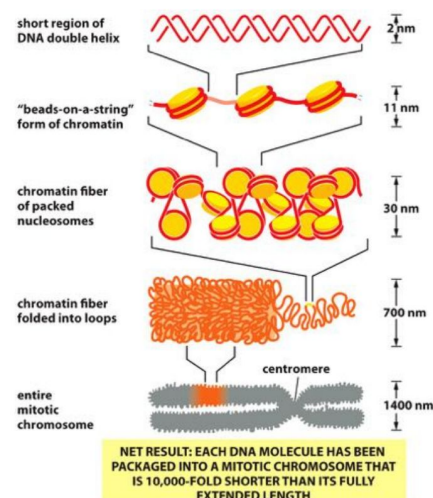
Kromatid: 1 kromosom innehåller 2 kromatider som kallas systerkromatider. De hålls ihop av ett protein ("klistra") som heter cohesin.

Heterokromatin: Tätt packade

- svårare att läsa av

Eukromatin: Löst packade

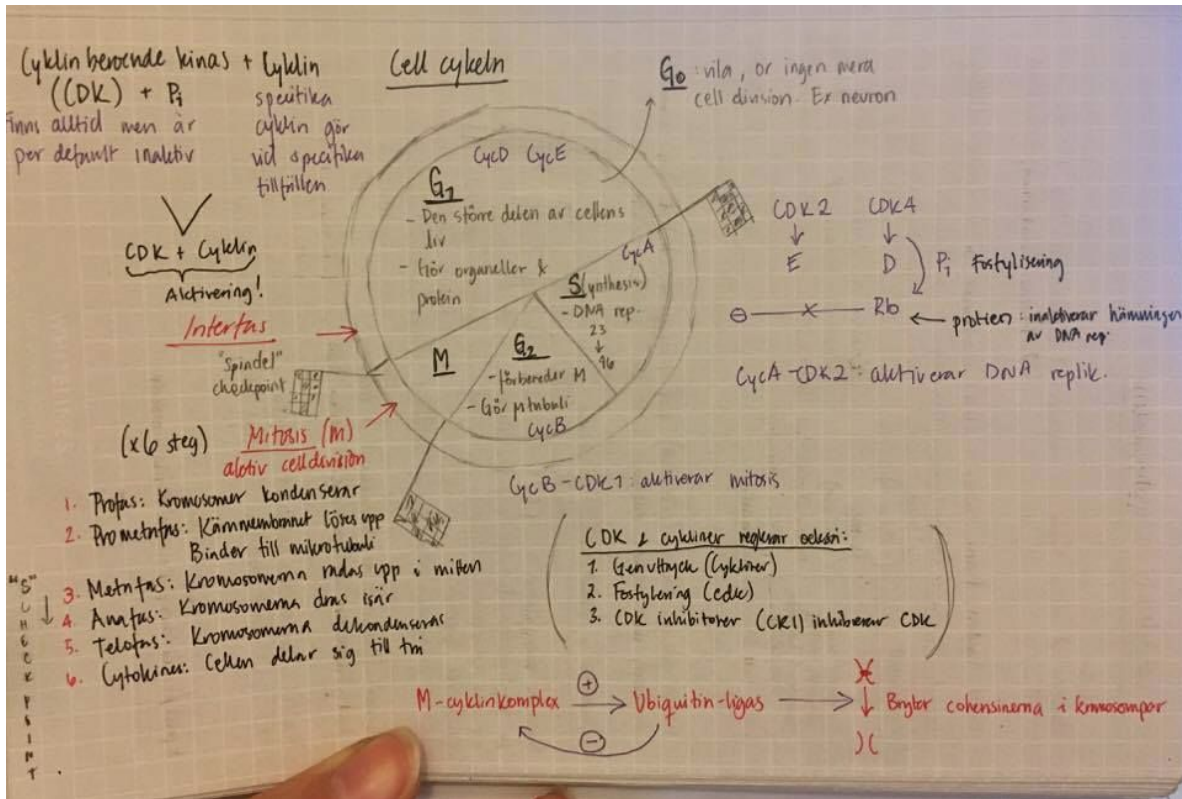
- lättare att läsa av



## Cellcykeln

•Cellcykeln och dess olika faser: interfasen, mitosfasen, cytokinesen, restriktionspunkten och kontrollpunkterna (checkpoints) i cellcykeln.

<http://www.johnkyrk.com/mitosis.html> ← mitosen



Checkpoints:

- G1 (restriktionspunkten): Gynnsam miljö?
- G2/M : DNA replikerad/reparerad?
- Metafas ("Spindel"): Alla kromosomer fastsatta?

•Cellcykelns reglering via CDK (cyklin-beroende kinas) och cykliner.

Cellcykelns reglering sker via CDK och Cykliner:

Där mängden cyklin varierar under cellcykeln och aktiviteten hos cdk varierar under cellcykeln. Dvs CDK finns alltid i cellen och cyklin produceras resp. bryts ner.

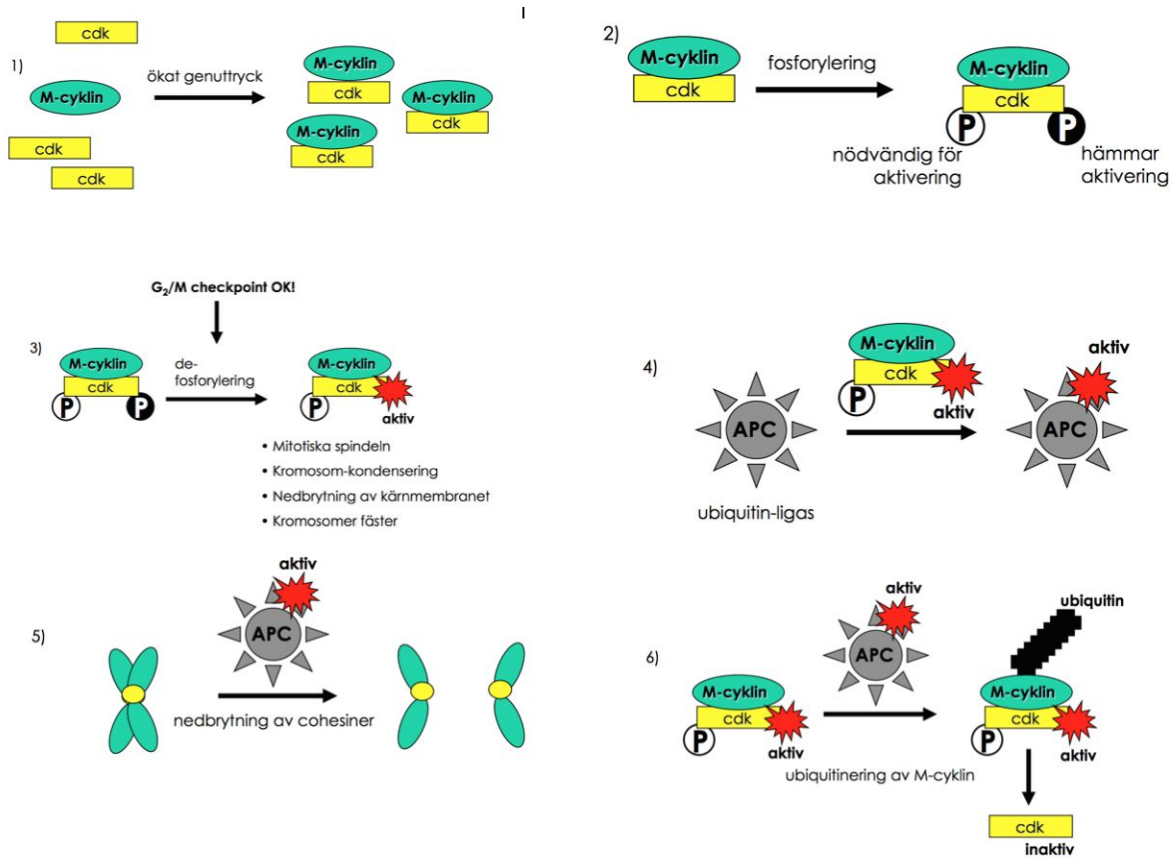


G1/S - Cyklin	S - Cyklin	M - Cyklin
Ger klartecken för DNA-replikation	Nödvändig under DNA-replikation	Styr alla händelser under mitosen

•Regleringen av mängden cyklin via proteolys.

Nedbrytning av cykliner reglerar tillgängligheten. Även andra regulatoriska proteiner berörs av proteolys. Proteinet som ska brytas ner märks med ubiquitin-molekyler. Enzymer som sätter på ubiquitin-molekyler heter ubiquitin-ligas.

**•Initiering av Mitos-fas med Mitos-fas CDK. Mitos-fasen, inklusive de olika delstegen.**



**•Cohesin och condensin**

Cohesin	Protein som agerar som ett "klistre" och håller ihop systerkromatiderna
Condensin	Protein som hjälper till vid profasen, dvs kondenseringen av kromosomerna och gör 2 saker: Gör separationen lättare och skyddar DNA vid separation

**•Kärnmembranet under mitos.**

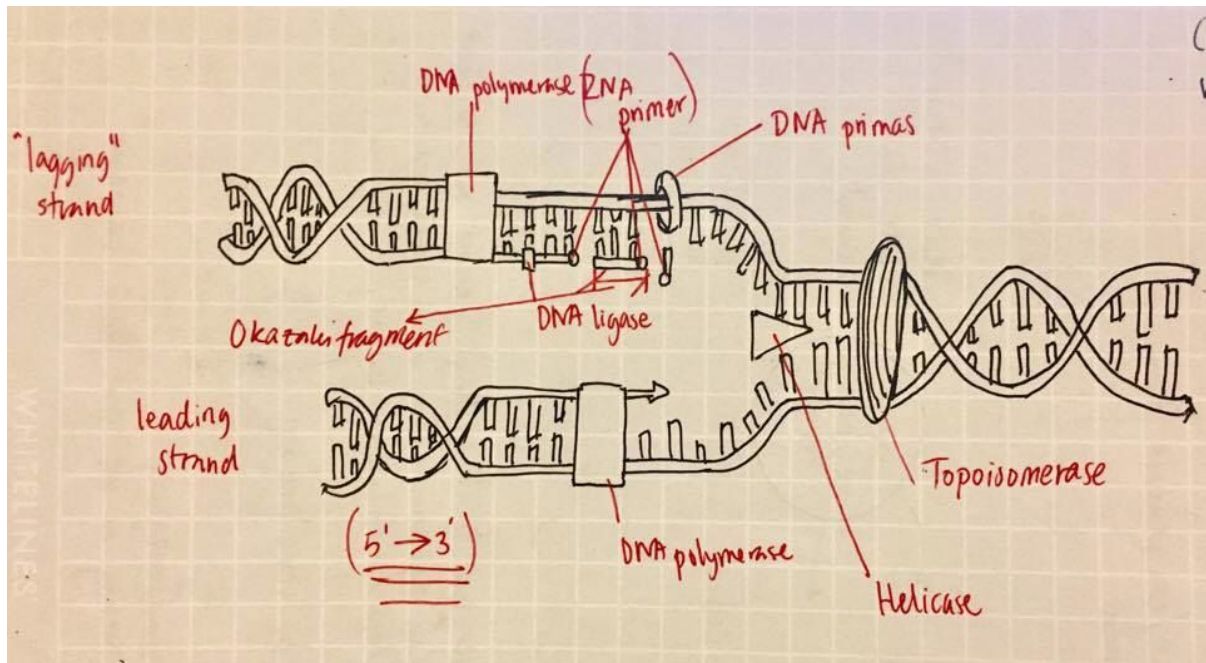
Kärnmembranet löses upp under prometafas, under telofas återbildas 2 kärnmembran. 1 på varsin sida av cellen.

**DNA-replikation**

**•Begreppen semikonservativ, diskontinuerlig och dubbelriktad replikation samt begrepp som ledande och sackande sträng, replikationsgaffel, replikationsstartpunkt, replikationsbubbla, RNA-primer och Okazaki-fragment.**

Replikationen sker under S-fasen i cellcykeln, och hos människan tar det cirka 8h.

DNA strängarna har 2 ändor: 3' och 5'. Replikationen sker endast från 5' → 3' ändan via DNA-polymeras.



Semikonservativ	Varje ny DNA-spiral består av en gammal sträng & en nyskapad sträng
Diskontinuerlig	Den sackande kedjan (se definition nedan) måste skapas i flera små fragment, blir därav diskontinuerlig
Dubbelriktad replikation	Sker åt båda hållen varav replikationsgafflarna möts.
Ledande sträng	Skapas från 5' → 3' ändan och är därav kontinuerlig, DNA - replikation sker alltid i denna riktning.
Sackande sträng	Pga. replikationen sker från 5' → 3' ändan är den ena strängen åt fel håll för gaffeln (se nedan). Den kommer kommer replikeras diskontinuerligt.
Replikationsgaffel	Replikationen sker i denna gaffel. Replikationen börjar på bestämda punkter i DNA-strängen och det bildas då en replikationsgaffel.
Replikationsstartpunkt	Replikationen påbörjas vid särskilda startpunkter (ca. 30000 nt mellanrum).
Replikationsbubbla	Replikationen påbörjas vid särskilda startpunkter (ca. 30000 nt mellanrum). Det fortgår åt båda hållen samtidigt → vilket skapar replikationsbubblor. Dessa fuserar när de möts.

RNA-primers	För att bygga kopian för den "sackande strängen" behövs primers (ungefär 10 nt) vilket skapas från RNA av enzymet DNA-primas.
Okazaki-fragment	DNA-polymeras bildar DNA mellan primers, dessa småbitar heter Okazaki-fragment (ungefär 100nt).

1. DNA-polymeras behöver en primer – en liten snutt dubbelsträngat DNA - för att starta replikationen
2. Den ledande kedjan kan skapas kontinuerligt från 5' → 3'. Den sackande kedjan måste skapas i små fragment (diskontinuerlig).
3. Primers placeras på den "sackande" strängen (~10 nt) gjorda av RNA syntetiseras av enzymet DNA-primas.
4. Mellan dessa primers bildas DNA av DNA-polymeras som är ~100-200 nt. Dessa kallas Okazaki-fragment
5. Ett speciellt DNA-polymeras tar bort RNA-primers och fyller i med DNA. Endast små skarvar återstår.
6. Skarvarna löds samman av enzymet DNA-ligas

**•Viktiga proteiner och deras funktion i replikationsprocessen; DNA-polymeraser, DNA-helikas, topoisomeraser och primas**

DNA-polymeraser	DNA-helikas	Topoisomeraser	Primas
Sätter dit rätt bas genom att fosfatgruppen klyvs av och baspar binder in. Har "proof reading"-funktion (polymerisering 5' → 3', editing ( <i>exonukleas</i> ) i 3' → 5'-riktning) så att rätt bas hamnar rätt.	Separerar strängarna.	"unwind" helix-strukturen genom att bryta DNA-kedjan.	Bildar primers mha nukleotider som sätts på den enkelsträngade sackande strängen.

**•Problematiken med att replikera telomererna (kromosom-ändarna) och telomerasetts funktionssätt.**

Vid slutet av strängarna (telomererna) fattas sekvenser att skapa primers från, därav kan inte den sackande kedjan replikera hela vägen. För att inte kromosomerna ska förkortas för varje gång de replikeras → agerar enzymet *telomeras* som en förlängare på ändan av kromosomerna med en repetitiv sekvens mha. en RNA-primer.

*Telomeras* är inte aktiv i somatiska celler, men i könsceller där det är viktigt att genetisk material inte går förlorat. *Telomeras* är ett s.k. reverse transcriptase, dvs det kan göra en DNA-kopia av RNA. Istället fungerar förkortningen av telomererna som en räknesticka för antalet celledelningar. När en cell nått ett visst antal delningar blir den senescent, dvs. föråldrad. Man har sett att vissa cancerceller uttrycker för mycket *telomeras* i celler som inte behöver det, därav blir cancercellen "immorteliserad"

**DNA-reparation**

**•Uppkomst av förändringar i DNA-molekylen.**

Genom mutationer.

Mutation: en förändring i nukleotidföljden i DNA strängen.

Spontana:

1. De sker av en händelse vid replikation och åtgärdas ej
2. DNA molekylerna skadas av exempelvis fria syreradikaler

Inducerade:

1. UV-ljus (tymindimer)
2. Joniserad strålning ex. radioaktiva ämnen
3. Rökning eller något typ av gift som skadar kroppen och dess celler.

*Tyst mutation:* Påverkar inte aminosyrasekvensen och förändrar inte funktionen hos det ev. protein som bildas. Detta pga att mutationen kan sitta vid en sekvens som klipps bort. Dessutom finns det många olika koder för en aminosyra. Ex glutamat har dels GAG och GAA. Byts tredje G ut mot ett A fungerar ändå koden för glutamat.

**•Mutationstyperna och reparationssystemen i samband med DNA-replikation och i samband med påverkan från omgivningen.**

<u>Mutationstyp</u>	<u>Orsak</u>	<u>Åtgärd</u>
Kemisk modifiering av en bas	<i>Depurinerig</i> (G eller A faller bort) <i>Deaminering</i> (C → U)	<u>Base excision repair (baser som blivit felaktigt kemiskt modifierade tas bort):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>DNA-glykosylas</i> känner igen modifierade baser och tar bort.</li> <li>- <i>Endonukleas</i> bryter sockerkedjan. basen satt på <i>DNA-polymeras</i> fyller i DNA-strängen.</li> <li>- <i>DNA-ligas</i> sammanfogar DNA-strängen</li> </ul> <u>Nucleotide excision repair:</u> Ett enzymkomplex känner att DNA-strängen är skadad. <i>Nukleas</i> klipper av strängen på båda sidorna om skadan. Den felaktiga biten tas bort av <i>DNA-helikas</i> . <i>DNA-polymeras</i> och <i>-ligas</i> sätter ihop kedjan.
Crosslinks	Två T blir ihopkopplade (dimer) efter cellgifter/UV-strålning	<u>Mismatch excision repair (reparerar felaktiga baspar):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mut S sätter sig vid felet och aktiverar Mut L. Tillsammans med MutS aktiveras Mut H endonukleas</li> <li>- Mut H skannar kedjan efter en "nick" (litet brott).</li> <li>- Mut H endonukleas tar bort alla baser mellan felet och nickan.</li> </ul>



		<p><i>DNA-polymeras</i> och <i>-ligas</i> sätter ihop kedjan igen.</p> <p>Nucleotide excision repair: Kan reparera nästan vilken skada som helst.</p>
Mismatch	Fel korrekturläsning under replikation därav felparning	<p><u>Mismatch excision repair</u></p> <p><u>Nucleotide excision repair</u></p>
Enkelsträngade brott i DNA	Radioaktiv strålning/kemiska substanser	<p><u>Base excision repair</u></p> <p><u>Nucleotide excision repair</u></p>
Dubbelsträngade brott i DNA	Radioaktiv strålning/kemiska substanser	<p>Detta är en svår skada varav två reparationmekanismer finns:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Icke-homolog</u>: Kedjan klistras ihop där en del nukleotider <i>förloras</i>.</li> <li>- <u>Homolog rekombination</u>: En kopia görs från en systerkromatid, genom genduplikation (samma kromosom) eller homolog kromosom och klistras in i kedjan. Nukleotider <i>bevaras</i>.</li> </ul>

**•Viktiga proteiner och deras funktion i reparationsprocessen; DNA-glykosylas, helikas, endonukleas och DNA-polymeraser.**

DNA-glykosylas	Helikas	Endonukleas	DNA-polymeraser
Identifierar den modifierade basen och tar bort den genom att hydrolysera den skadade kvävebasen.	Bryter loss den felaktiga strängen	Bryter sockerkedjan → därav kan felaktiga bitar tas bort	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) kopierar DNA</li> <li>2) Fyller i med nytt DNA där de felaktiga bitar tagits bort</li> </ol>

**•Bas- och nukleotid excision reparation, mismatch excision reparation, reparation av dubbelsträngbrott.**

Se tabellen ovan ↑

**•Konsekvenser av mutationer för somatiska celler och för könsceller.**

*Könsceller*: en mutation i en könscell resulterar i att sjukdomen/syndromet kan gå vidare till nästa generation (vara ärftlig) medan i

*somatiska celler*: drabbar det endast individen, detta *bör* resultera i apoptos för cellen.

**•Kopplingen mellan DNA-reparation och vissa ärftliga sjukdomar.**

Xeroderma pigmentosum (XP)	← teori om Micheal Jacksons sjukdom. Ärftligt syndrom som ger pigmentförändringar i huden, samt en ökad risk för hudcancer. XP beror på ärftliga mutationer i generna för olika proteiner inblandade i <b>nucleotide excision repair</b> .
Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (HNPCC)	Ärftligt syndrom som predisponerar för cancer i tjocktarmen. HNPCC beror på ärftliga mutationer i generna för olika proteiner inblandade i reparation av DNA-kedjan. mutL ~50% mutS ~50% <b>mismatch excision repair</b>
Ärftlig bröstcancer	Ärftliga mutationer eller deletioner av genen för BRCA2. BRCA2 är inblandad i DNA-reparation av dubbelsträngade DNA-brott via <b>homolog rekombination</b> . ~50% risk att utveckla bröstcancer före 50 års ålder

### Apoptos = programmerad celldöd

(cellen begår självmord utan att skada något i sin omgivning)

Ex. i embryologin genomför celler apoptos för att frigöra fingrarna från varandra. Röda blodkroppar, även vanliga celler som fått så stor skada på sitt DNA.

#### •Prokaspasaktivering och kaspaskaskaden

Prokaspaser är den inaktiva formen av kaspaser. Kaspaser är en typ av proteaser som kan kallas "självmordsenzym". Vid apoptos aktiveras kaspaserna av andra redan aktiverade kaspaser som sedan då sätter igång en kaspaskaskad.

1. Cellen krymper och delas upp i små kroppar.
2. Kärnmembranet bryts ned
3. DNA:t bryts ned
4. Cytoskelettet bryts ned
5. Plasmamembranet förändras. Cellen fagocyteras sedan av andra celler utan att det uppstår inflammation.

#### •Extracellulär och intracellulär aktivering av apoptos

- Extracellulär signal: En ligand binder in till en dödsreceptor som finns på cellytan.
- Intracellulär signal: Frisättning av Cyt C från mitokondriens intermembrana rum.

#### •Dödsreceptorer

T-celler binder in till dödsreceptorerna och aktiverar kaspaserna som i sin tur sedan aktiverar andra prokaspaser → kaspaskaskad

#### •Mitogener, tillväxtfaktorer, överlevnadsfaktorer och deras roll i tillväxt och apoptos

Mitogener	Kemiska substanser som triggar celledelning och mitos. Onormal celledelning → apoptos
Tillväxtfaktorer	Stimulerar celltillväxt, cellregeneration, cellreproduktion. Kallas även dess för mitogener och ser till, genom många steg, att CDK och cyklin bildas. Överdriven tillväxt → apoptos
Överlevnadsfaktorer	Motverkar apoptos genom att hämma prokaspasaktiveringen genom att minska uttrycket hos pro-apotos faktorer och öka uttrycket hos anti-apoptos faktorer. Även förhindra att cyt C släpps ut från mitokondrien.

**•Skillnaden mellan akut nekros och apoptos**

Nekros sker ohämmat och "oprogrammerad celldöd" exempelvis vid en hjärtinfarkt. Innehållet släpps ut och åsamkar inflammation.

Apoptos är programmerad celldöd.

Apoptos gynnar organismen (bli av med celler som kan skada och återanvända dess organeller) medan nekros inte gör det (dör tillräckligt stort område kan organismen dö)

**Transkription: vägen till ett protein...** Översättningen av den genetiska koden till protein via RNA.

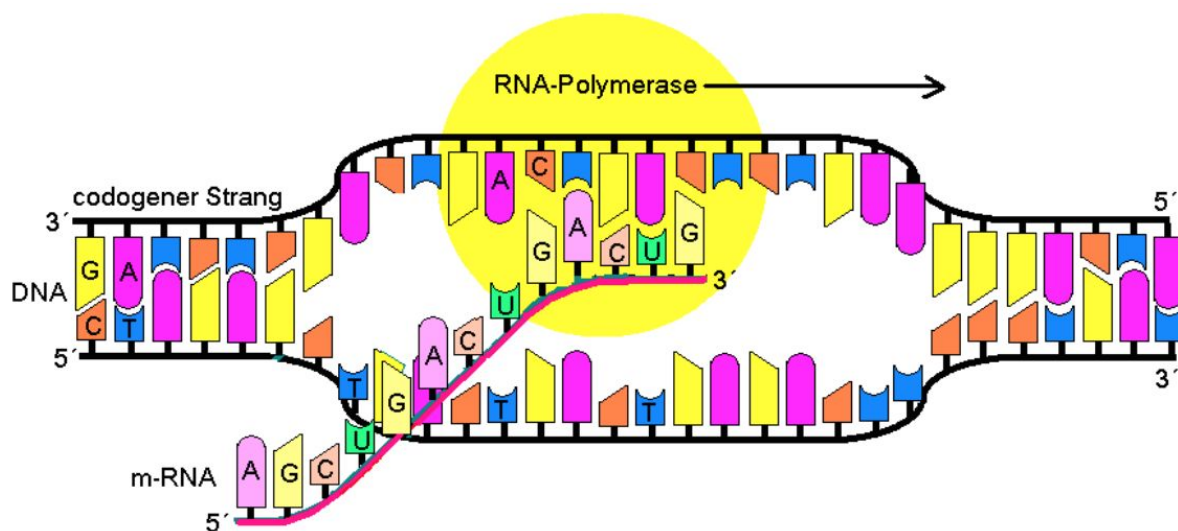
Transkription = DNA (dubbelsträngat) → pre-mRNA (enkelsträngat) varav mRNA strängen är en kopia av non-template/sense DNA strängen.

**•Genernas uppbyggnad**

En gen är ett kodande locus på DNA-strängen. Kodar för ett speciellt protein eller RNA. Gener består av promotor, exoner (genuttryck) och introner.

**•Olika komponenter i transkriptionsprocessen: RNA-polymeraser, den kodande strängen, promotorn, TATA-boxen och de omgivande DNA-sekvenserna samt deras biologiska relevans.**

RNA-polymeraser (1,2,3)	Kodande strängen	Promotorn	TATA-boxen	Omgivande DNA-sekvenser
mRNA sammanfogas av <i>RNA-polymeras II</i> med DNA som templat. Transkriptionen sker i en 5' → 3'-riktning. <i>RNA-polymeras I</i> och <i>III</i> transkriberar rRNA och tRNA.	Baserna i RNA är adenin, guanin, cytosin och uracil (istället för DNAts T, paras ihop med A).	Den del av genen som kommer innan transkriptionspunkten (där transkriptionen börjar) och kan vara flera nukleotider lång. Promotorerna visar <i>polymeraset</i> var det ska börja transkriptionen.	TATA-boxen (sekvens med många T och A som finns på DNA-strängen) finns i promotorn nära transkriptionspunkten.	Endast ca 2% av vårt DNA transkriberas. Alla gener transkriberas inte och olika gener transkriberas olika mycket.



•**Transkription av en dubbelsträngad DNA-molekyl till en enkelsträngad RNA-kedja och sammanfogning av nukleotiderna i en genetiskt bestämd ordningsföljd**

•**De tre huvudstegen i transkriptionsprocessen: initiering, elongering och terminering.**

Initiering	Elongering	Terminering
TATA-binding protein (TBP) binder till TATA-boxen. Fler transkriptionsfaktorer (TFIIA, -B, -D, -E, -F, -H) binder till komplexet. <i>RNA-polymeraset</i> binder till TBP och sätter sig runt DNA-strängen. TFIIH fosforilerar <i>RNA-polymeraset</i> s svans så att det släpper från TBP och de andra TFII:orna.	<i>Polymeraset</i> vandrar längs DNA-strängen och skapar en RNA-sträng. <i>RNA-polymeras</i> är slarvigt jämfört med <i>DNA-polymeras</i> , men det gör ingenting eftersom RNA inte lagrar någon genetisk information.	<i>Polymeraset</i> slutar transkribera när det når en termineringssekvens i DNAt.

•**Olika RNA-polymeraser och generella transkriptionsfaktorer.**

**Ramsa: RMT - 1,2,3** dvs:

RNA-polymeras **1**: transkriberar för **rRNA**

RNA-polymeras **2**: transkriberar för **mRNA**

RNA-polymeras **3**: transkriberar för **tRNA**

Generella transkriptionsfaktorer (GTFs) behövs för att transkriptionen ska kunna börja.

## RNA-processning

•**Modifiering av pre-mRNA i ändarna och modifieringarnas funktionella betydelse.**

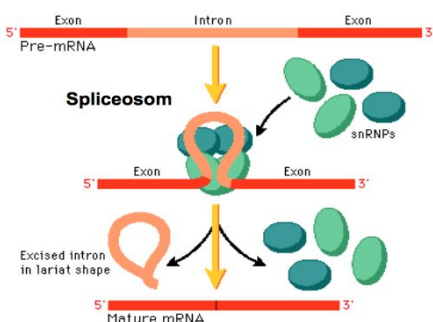
Nedan processer sker för att mRNA ska kunna överleva och transporteras ut ur cytoplasman.

Capping (5')	Splicing (splitsning)	Polyadenylering (3')
Addering av en guaninmolekyl. Cappen signalerar att RNA:t är ett mRNA som ska översättas till ett protein och ut ur cytoplasman. Förhindrar även nedbrytning	Tar bort introner och exoner enligt det protein som ska bildas. Kostar energi men ger variation. Se nedan lärandemål.	En svans med adenin kvävebaser. Behövs för stabilitet, transport (ytterligare transportproteiner behövs för transporten) och effektiv translation. PAP (polyA-polymeras) binder svansen till pre mRNA:t och sätter den på rätt plats.

•**Splitsningsprocessen (splicing) och dess betydelse för cellen.**

Splitsning processen sker mha spliceosomen som känner igen slutet på intronen, buntar ihop den och binder ihop exonändarna.

I spliceosomen finns snRNP ”snurps” (snRNA + protein). snRNP klyver mellan intronen och exonen.



**•Nukleolen och organisationen av de ribosomala generna.**

Nukleolen (nukleolus) finns inne i nucleus (cellkärnan).

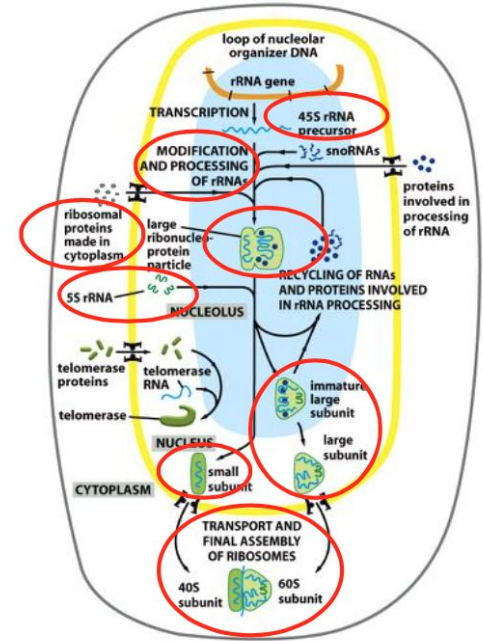
- sfärisk, membranlös och omgiven av kromatin
- består av ribosomalt RNA (ribosomala gener) och proteiner.

**•Processing av ribosomalt RNA och bildningen av ribosomer.**

Steg 1-3 nukleolus 4-5 nukleus 6. cytoplasman

Process:

1. preRNA
2. Modifieras och processas (enda processningen som sker är splicing)
3. Liten och stor subenhet bildas
4. Stora subenheten blir helt färdig i nukleus
5. Lilla och stora subenheten transporteras sedan ut genom kärnmembranet.
6. Sätts ihop till en färdig ribosom i cytoplasman.



**Translation**

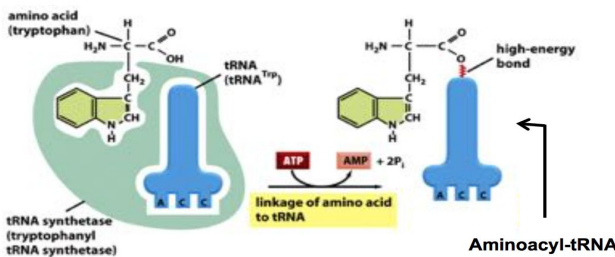
**•Principen för översättning av nukleotidspråket i mRNA till aminosyraspråk i proteiner.**

mRNA består av kvävebaser som fungerar som en kod för aminosyror

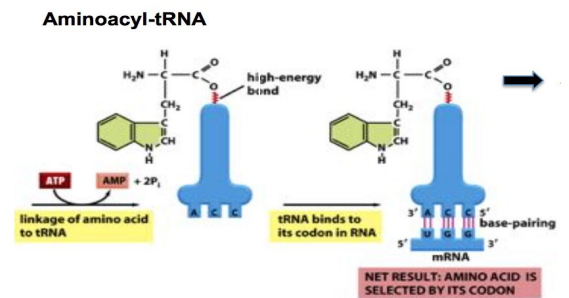
så de bygger upp proteinet i rätt ordning. För varje aminosyra krävs det en kod på 3 kvävebaser, ett kodon. Vi har 4 kvävebaser → 4x4x4= 64 olika kombinationer/koder men bara 20 aminosyror vilket innebär att olika koder kan koda för samma aminosyra.

En aminosyra binder till rätt tRNA. Koden på mRNA avläses med hjälp av ett antikodonet på tRNA molekylen som har den bundna aminosyran till sig. Aminosyrorna sammanfogas sedan i ribosomen till en aminosyrakedja

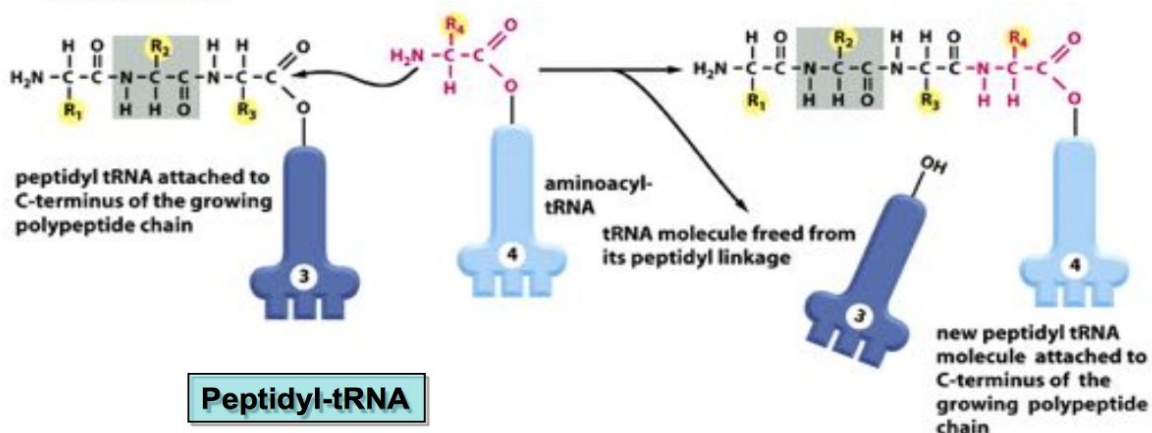
**1. "rätt" aminosyra laddas på "rätt" tRNA**  
- aminoacyl-tRNA-syntetas



**2. Aminoacyl-tRNA väljer "rätt" mRNA codon**  
- Antikodon (tRNA) basparar med kodon (mRNA)



**I ribosomen:**

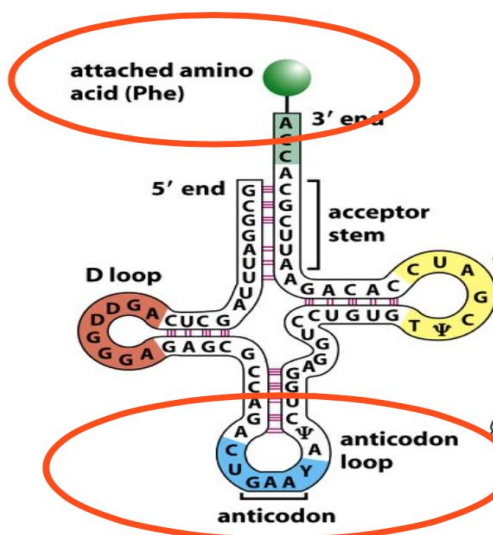


•Komponenterna i proteinsyntesen såsom mRNA (capstrukturen, initierings-och termineringsdomänen), tRNA (antikodon-loop, och domän för aminosyrabindning), ribosomen (subenhetstruktur) samt polyribosomen.

**mRNA**

Capstrukturen	Initieringsdomänen	Termineringsdomänen
Lilla subenheten binder till 5' capen. Cappen = guaninmolekyl som binder enzymatiskt.	Lilla subenheten binder till 5' cap ändan och scannar efter första AUG = startkodon (methonin)	Translationen avslutas vid stoppkodon = UAA, UAG & UGA. Basparar inte med tRNA.

**tRNA**



**Antikodonloop:** se ex. D loop på bilden.

**Aminosyrabindning:** se bild. Aminosyran binder på 3' ändan av tRNA:t.

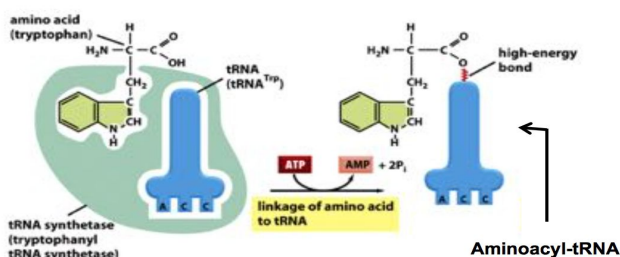
**Ribosomen**

Subenhetsstruktur	Polyribosomen
Lilla subenheten 40S. Stora subenheten 60S. Ihop 80S. S är bara en enhet.	Poly A svansen och cappen kan reagera med varandra och bilda en ring vilket gör att många ribosomer kan binda till ringen samtidigt → ungefär 20 aminosyror/sek.

•De aminosyraaktiverande enzymerna, translationsfaktorer, den makromolekylära sammansättningen av ribosomer.

Translationsfaktorer: ex elf2, se bild nedan, orangea lilla saken, EF2 vid flytt av stor subenhet, se nedan.

**1. "rätt" aminosyra laddas på "rätt" tRNA**  
- aminoacyl-tRNA-syntetas

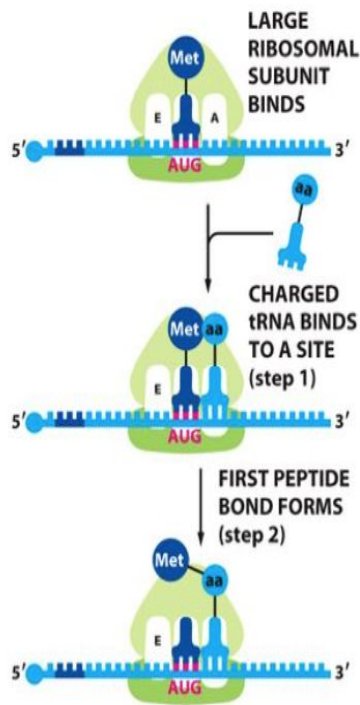
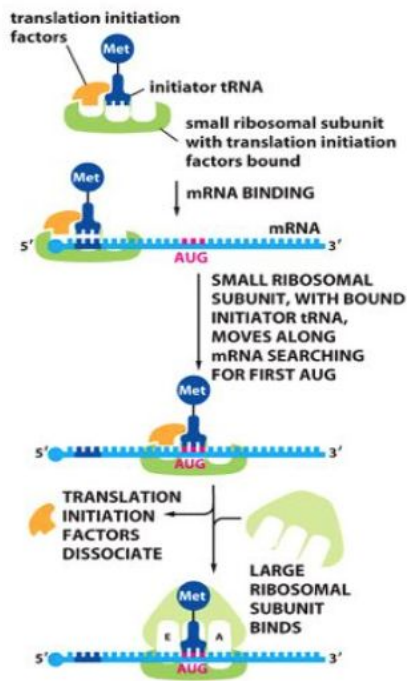


De aminosyraaktiverande enzymen är de enzym som är specifika för varje aminosyra: aminoacyl-tRNA-syntetas. Aminosyran blir aktiverad när den binder till tRNA:t.

**•Mekanismen för eukaryot proteinsyntes: initiering, elongering och terminering.**

Här kommer ett litet bildspel:

**Initiering:**



Translationfaktor binder in till lilla subenheten som har tRNA bundet till sig.

Lilla subenheten binder sedan in till 5'cappen där den scannar mRNA strängen efter startkodon AUG.

När tRNA:t bundit in till mRNA:t släpper translationsfaktorn och den stora subenheten binder in till mRNA:t.

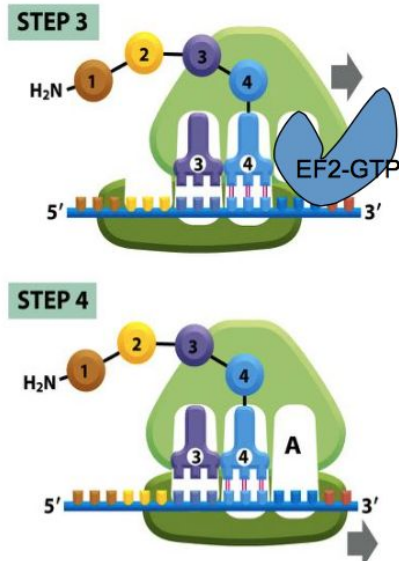
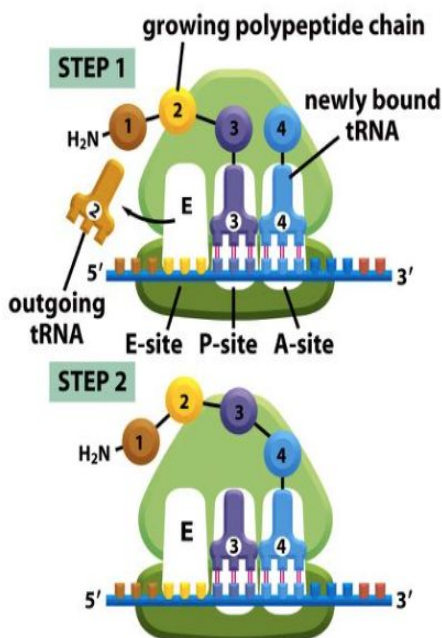
Ytterligare tRNA med dess aminosyror binder in till A delen av stora subenheten vilket formar den första peptidbindningen.

**Elongering:**

**E-site:** exit

**P-site:** peptid

**A-site:** aminoacyl



**STEP 1:** en tRNA molekyl binder in.

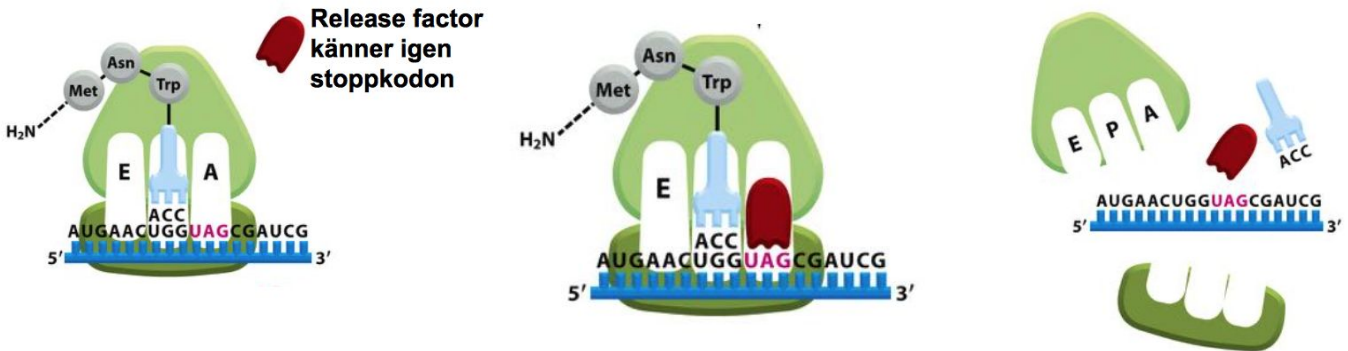
**STEP 2:** Ny peptidbindning initieras, peptidkedjan flyttas från P → A site.

**STEP 3:** Translationsfaktorn EF2 stimulerar och stora subenheten förflyttas i förhållande till den lilla → de bundna tRNA molekylerna flyttar ett steg.

**STEP 4:** Lilla subenheten flyttar efter.

**Terminering:**

**UAA, UAG, UGA** kan inte baspara med aminoacyl-tRNA. En release factor som känner igen stoppkodonet binder till A-site som sedan mha hydrolylys får kedjan att lossna. Stora och lilla subenheten disassocierar. Se bilder.



**•Antibiotikas påverkan på translation.**

Antibiotika hämmar proteinttranslation hos prokaryoter (bakterier) pga att deras ribosom ser annorlunda ut. Därför blir vi dåliga i magen när vi äter antibiotika för att vi slår ut tarmfloran som består av bakterier.

**•Chaperoniner, proteosomernas funktion, ubiquitin**

När aminosyrasekvensen släppt från ribosomen är det inget funktionellt protein utan måste veckas. I vissa fall kan det även krävas viss modifikation ex. fosforylering, acetylering, glykosylering etc.

**Chaperoner-** hjälper till med denna veckning. Bildar interaktioner inom och mellan protein samtidigt som det förhindrar detsamma. Ex på chaperoner Hsp70, Hsp60

**Proteosomernas funktion-** proteinernas sopptunna. Här sker nedbrytning av proteiner mha proteolys.

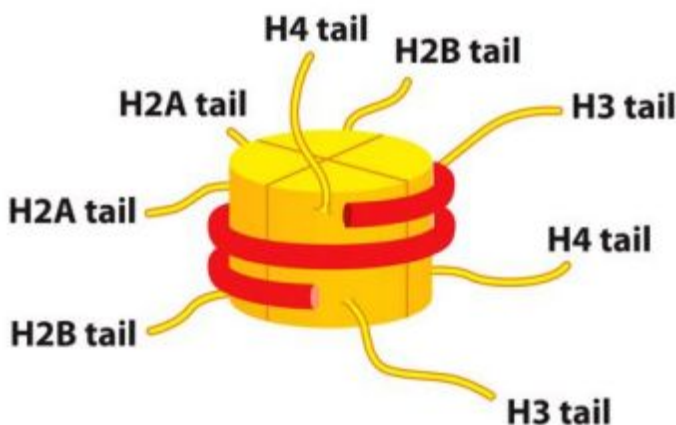
**Ubiquitin-** En molekyl som adderas på proteinet som brytas ned.

**Kromatinstruktur och epigenetik**

**•Kromosom, kromatin, eukromatin och heterokromatin.**

Kromosom	Kromatin	Eukromatin	Heterokromatin
1 enskild väldefinierad kondenserad struktur som innehåller kromatin.	DNA + strukturella proteiner (histoner)	Löst packat kromatin som används ofta.	Hårt packat kromatin som inte används lika ofta.

**•Kromatinets biokemiska komponenter, inkl. olika histoner & förpackningen av DNA i kromatin, inkl. nukleosomens byggnad och uppkomsten av 30-nm fiber och loopar.**



Vårt DNA är förpackat i kromatin och är lindat runt histonerna. 1 nukleosom är uppbyggd av 8 histoner (2x H2A, H2B, H3 & H4) och även ett linkerhiston (H1) som har i uppgift att hålla i DNA. Kromatinet kallas också 30nm-fibern pga. har ungefär den diametern.



Nukleosomerna bildar ett sick-sack-mönster som blir kromatin (30nm). Eukromatin förvaras luckert och i loopar för lättillgänglighet. Heterokromatin packas hårt.

*Histoner är globulära proteiner kring vilka kromosomernas långa DNA-spiraler är uppsnurrade. Graden av uppsnurrning styr kromatinets struktur, och därmed är histonerna viktiga för reglering av genuttryck.*

**•Strukturen och funktionen av centromeren och telomeren.**

Centromer	Telomer
Håller ihop systerkromatiderna efter replikation. Är även fästplatta för mtubuli under mitos (tillsammans med kinetochore)	Vad ändarna av kromosomerna, skyddar DNAt och består av repetitiv sekvens (TTAGGG).

**•Histonmodifieringar och DNA-metylering**

Histonmodifieringar kan ske via 4 sätt: metylering, fosforylering, ubiquitinerig och acetylering. Acetylering tar bort den positiva laddningen på linkerhistonets svans. Detta förhindrar att de kan böjas runt DNAt och därav hålla det på plats → DNAt blir lösare packat och därav aktiverat. Metylering av DNAt sker genom att en metylgrupp sätts på C-G-sekvensens cytosin och innebär en inaktivering.

Epigenetik: En förändring i kromatinet som inte innebär förändring i DNA sekvensen via dessa histonmodifieringar och DNA-metylering. Reglerar uttrycket av DNA genom att ffa ändra packningsgraden av kromatinet. Ärvs från en cellgeneration till en annan .

**Genreglering och signaltransduktion**

**•Cellkommunikationens biologiska betydelse.**

Cellkommunikation kallas för signaltransduktion. Denna form av kommunikation är viktig pga. 3 orsaker:

- 1) Kommunikation inom och mellan celler
- 2) Kontrollerar alla processer
- 3) Ofta målet för mediciner

Denna form av kommunikation är viktigt för att cellen ska kunna interagera med miljön och utvecklas tillsammans i en vävnad, differentiera, veta när den ska dela sig, flytta eller dö.

**•Olika principer för signaleringsvägar och signalmolekyler.**

Parakrin	Endokrin	Autokrin	Kontaktberoende	Synaptisk
För "grann-påverkan" dvs. signalmolekyler släpps ut och påverkar närliggande celler.	Den långsammaste signaleringen, även långtidsverkande. Denna signaleringsväg sker via kommunikationen av hormoner och färdas i blodet för att nå en massa celler. Specificitet är beroende på mottagar-receptor	Autokrin innebär att en cell som utsöndrar en signalmolekyl också har en receptor för densamma, så att cellen stimulerar sig själv. Autokrin signalering är vanligt förekommande i många processer, bland annat under den embryonala utvecklingen och i	via GAP-junctions eller membranbundna signalmolekyler	En snabb och exakt signalering som är specifik för neuroner. En elektrisk signal som skickas via axonet vilket triggar att släppa en del signalmolekyler i synapsklyftan som tas upp av mottagarcellen.

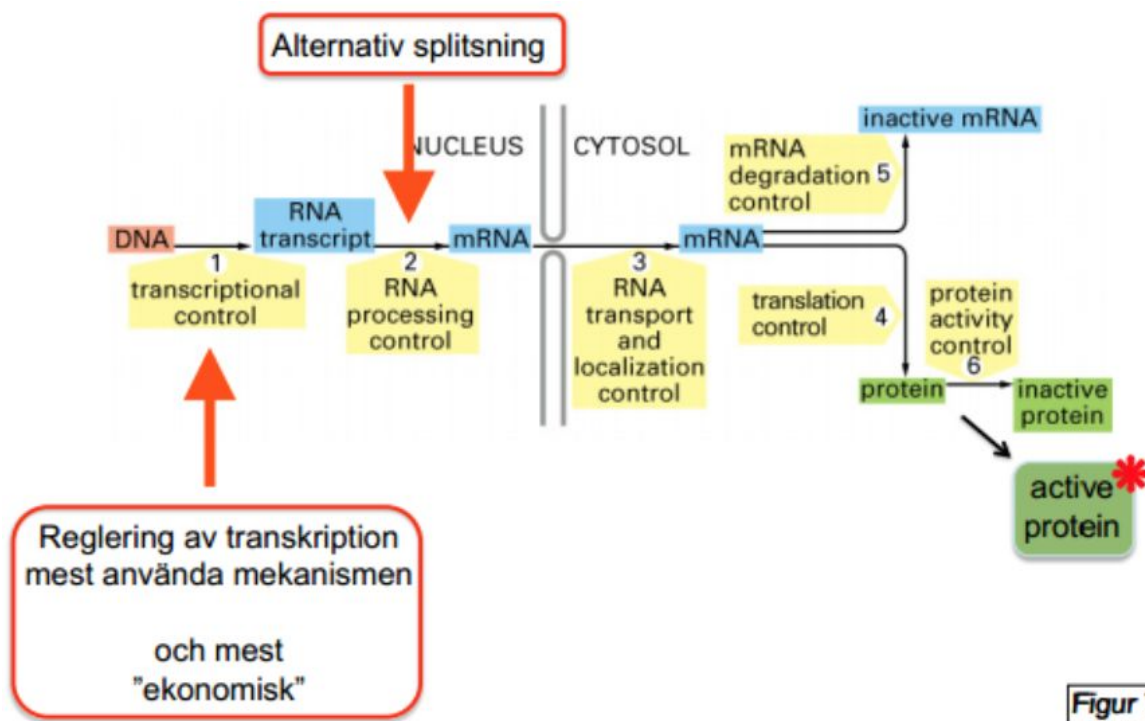
		immunsystemet.		
--	--	----------------	--	--

**•Kärnreceptorer och genreglering.**

Det finns 2 olika typer av receptorer:

- 1) Membranförankrade ytreceptorer
  - Jonkanalreceptorer: Påverkar cellens jonkoncentration (nervceller)
  - G-proteinkopplade receptorer: aktiverar andra protein i cellen
  - Enzymkopplade receptorer: aktiverar ett enzym
  
- 2) Intracellulära receptorer: Binder till DNA och reglerar genuttrycket (ex. kortisol)

**•Olika nivåer för genreglering: via transkription, RNA-processning, mRNA-transport, mRNA-stabilitet, translation och proteinaktivitet.**



**•Regulatoriska DNA-sekvenser.**

Segment i DNAt som kan öka eller minska uttryck av gener i transkriptionen. Ex) TATA-box, CAAT-box.

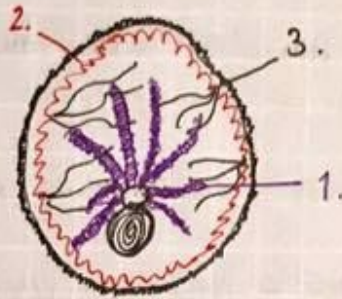
**•Kromatinets roll i samband med genreglering**

Hur celler ser ut beror både på genetisk information och hur den avkodas, DNAt som vi bär på förvaras i kromatinet som tidigare nämnt. Alla gener uttrycks inte i alla celltyper. Cellens historia avgör vilka proteiner som finns tillgängliga för genuttryck!

**Cellskelett och cellrörelse**

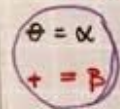
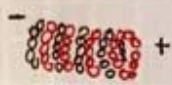
## Cytoskelett Består huvudsakligen av 3 komponenter

1. Mikrotubuli
2. Aktinfilament (microfilament)
3. Intermediära filament



## Mikrotubuli The Highways

Struktur: \* Gjord av  $\alpha$ - &  $\beta$ -tubulin (Dimer)



⊗ heterodimer

- \* & bildar ett rör fyllt m. plasma
- \* Bygger från centrosomet / basal body (vid cilli)
- \* Polär & dynamisk instabil: kan växa väldigt snabbt & vice versa till centrosomen.
- \* Binder till GTP för att hålla det stabilt;  $\ominus$  ändan är förankrad i centrosomen/basal body medan  $\oplus$  sitter förankrad på ett membran.

Funktion: \* Pga sin dynamiska instabilitet kan den göra mycket inuti cellen;  $\rightarrow$  Transportvägs för motorproteiner  
 $\rightarrow$  Positionerar intracellulära organeller

- \* Cilli är gjorda av dessa för att **utöka ytan**
- \* Har golgi apparaten & ER bundet till sig.
- \* Viktig vid mitos; radar upp kromosomer & drar de isär

"mitos  
spindel"

En skada på dessa kan orsaka en kromosomskada; ex. downs syndrome.

## Aktinfilament Kusträgarna

Struktur: \* Under cellmembranet



monomer

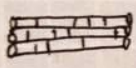
- \* Består av monomerer: aktin på rad
- \* Polär dock **kemiskt** laddad där  $\oplus$  sidan går snabbare att bygga på än  $\ominus$  sidan
- \* Bygger ej från ngt; använder **ATP**. En term som kallas "thread milling" är när  $\oplus$  sidan byggs upp samtidigt som  $\ominus$  byts ner. Då ser det ut som att den rör på sig.

Funktion: \* Bestämmer cellytans form

- \* Viktig vid cellförflyttning  $\rightarrow$  **cytokinesen** tänk att det är den del som ligger ytterst!
- \* Medverkar i muskelkontraktion
- \* Utgör mikrovilli!

## Intermediära filament

Struktur: \*



& stela! ↯

monomer som binds ihop m. en annan ⇒ Flera dimerer byggs ihop & blir tetramer (2 dimerer)

\* Väldigt starka: 8 st på rad/klump bildar ett filament vilket ser ut som ett rep av långa trådar. Pga sin styrka tål denna molekyl HCl.

repliknande

Funktion: \*

- Mekanisk styrka åt cellen
- Håller ihop epitelcellslager

Viktig differentiering: Det finns 4st sorter av intermediära filament

4 st olika monomerer. } cytoplasmatiska

1. Vimentin ex. i connective tissue / dvs. bindväv
2. Neuro ex. neurala filament stabil. axonerna
3. Keratin ex. finns i epiteleten
4. Lamin ex. finns i nuclei kärnan.

Extracellulär matrix

## Extracellulära matrixen

Det: allt runt cellerna; prod. av cellerna som är i det.  
Ex. gelet i ögat, brösket i knäna.

Uppgift: Hjälper till att differentiera & migrera celler. Binda ihop/fylla ut / guida struktur/mek. stöd - Transport

Struktur: \* Är hydrofil

\* Olika mängd & typer i olika vävnader

\* Innehåller: → Fibrösa protein (x4)  
→ GAG:s  
→ Proteoglykaner

3D

2D

• Brösk

• Ben

• Senor

• Basal lamina

↳ till för att

förenkla till nästliggande lager

Fibrösa protein (x4) Länga trådar, nklade åt olika/samma håll

1. Kollagen: Finns ~20 st typer, "most abundant protein" i kroppen.

→ Struktur: @ca. 100 nm i  $\varnothing$ , produceras inuti cellen.

⊕ Består av 3 st kollagenmolekyler inuti = prokollagen. Dess ändar klipps av utanför cellen & blir då kollagenmol.

Et rep bildas → kollagen fibrill → flera st blir kollagen fiber

→ Funktion: Till för att ge styrka & förhindra utsträdning  
finns i: Hud, brösk & senor (samt ben)

2. Elastin:

→ Struktur: ⊗ Cross-linked & ostrukturerade protein.

⊗ Väldigt stretchiga

→ Funktion: Trycket fördelas jämnt & ser till att ting kan töjas & sträckas utan att det spricker.

Finns i: Hud, lungor, artärer & livmodern (blåsan)

3. Fibronektin: Finns 2 olika typer (hydrofil & hydrofob)

→ Struktur: ⊗ Dimer

⊕ Har olika domän som binder till olika ting.

→ Funktion: Typ 1: Hydrofil: Blodplasma finns det i & är väldigt bra vid trauma → Blodkoagulation

Typ 2: Hydrofob: Finns i ECM & hjälper cellerna

(CELL-FIBRONEKTIN-KOLLAGEN) att binda till kollagen mha. integriner.

↳ Detta medgör att celler ej flyter iväg, & vid cell migration kan de hålla fast vid något.

4. Laminin: **INTE** lamin (!), denna ligger utanför cellen.

→ Struktur: **Heterotrimer**

⊛ Cross-shaped dvs ligger åt olika håll vilket bildar en 2D platt yta.

→ Funktioner: Denna är en del av **basal lamina** som hjälper till att binda till nästliggande membran. Den ligger runt olika organ.

Glucos Amino Glykaner (GAG) ; ex. Hyaluronan Neg. laddade och suger åt positiva salter

Struktur: ⊛ Disackarider i en ogrenad kedja → Hårda & raka  
Dessa disackarider kan vara av olika typer

⊛ Har en aminogrupp samt en karboxylgrupp. Aminogruppen är **väldigt** negativt laddad.

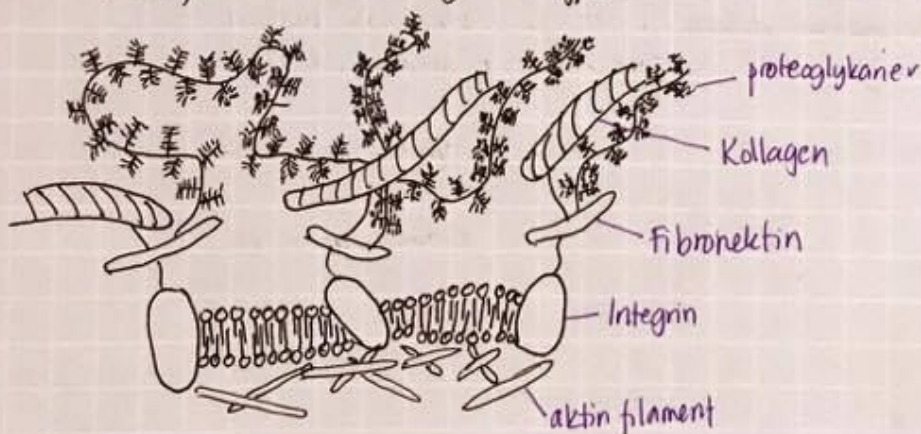
Funktion: Denna molekyl suger åt sig  $\text{Na}^+$  (positiv jon) som drar med sig  $\text{H}_2\text{O}$ . Trycket som uppstår vid attraktion av mkt  $\text{Na}(\&\text{H}_2\text{O})$  resulterar i bildningen av gelé. → verkar **tryckdämpande**  
Finns i: ögat & knäna. (samt hud).

Proteoglykaner (ex. aggregan) GAG som är kopplade till ett protein

Struktur: ⊛ Protein + GAG

⊛ Resulterar i väldigt mycket negativ laddning på en yta.

Funktion: Ytan där proteoglykaner finns blir väldigt **gele-aktig**. vilket ↑ **tryckdämpning/stötdämpning**  
Dessa finns i olika mängd & typer

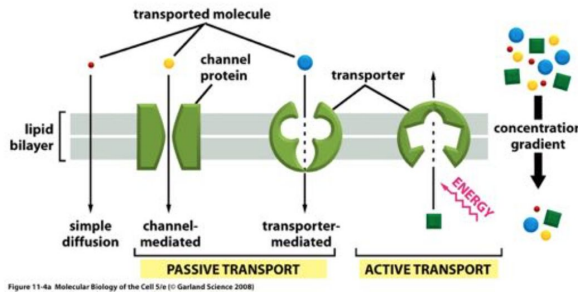


## Cell-cell interaktioner (celladhesion och cell junctions)

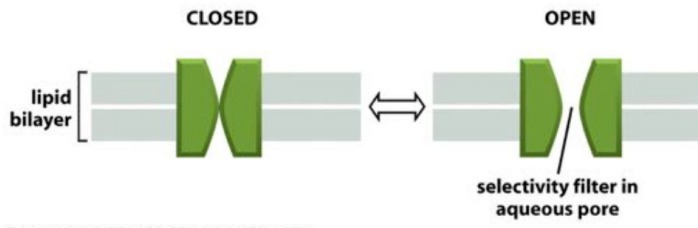
<u>ANCHORING JUNCTIONS</u>			
	<u>Tight Junction</u>	<u>Adherent Junction</u>	<u>Desmosomer</u>
Bindning	CELL-CELL	CELL-CELL	CELL-CELL
Protein	Claudin & Occludin	Cadherin	Cadherin
Cytoskelett	-	Aktinfilament	Intermediära filament
Var	Urinblåsa & tarmkanal	Mag/tarmkanal	Huden
Funktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Polaritet → transport, receptorer inuti cellen.</li> <li>* Skäpper ej igenom nått!</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Fimotoni → cellväggen följer m.</li> <li>* Formar nätverk m. grannan = styrka</li> <li>* Sitter som en knopp så H<sub>2</sub>O äker igenom.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Mekanisk styrka</li> <li>* Ega nätverk - hela cellen följer m.</li> </ul>
	<u>Hemidesmosom</u>	<u>Fokal adhesion</u>	<u>Gap Junctions</u>
Bindning	CELL- <del>CELL</del> MATRIX	CELL-MATRIX	CELL-CELL (via kanal)
Protein	Integrin	Integrin	Connexon (6 connexin)
Cytoskelett	Intermediära fil.	Aktinfilament	-
Var	Huden (basal membran)		♥ & Hepar
Funktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Mekanisk styrka</li> <li>* Form på epitel</li> </ul> <p>(Kan avskala blåsor, om det blir skada)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Cell migration</li> <li>↳ Stabilitet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 'Bidirectional'</li> <li>* Kan påverkas av ljus &amp; pH</li> <li>* Finns i ♥ &amp; Hepar (signal molekyler)</li> </ul>

# CELLENS INTERNA STRUKTUR, BIOMEMBRANSTRUKTUR

•Transporten av små molekyler genom passiv- och faciliterad diffusion samt för principen för transporten genom jonkanaler.



Faciliterad diffusion är passiv transport, alltså transport med transmembrana integralproteiner. Kanaler eller transportörer. Kräver ingen energi så länge den inte går mot koncentrationsgradienten. Aktiv transport kräver energi och är mot koncentrationsgradienten.

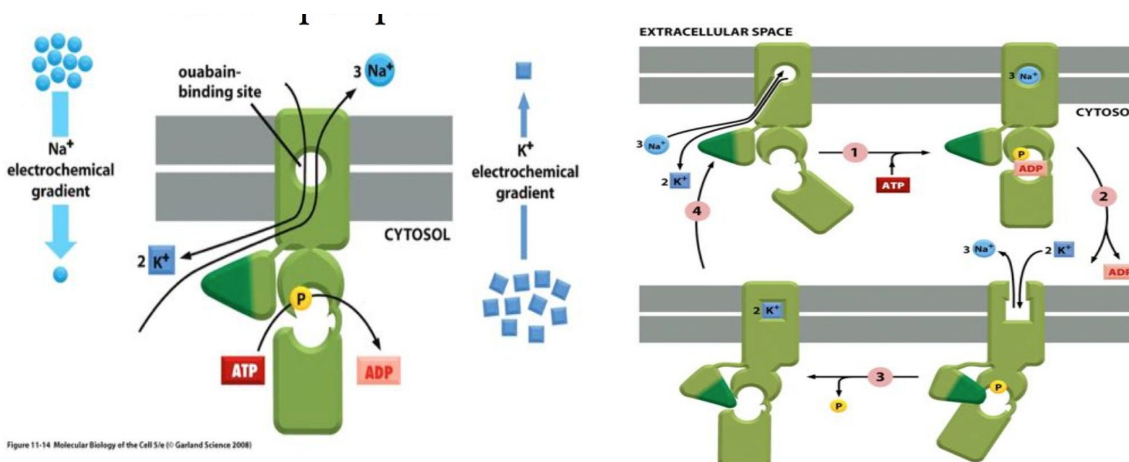


Transport via jonkanaler. Har som uppgift att behålla membranpotentialen och övervaka flödet av joner in och ut ur cellen. Öppningsmekanismer för jonkanaler är spänning, ligandbinding (extra och intra cellulärt) och mekanisk öppning och stängning.

Bilagret som cellens membran är uppbyggt av tillåter fri diffusion av hydrofoba (opolära) molekyler. Små och stora oladdade polära molekyler samt joner behöver hjälp att ta sig över med s k faciliterad diffusion.

•**Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> -pumpens principiella uppbyggnad, funktion och betydelse.**

Pumpen är till för att bibehålla koncentrationen mot koncentrationsgradienten. 3 Na<sup>+</sup> in i cellen/ 2 K<sup>+</sup> ut ur cellen. ATP krävande process. Bidrar till att Na har en högre konc utanför cellen och K har högre inne i cellen. Används exempelvis vid glukosupptag i tarmen. Motverkar skadlig osmos då Na<sup>+</sup> tar med sig H<sub>2</sub>O.

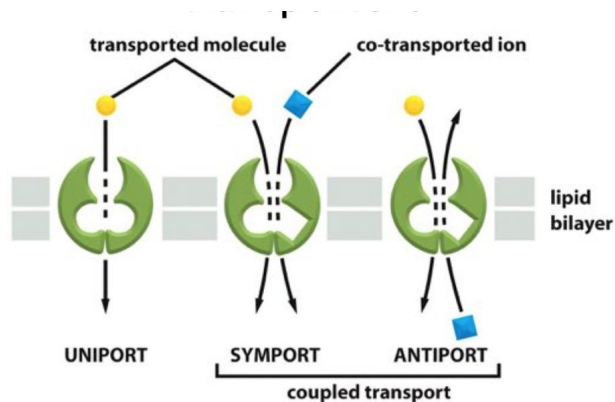


Funktionen

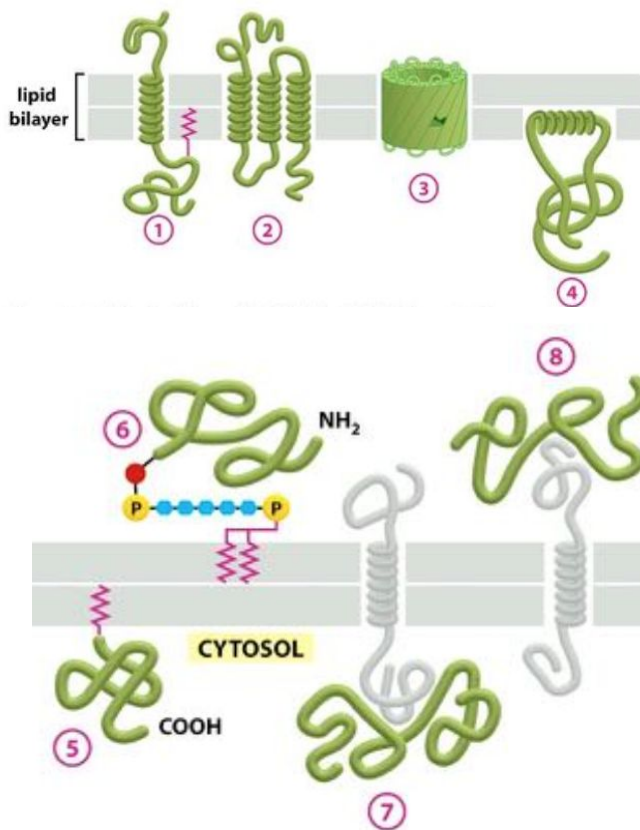


•Begreppen symport, uniport och antiport.

Sköts mha transportprotein (det gröna)



•Förankringen och mobiliteten av proteiner i membranets lipidlager.



1. Spänner membranet en gång
2. Spänner membranet flera gånger
3. Porin (beta barrel som fungerar som en por)
4. Perifert mha amfipatik helix

5. Lipidförankrat perifert
6. GPI förankrat
- 7+8. förankrat genom kovalent/ickekovalent bindning med 1:an ovan.

Proteinerna i lipidlagret är mobila men beroende på vilken typ av protein så är de mer eller mindre mobila. De roterar dock inte från en sida till den andra sidan i membranet på grund av att den asymmetri de ges vid bildningen, de passar inte på alla ställen.

•Relationen mellan aktiv transport och jongradienter.

Aktiv transport sker mot jongradienten och kräver energi. Sker en transport med jongradienten krävs det ingen energi för då följer transporten med gradienten för att cellmembranet vill "jämna ut".

•**Begreppet glykocalyx**

- En sockermatta som täcker ytan på alla eukaryota celler.
- Består av oligosackarider kovalent bundna till membranproteiner och lipider.
- Ger stöd och fungerar som en märkning (skiljer på de olika blodgrupperna)

**Det endoplasmatiska retiklet**

•**Begreppen granulärt och agranulärt ER, mikrosomer, signalsekvens, signalpeptid, SRP och signalpeptidas.**

Granulärt ER	Den delen närmast cellkärnan, sitter även ihop med nuclear envelope. Det granulära utseendet är pga. ribosomer (ofta polyribosomer) sitter på membranet. Syntes av lösliga/membranbundna proteiner som ska utsöndras eller till ER, Golgi, Lysosomen och plasmamembranet.
Slätt ER	Har inte ribosomer, syntes av lipider (särskilt i heparceller) och viktiga lipidmodifieringar.
Mikrosomer	cellfragment som erhålls vid homogenisering (södermalning) av ER. De är vesikel-likande produkter efter att ha genomgått processen i labb. Mikrosomerna är lite mindre än mitokondrierna. Denna sönderdelning görs för att testa effekten av enzymer och olika läkemedel i forskningssyfte.
SRP	SRP (Signal recognition particle) är en molekyl som binder till en signalsekvens på en begynnande peptidkedja. Denna befinner sig i en ribosom i cytosolen → stannar upp translationen tills ribosomen kommer till ER.
Signalpeptidas	När den SRP-bundna ribosomen binder till SRP-receptorn till gER kan transaktionen fortsätta, SRP släpper komplexet via signalpeptidas.

•**Principen för proteinsortering från fria och ER-bundna ribosomer.**

Fria ribosomer: Translaterar proteiner *utan* signalsekvens. Dessa frisätts i cytosolen för att sedan transporteras till mitokondrien, kärnan eller perixosomer.

ER-bundna ribosomer: Translaterar proteiner *med* signalsekvens. Dessa frisätts i ER och transporteras med vesiklar till golgi, plasmamembran, lysosomer och sekretoriska vesiklar (för att utsöndras).

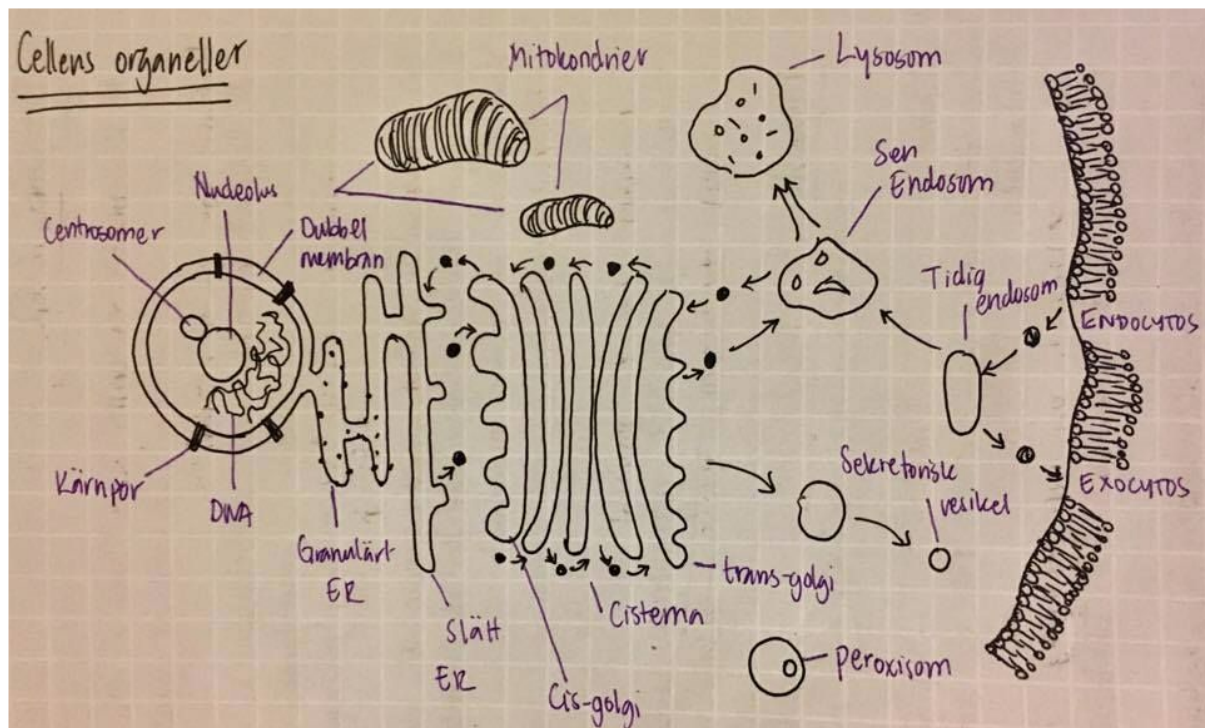
•**Bildningen av ett sekretoriskt protein från mRNA-nivån fram till dess frisättning i ER-lumen.**

- 1) Ribosomens lilla subenhet fäster till ett mRNA och tRNA och kopplas ihop med den stora subenheten.
- 2) Translationen börjar vid start-kodonet AUG och den första sekvensen är en signalsekvens som signalerar till SRP att binda in och stanna translationen.
- 3) När ribosomen fästs i ER-membranet med SRP-receptorn släpper SRP och translationen fortsätter. Den växande peptidkedjan förs in genom ER- membranet till ER-lumen via en protein-translokator och *signalpeptidas* klyver av signalsekvensen, som åker ut i cytosolen.
- 4) Under translationen glykosyleras den växande peptiden av ett membranbundet *oligosackaryltransferas* som finns nära varje translokatorprotein.
- 5) Veckning och posttranslationell modifiering sker i ERs lumen. I ER kontrolleras proteinet

•**Redogöra för viktiga protein-modifikationer i ER.**

Proteinglykosylering	GPI förankring	Veckning
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Påbörjas i ER → slutförs normalt i Golgi.</li> <li>- Endast N-glykosylering i ER.</li> <li>- En grundstomme med mkt. mannos sätts på peptiden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Förankringen sker i ER</li> <li>- Sätts på C-terminalen av peptiden.</li> <li>- GPI-ankaret fäster sedan proteinet på cellmembranet (efter transport genom Golgi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alla proteiners veckning kontrolleras innan de skickas iväg från ER.</li> <li>- Chaperoner veckar protein.</li> <li>- <i>Proteindisulfidisomeras</i> katalyserar veckningen.</li> </ul>

•Redogöra för exporten av proteiner och lipider från ER.



•Syntesen av lipider i ER.

Slätta ER producerar lipider, fosfolipider och steroider. Involverat i *kolhydratmetabolismen*. Kallas i muskelceller för *sakroplasmatiska retiklet*, där den lagrar och reglerar cellens Ca<sup>2+</sup>.

**Mitokondrier och peroxisomer**

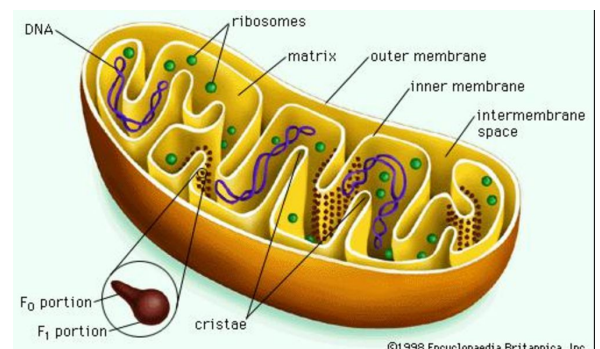
•Strukturen, organisationen och funktionen av mitokondrien.

Yttermembran: permeabelt för molekyler  
 Innermembran: veckat, impermeabelt för molekyler och joner  
 Mitokondriens utsträckning bestäms av *mikrotubuli*.

Mycket mitokondrier där ATP förbrukningen är hög, muskler tex.

De är lokaliserade runt kärnan utmed kanterna i cellen. Finns i alla celler förutom röda blodkroppar?

Mitokondrien ärvs från mamman då mitokondrierna från



pappan sitter i svansen på spermier som faller av vid fertilisering.

Funktion:

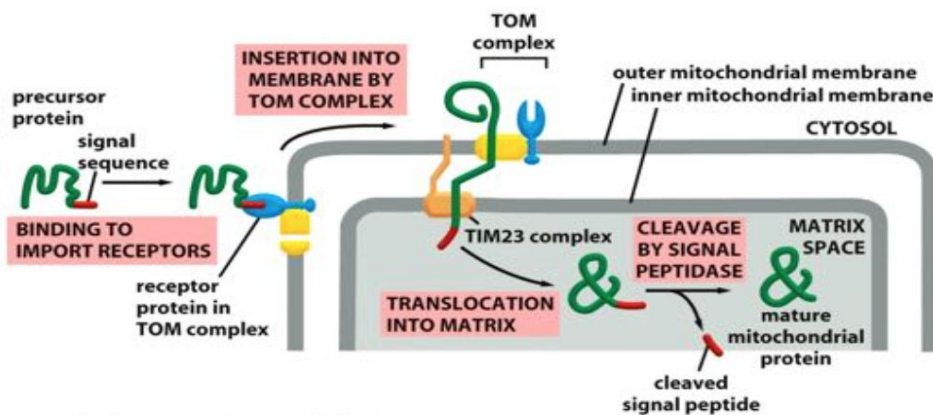
ATP kraftverk

### •Principen för importen av proteiner till mitokondrier

Mitokondrien har eget DNA och kodar för en del av proteinerna den behöver men det är proteiner den inte kan koda för själv som kommer från cellkärnan. Därför behöver många proteiner från cellkärnan tas in till mitokondrien.

TIM & TOM:

Chaperoner förhindrar att proteinet veckas i cytosolen på vägen till TOM. Proteinets binder sedan in till TOM som tar in det till intermembrana rummet där den tas vidare till TIM komplexet som tar in den i matrix där den veckas och signalsekvensen klyvs.

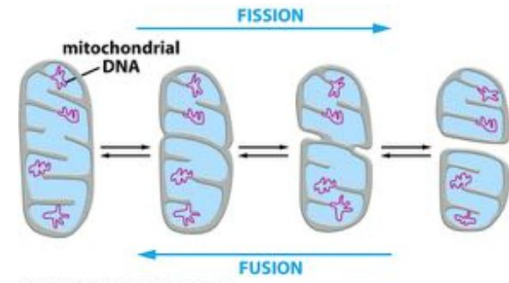


### •Bildningen av mitokondrier

Mitokondrier skapas genom fission, den delar sig och kan också gå ihop genom fusion.

### •Evolutionen av mitokondrien

*Endosymbionhypotesen:* Mitokondrien var från början en bakterie som togs in till oss för att vi kunde använda den. Cellkärnan kontrollerar mitokondrien pga att det mesta av mitokondriens DNA och det mitokondrien behöver finns i kärnan.



### •Organisation och expression av det humana mitokondriegenomet

Dels i mitokondriens kärna och i cellens kärna.

Mitokondrie DNA är cirkulärt.

Mitokondrie RNA saknar introner och behöver inte splitsas.

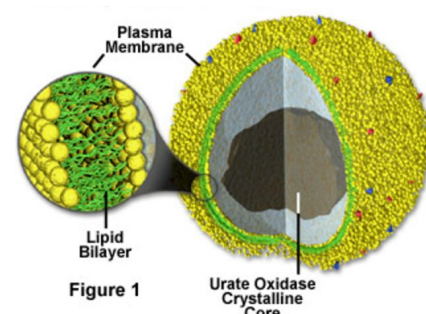
### •Ärftliga sjukdomar relaterade till mutationer i mitokondriellt DNA

Mitokondriella ärftliga sjukdomar nedärvs från mamman då mitokondrierna ärvs från mamman.

Majoriteten av de som föds med en mitokondriell sjukdom har mutationer i mtDNA (mitokondriens egna DNA).

Oftast leder mutationerna till defekter i andningskedjan → dålig ATP produktion.

Nervsystemet och skelettmuskulaturen är oftast det som blir värst drabbat av energiförlusten.

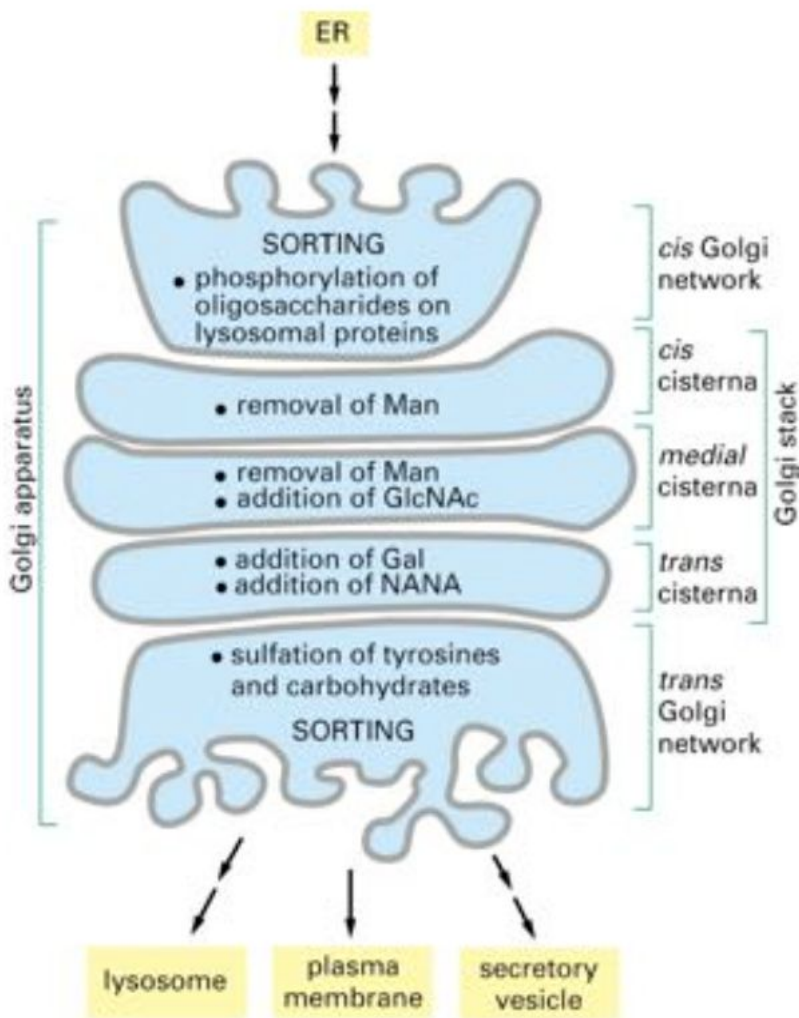


### •Strukturen och funktionen av peroxisomer i animala celler

- Omsluten av ett enkelmembran.
- Producerar och använder väteperoxid.
- Viktig vid nedbrytning av gifter
- Nivån av katalys reglerar väteperoxidmängden
- Betaoxidation sker både i peroxisomen och i mitokondrien.

### Golgi, vesikulär transport samt lysosomen

#### •Beskriva Golgikomplexet och definiera begreppen cis-Golginätverk, Golgistack och trans-Golginätverk.



Golgiapparaten fungerar som en postcentral där proteiner som bildats i ER bearbetas, sorteras och paketeras. Golgi skickar proteiner till

- a) cellens utsida
- b) cellmembranet
- c) lysosomen

Begreppen syftar till olika områden i golgikomplexet. Indelning i 3 huvuddelar. pH blir surare ju "längre in" i Golgi man kommer.

**cis Golginätverk** syftar till fosforyleringen av oligosackarider på lysosomala proteiner. Första anhalten efter ER.

**Golgistack:** syftar till hela mellanskiktet av golgi där molekyler adderas och subtraheras.

**trans Golginätverk** addering av en sulfogrupp till kolhydrater och tyrosin.

*By the way info: blodgruppering*

*sker i golgiapparaten där enzymer (GalNAc transferas och Gal transferas) sätter olika grupper på ändan av lipiden eller proteinet beroende på grupp.*

#### •Sortering och transport av proteiner från Golgikomplexet.

Proteiner eller deras förstadiet förs från ER till golgiapparaten för vidare bearbetning. De fraktas i små transportblåsor och töms ut på golgiapparaten konvexa sida, kallad cis-sidan, vidare till

mellanvesiklarna och så till vesiklarna på den konkava sidan, transsidan. Som tidigare nämnt är huvudfunktionen av golgi att sortera och transportera proteinet rätt.

I golgivesiklarna modifieras proteinerna främst genom att kolhydratgrupper binds och modifieras (glykosylering), en process som påbörjats i cellens ER. I det sista steget på transsidan sker också en sortering av proteinerna som sedan, fortfarande inneslutna i transportblåsor, kommer att föras till sina destinationsorter.

**•Glykosylering i Golgikomplexet, speciellt markeringen av lysosomala proteiner före transport till lysosomen**

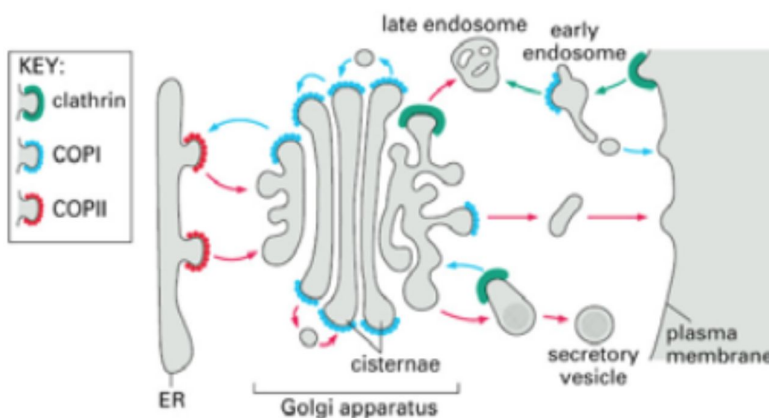
Proteiner som skall verka i lysosomen märks i cis-golgi med mannos-6-fosfat som sedan känns igen av mannos-6-fosfatreceptorn (som medierar vesikulär transport till lysosomen)

**•Reglerad och konstitutiv sekretion.**

Reglerad: (sekretoriska vesiklar) Färdigpackade vesiklar skickas ut från Golgi men väntar på externa signaler, ex hormoner eller nerver, innan de släpps ut från cellen, exempelvis insulin sekretion.

Konstitutiv: (exocytotiska vesiklar) konstans flöde från trans-golgi ut till plasmamembranet.

**•Begreppen klatrin-täckta och COP-täckta vesikler.**



Proteinfodring av vesiklarna som ska transporteras i cytoplasman görs av 3 välkarakteriserade typer av vesiklars proteintäckning:

- Klatrin*; bildar en "bur" runt vesiklarna och är energirik. Dynamin klipper av strängen för vesikeln.

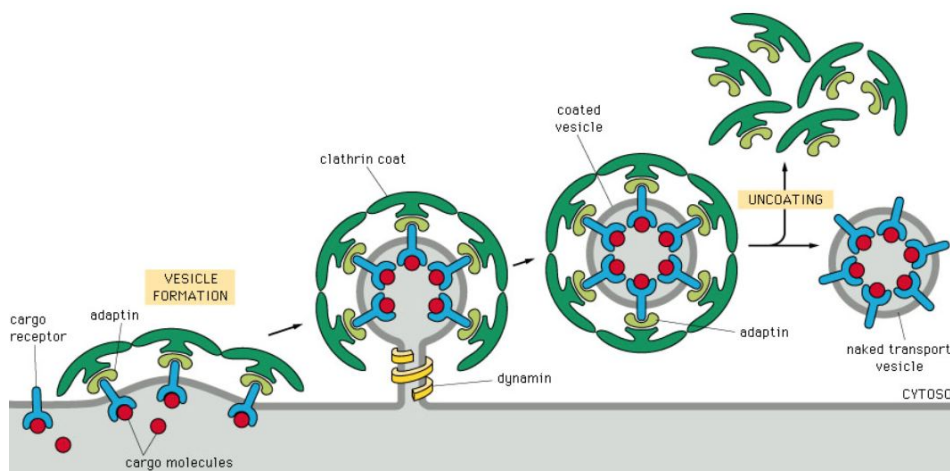
- COPI (Golgi→ER) har sju subenheter, COPII (ER →Golgi) har fyra subenheter.

Både proteiner som assisterat transporten från ER till Golgi och

proteiner som av misstag har transporterats från ER åker tillbaka i COPI-vesiklar.

**•Inkorporeringen av proteiner till klatrin-täckta vesikler för endocytos och exocytos.**

Protein som ska transporteras binder till cargoreceptorer i organellmembranet. Adaptin binder samman cargoreceptorn med klatrin, som bildar en kappa runt protein-cargoreceptor-adaptin-komplexet. Dynamin snörper av klatrinvesikeln från membranet. Innan fusion med målet tappas klatrinkappan så att innehållet kan tömmas ut.



•Den s. k. **SNARE-hypotesen gällande fusionen vesikler med andra membraner.**

Vesiklar hittar rätt via SNAREs.

Rätt kombination av vesikel (v)- och target(t)-SNARE driver fusion mellan vesikel och målmembran.

RAB-systemet ger ytterligare specificitet. Dvs.

Rätt: v-SNARE + t-SNARE & Rätt: RAB-RAB effektor = Fusion!

•**Begreppen lysosom, endocytos, endosom, fagocytos, pinocytos, transcytos, fagosom, och autofagi.**

Lysosom: Organell som bryter ned främmande kroppar eller andra organeller mha enzymer och surt pH (ca 5)

Endocytos: Upptag in till cell genom membranbundna vesiklar

Endosom: Skillnaden mellan en sen endosom och en lysosom är något flytande. De multivesikulära kropparna i den sena endosomen är borta i lysosomen. Förstadiet till lysosom, bildas genom endocytos → när endosomen har erhållit alla enzymer som lysosomen har → lysosom.

Fagocytos: Organism eller större partikel "äts upp" av en cell. ex. makrofager

Pinocytos: Endocytos för lösliga partiklar. Tas upp i vesiklar för nedbrytning. Ofta klatrinberoende.

Trancytos: Upptag på en sida cellen, transport i vesiklar genom cellen, utsläpp på andra sidan

Fagosom: Stor intracellulär membranbunden vesikel som formats vid fagocytos.

Autofagi: Återanvändningen av material från organeller. En fagofor bildas först runt målorganellen (antagligen från ER-membran). Nedbrytning av cellegna organeller genom skapandet av en autofagosom som fuserar med en lysosom eller en sen endosom

•**Organisationen av lysosomen, det låga pH:t i endosomerna och lysosomerna och fördelen med detta samt lysosomens bildning och dess funktion.**

Endosomer bildas genom endocytos → pHt sjunker och de blir "sena endosomer" (pH ca 6) → Får *hydrolaser* från Golgi → Spjälkning av endocyterad molekyl → pHt sjunker till ca 5 → Mogen lysosom.

Lysosomen är ett stängt hålrum fyllt med hydrolytiska enzymer. Dessa sköter en kontrollerad nedbrytning av makromolekyler. pH för dessa enzymer är ca 5. Det låga pHt erhålls genom ATP-drivna protonpumpar som tar in H<sup>+</sup>, och fungerar som en skyddsmekanism; Om lysosomen skulle gå sönder läcker enzymerna ut i cytosolen, men där kan de inte verka eftersom pHt är för basiskt.

•**Receptorförmedlad endocytos.**

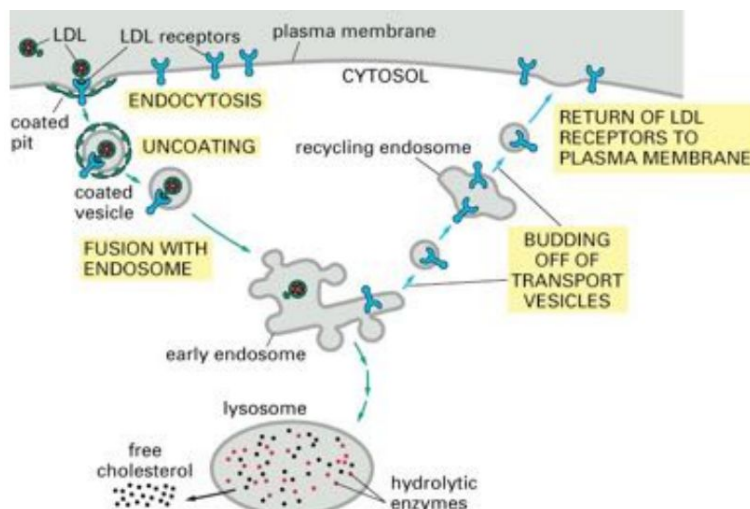


Figure 13-46. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Exempel på receptorförmedlad endocytos är LDL upptag via endocytos. LDL är en extracellulär transportör för kolesterol. Kolesterol behöver cellen för uppbyggnad av membraner.

Vid familiär hyperlipoproteinemi är denna LDL-receptorn muterad så att LDL inte kan tas upp från blodet!

### Avsnitt 3- Matsmältningsorganens anatomi & fysiologi MAKROANATOMI

#### S2:

#### •Redogöra för käkledens och tuggmuskulaturens principiella uppbyggnad och funktion

Över/ underkäke

maxilla (processus palatinus fram och os palatinum längre bak i gommen) och mandibula (caput (huvud), collum, processus condylaris).

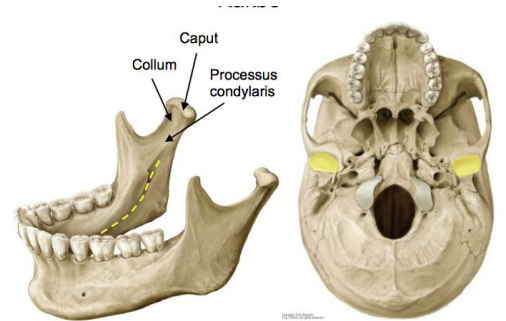
Mandibula fäster i os temporale (se gulmarkerad bild) där fossa mandibularis och tuberculum articulare finns.

Käkled:

Articulatio temporomandibularis och sitter i underkäken.

Disk: discus articularis se bild

Vid öppning glider disken plus mandibula neråt och gapar man får mycket kan den glida ur och man fastnar i det läget.



Tuggmuskulaturen (4 st)

M. Temporalis (vid tinningen som en solfjäder)

M.masseter (vid nedre käkbenet, från kinden och neråt käklinjen).

Båda stänger munnen och tuggar och gnisslar tänder.

Inuti:

M. Pterygoideus medialis och lateralis.

Lateralis fäster i discus articularis = öppnar munnen + skjuter fram hakan.

Medialis går ner mot käklinjen, stänger munnen.

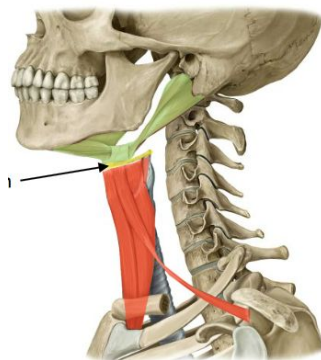
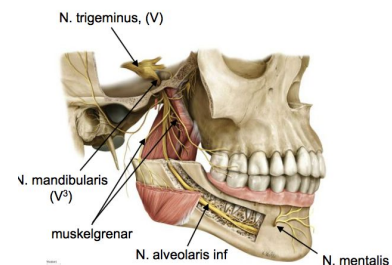
Styrs av N. Mandibularis.

Supra (grönt i nedan bild)+ infrahyoidala muskler (rött i nedan bild).

Gräns = Os hyoideum.

Stabiliserar munbotten = supra

Os hyoideum till bröstben ungefär = infrahyoidala.





•**Beskriva munhålets uppbyggnad och begränsningar (inklusive tänderna)**

Munhålet (**cavitas oris**) = Över/underkäke, gommen, tänder, käkled, tunga och spottkörtlar.

Gommen **palatum durum + palatum molle + uvula** (hårda, mjuka och gomspenen)

Tänderna (**dentis**), **incisiver 2, caniner 1, premolarer 2, molarer 3.**

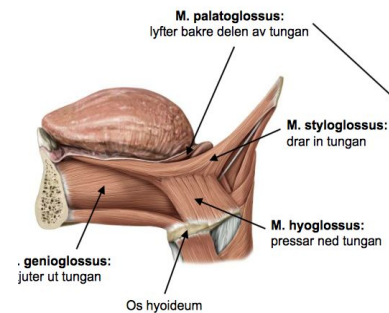
Tungan 4 olika muskler: **hyoglossus, styloglossus, genioglossus, palatoglossus.**

**Hyoglossus** sitter långt bak långt ner, pressar ner tungan.

**Styloglossus** sitter långt bak och drar in tungan.

**Palatoglossus** sitter längst bak på tungan och lyfter upp bakkdelen.

**Genioglossus** sitter längst fram och skjuter ut tungan.



Kranial nerven: **Hypoglossus (XII).**

Spottkörtlar: **Glandula parotidea** (kinden), **glandula sublingualis** (under tungan), **glandula submandibularis** (under käken). Facialis nerven (VII) går genom parotidea. Ductus parotideus.

•**Redogöra för spottkörtlarnas lokalisation, mynningsställen och principiella innervation**

Interventionen är parasymptatisk.

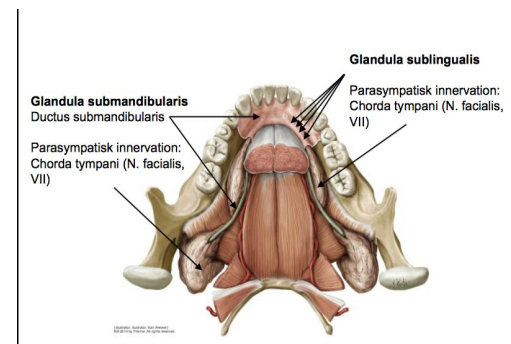
Submandibularis, sublingualis = chorda tympani N. facialis (VII).

Parotidea = Glossopharyngeus (IX).

Parotidea via ductus parotideus, löper vid masseter och mynnar mot 2:a överkäksmolaren.

Submandibularis, via ductus submandibularis, under tungan och mynnar på caruncula sublingualis.

Sublingualis, via ductus sublingualis major som mynnar på caruncula sublingualis samt många små ducti sublinguales minores som mynnar utefter plica sublingualis.



•**Redogöra för matstrupens och den övre magmunnens principiella uppbyggnad, lokalisation och innervation**

**Esophagus**

1/3 tvärstrimmig

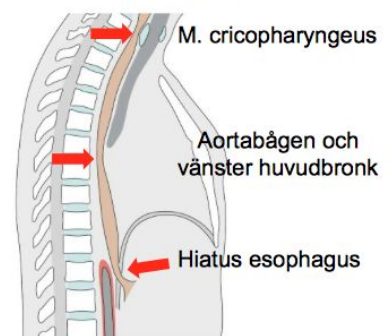
1/3 mix (delvis själva)

1/3 glatt (sköts av sig självt). Yttre longitudinellt lager + inre cirkulärt muskellager.

Trånga passager = halsen **M. Cricopharyngeus**, vid aortabågen (vänster bronk) och **Hiatus esophagus** (ner genom diafragman in i buken).

Innervation: **N. vagus (V) parasymptatisk truncus sympaticus sympatisk.**

**Trånga passager:**



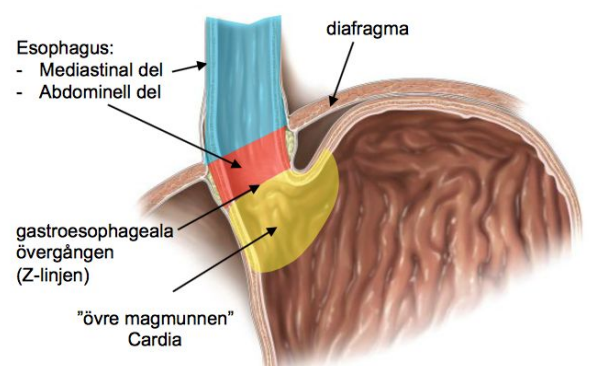
Övre magmun: **Cardia.**

Esophagus (mediastinal (innan diafragman) och abdominell del (efter diafragman)). Z-linjen (linjen mellan abdominella delen av esophagus och cardia).

•**Beskriva magsäckens delar samt principiella kärl- och nervförsörjning**

Fundus, cardia, corpus, antrum pyloricum, canalis pyloricus, pylorus (nedre magmun). Curvatura major, Curvatura minor.

Nervförsörjning Vagus (V).



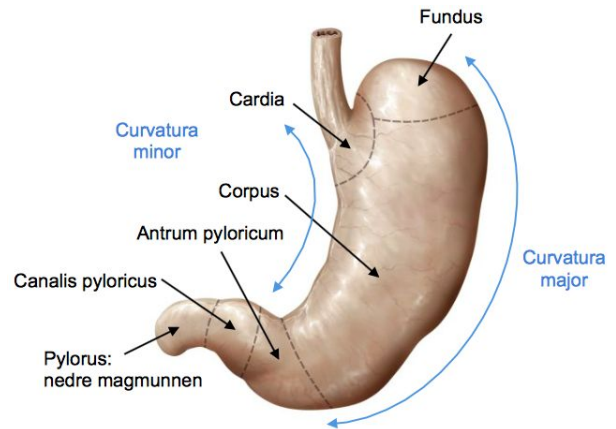
Kärl: vid övergången mellan esophagus och gaster finns anastomoser (förbindelser mellan vener som tömmer sig till v. Portae och de som töms i vv. Cavae).

Intraperitonealt organ, omringad om peritoneum.

Esophagus varicier (fel i levern med blodflöde, blödning i cardia).

Truncus coeliacus delar sig i arteria gastrica dx/sn samt arteria gastroenterialis dx/sn & arteria gastricae breves.

Ytförstorande strukturer rugae, syns väl vid tom magsäck, mindre vid full. Area gastrica, foveole gastricae.



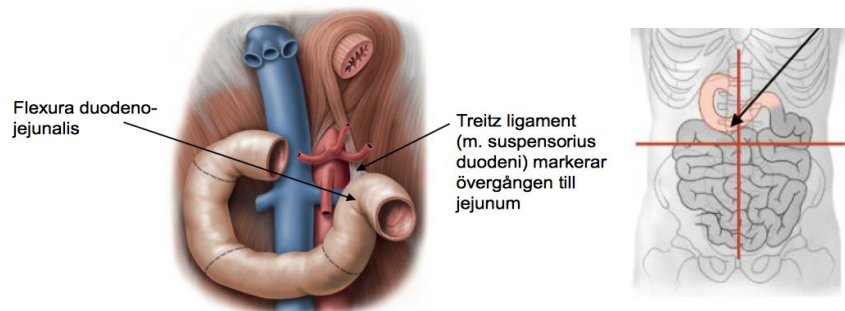
**•Redogöra för tunntarmens olika delar, deras morfologiska karaktäristika och principiella kärl- och nervförsörjning**

Duodenum, jejunum, ileum

Duodenum: Följer pylorus (nedre magmunnen)

Flexura duodenojejunalis

Treitz ligament: markerar övergången till jejunum



Jejunum: upptag av näringsämnen

Ileum: upptag av elektrolyter och vatten

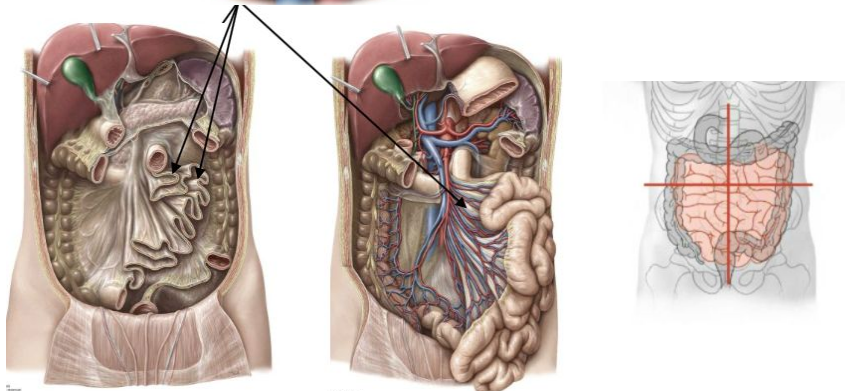
Totalt 5-7 m långa ihop (hos en död person, tarmarna relaxerar)

2-4 m långa hos en levande

Intraperitonealt förlopp

Jejunum  $\frac{2}{3}$

Ileum  $\frac{1}{3}$



Mesenterium "tarmkex" innehållande alla artärer och vener. Tarmarna fäster i mesenteriet som en blombukett.

Tunntarmen innerveras av Vagus dx och sn.

Kärlförsörjning:

Duodenum: A. gastroduodenalis (förgrening från A. hepatica communis)

Jejunum och Ileum: A. mesenterica superior

Venerna har samma namn och töms i V. porta.

NOTIS: A. mesenterica superior försörjer tunntarmen och colon fram till  $\frac{2}{3}$  av colon transversum. Se nedan bild för colon transversum

**•Redogöra för tjocktarmens olika delar, deras morfologiska karaktäristika och principiella kärl- och nervförsörjning**

Övergången Ileum → tjocktarmen  
Anslutning vid valva ileocaecalis

Mesoappendix = blindtarmsutskottet (ligger ofta snett uppåt bakom tjocktarmen)

- okänd funktion i människan
- innehåller lymfoid vävnad
- neuroendokrina celler
- Apendicit: blindtarmsinflammation
- McBurney's punkt. 1/3 av avståndet från höften till naveln. Viktigt rent kirurgiskt

Tjocktarmen:

Grovtarm = tjocktarm + blindtarm  
Flexura coli dx/sn.

- Colon ascendens
- Colon transversum
- Colon descendens
- Colon sigmoideum

Tjocktarmens makroskopiska tecken:

- Taeniae coli
- Haustrae coli
- Appendices epiploicae

Blodförsörjning:

Blod från A. mesenterica inferior och tömmer i V. mesenterica inferior som mynnar i V. porta.

Innervation

- Parasympatiskt: De sakrala spinalnerverna S2-S4
- Sympatiskt: Nn. Splanchnini lumbales

**•Beskriva leverns uppbyggnad och kärlförsörjning**

Lober:

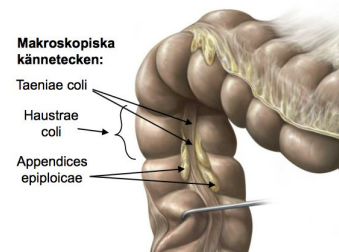
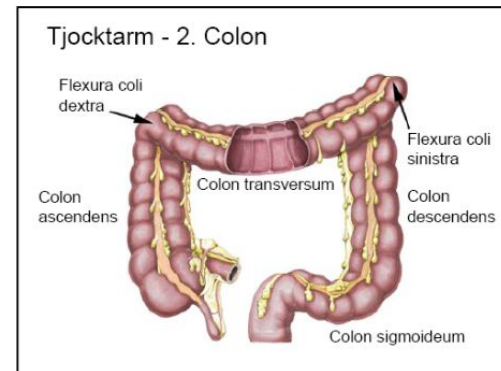
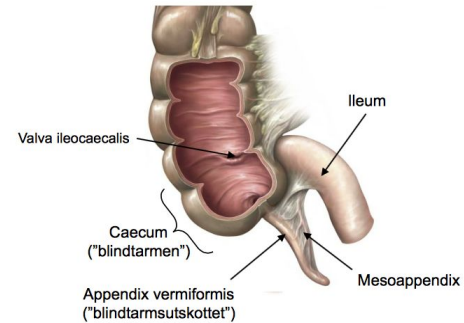
Framsidan- Lobus dx. sn.

Baksidan - Lobus caudatus och Lobus quadratus

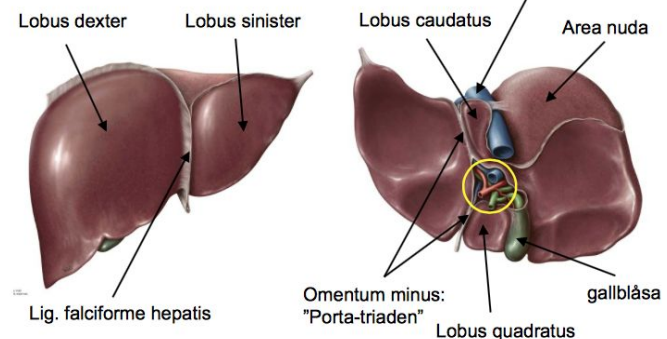
Area nuda fäster i diafragman.

**Portatriaden**

- löper inuti ligamentum hepatoduodenale
- består av V. porta, A. hepatica propria, ductus hepaticus communis.

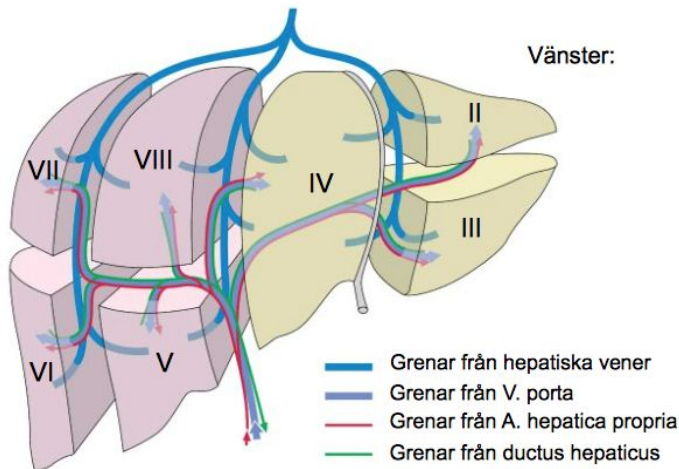


Anatomiska lober:



Höger:

Vänster:

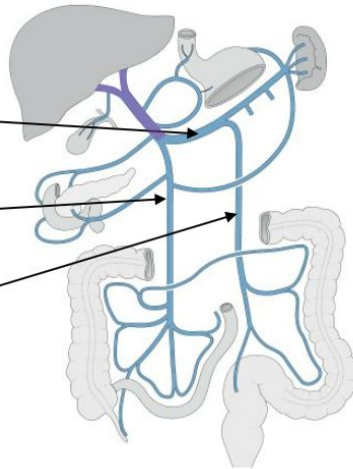


Levern består utav 4 lober och 8 segment.

Står för huvudsakligt venöst dränage av magtarmkanalen

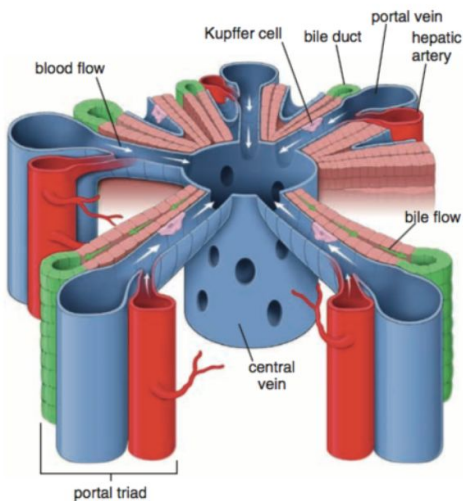
**Vena porta bildas av:**

- **V. lienalis (splenica)** transporterar nedbrytningsprodukter från mjälten
- **V. mesenterica superior** transporterar näringsämnen från tarmarna
- **V. mesenterica inferior** hos 1/3



Leverns kärlförsörjning:

Blod till levern kommer dels från A. hepatica propria och från V. porta där blodet kommer från hela magtarmkanalen. 25% kommer från artären och 75% kommer från vena porta. Detta gör att levern aldrig får helt syrerikt blod.

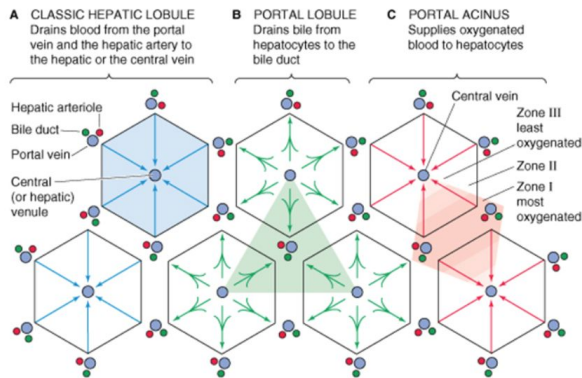


Näringsämnen, nedbrytningsprodukter kommer från magtarmkanalen till levern där det tas om hand om hepatocyterna. Näringsämnen absorberas och skadliga ämnen (läkaemdsrester, droger och gifter) förs till gallan och sedan ut ur kroppen.

•Beskriva vena portae principiella förlopp och funktionella betydelse

Vena porta bildas från olika vener, se ovan bild. A. hepatica propria och V. porta töms i centralvenen i mitten som sedan går till hjärtat för att syresättas igen.

Blodet blandas i sinusoider där hepatocyter tar upp ämnen i ett mellanrum som kallas Disse spalt som antingen ska till gallan eller lagras.



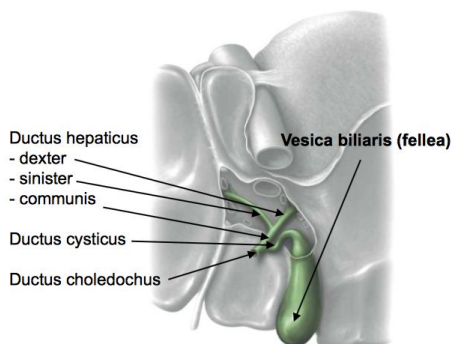
Levern är uppbyggd av hepatiska lobulus.

Klassisk lobulus (blå) - centralven i mitten som dränerar blod från sinusoiderna. En triad i varje hörn.

Portalobulus (grön) - dränerar galla från hepatocyterna ut mot kanterna där uppsamlingen sker i ductus hepaticus communis

Portalacinus (röd) - indelas i olika zoner, se bild.

•Redogöra för gallblåsans och gallgångarnas lokalisation och tömningsställe i tunntarmen, samt dessa organs principiella kärlförsörjning



Gallblåsan sitter på leverns baksida och lagrar och sekreterar galla som levern syntetiserar.

Galla från levern förs via ductus hepaticus och galla från levern förs från Ductus cysticus till den gemensamma gallgången Ductus choledochus.

Gallans funktion är att dels föra ut skadliga ämnen och att underlätta nedbrytningen av dietära fetter i tarmen.

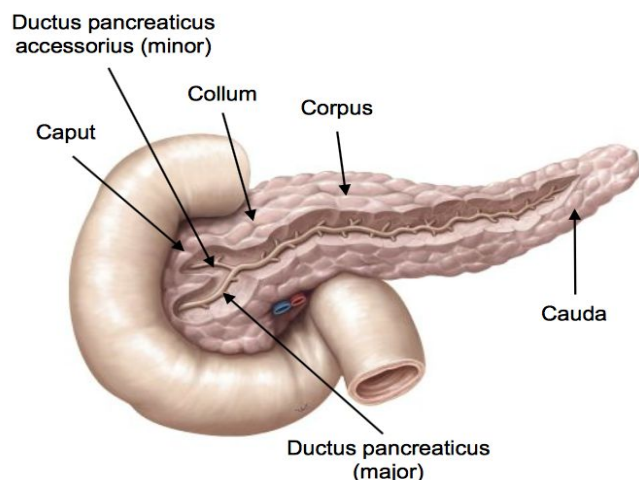
Kärlförsörjning: A. cystica som är en förgrening av A. hepatica communis

•Beskriva pankreas' uppbyggnad, lokalisation, tömningsställe i tunntarmen samt dess principiella kärlförsörjning

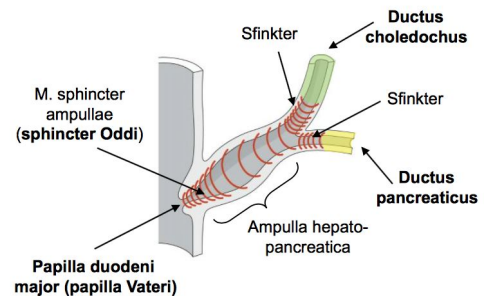
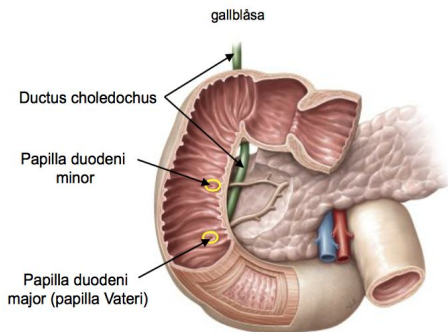
4 delar: Duodenum omsluter pankreas

- Caput (huvud)
- Collum (hals)
- Corpus (kropp)
- Cauda (svans)

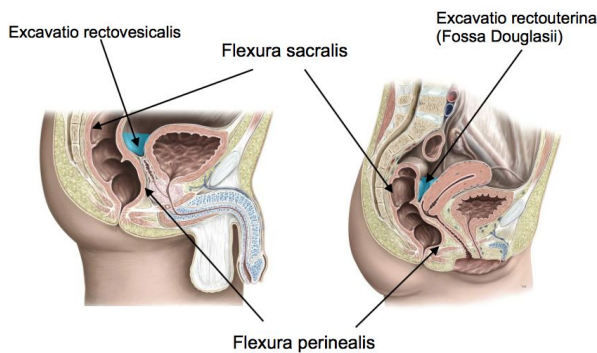
Blodförsörjning:  
A. gastroduodenalis  
A. lienalis



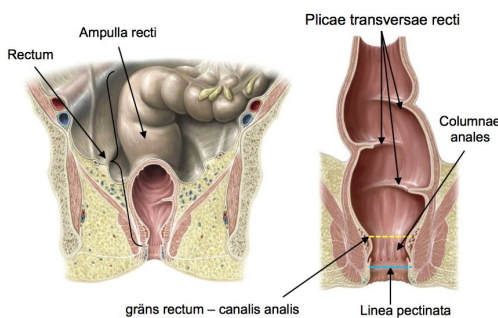
Ductus pancreaticus major och minor (alla har inte minor) mynnar ut i papilla duodeni major/minor (om man har minor) i duodenum. Ductus pankreaticus och ductus choledochus tömmer i ampulla hepatopancreatica. Vid tömning relaxerar Sfincter Oddi.



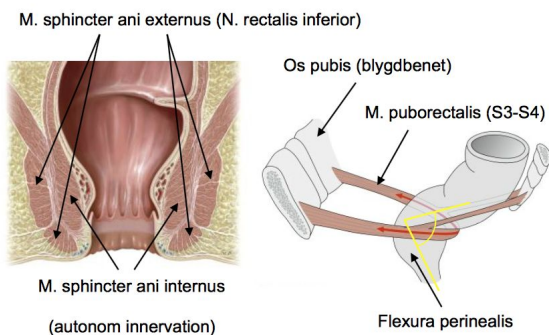
**•Redogöra för ändtarmens och analöppningens uppbyggnad, lokalisation samt principiella kärl- och nervförsörjning**



Excavatio rectovesicalis (man)  
 Excavatio rectouterina (kvinna)  
 Här kan det ansamlas var/bakterier vid infektion.  
 Kurvor i analkanalen:  
 Flexura sacralis  
 Flexura perinealis



Rectum  
 -ampulla recti  
 Canalis analis  
 Linea pectinata (avgränsar den sista tredjedelen från de två övre)  
 Ovan indelning används vid sortering av hemorrojder.



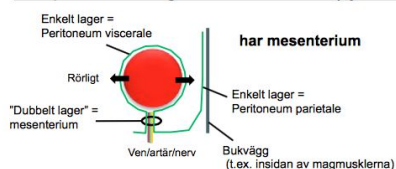
Muskler:  
 M. sphincter ani externus (släpper viljemässigt)  
 M. sphincter ani internus (ger känslan av att man måste gå på toa)

M. puborectalis:  
 Som en slinga från blygdbenet och runt rectum vid flexura perinealis. Upprätthåller avföringsinkontinens. När man slappnar av ökar vinkeln (i gult) och det blir enklare för avföringen att passera. För att få ännu bättre vinkel kan man använda en bajspall, hehe

## S1:

### •Principiell uppbyggnad och organisation av peritoneum (bukhinnan) och dess viktigare delar

#### Intraperitonealt organ: t.ex. tunntarm (ej duodenum)



#### Retroperitonealt organ: t.ex. njure



Bukhinnan klär bukhålan.

Består av ett lager mesotel och ett tunt lager bindväv. Stöd för organen i bukhålan och leder blodkärl och nerver.

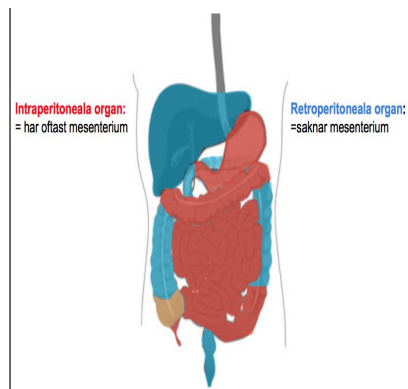
2 lager:

- parietalt yttre lager (klär bukväggens insida)

- visceralt lager (omger visceral organ)

Mellan dessa lager finns peritoneal vätska.

Dubbelt lager med peritoneum bildar mesenterium. Se ex. bild på tunntarm högre upp.



### •Meckels divertikel

Under embryoutvecklingen sitter navelsträngen ihop med tunntarmen via gulegången. Dessa ska frigöras från varandra. Sitter de fortfarande ihop när barnet föds → Meckels divertikel. Tillståndet är alltså medfött och kan orsaka bekymmer med inflammation, blödningar (celler i divertikeln liknar celler från magsäcken → saltsyra sekretion → magsår) och tarmvred (tarmen snurrar in sig i kopplingen mellan navelsträngen och tarmen).

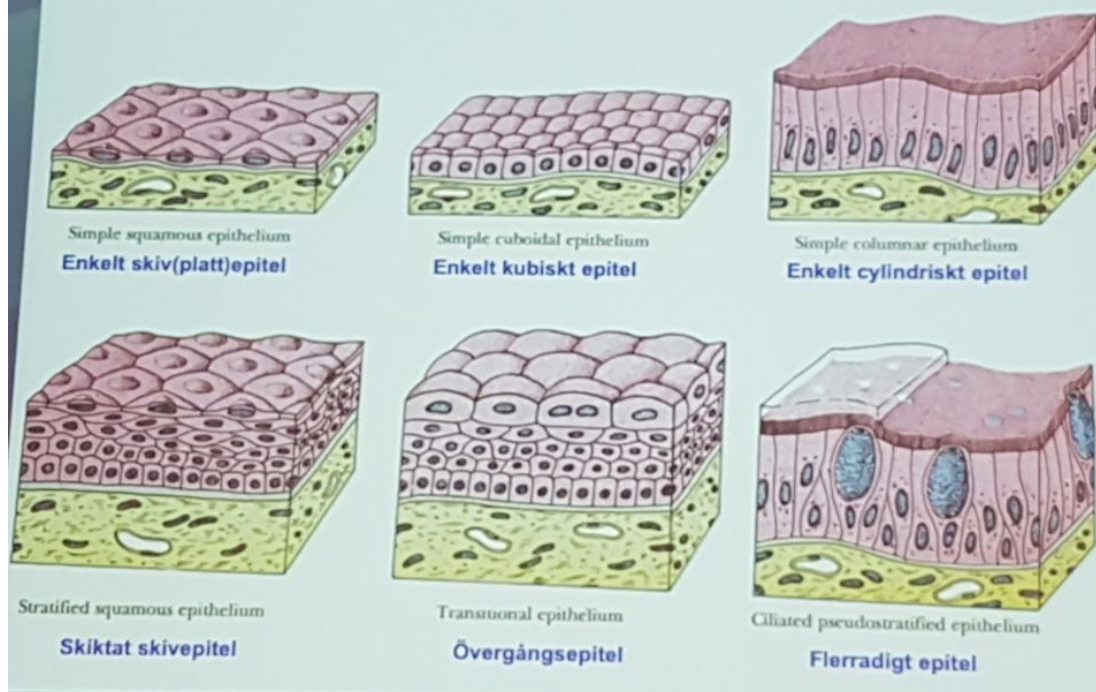
## GENERELL MIKROANATOMI SAMT MATSMÄLTNINGSORGANENS MIKROANATOMI

( <https://pingpong.ki.se/courseld/5729/node.do?id=19081154> )

## S2:

•Beskriva indelningen av ytepitel (enkelt platt, kubiskt, cylindriskt; flerradigt; förhornat och oförhornat skiktat skivepitel och övergångsepitel) samt redogöra för deras respektive utseende och förekomst

# Ytepiteltyper



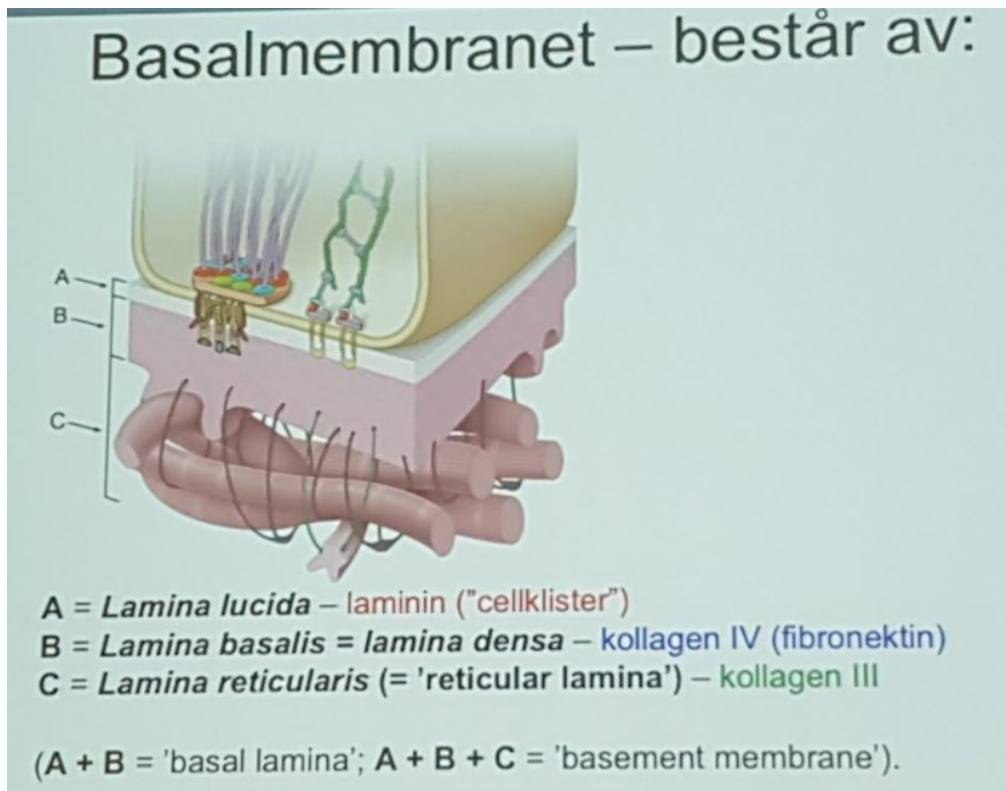
Enkelt skiv(platt)epitel	Enkelt kubiskt epitel	Enkelt cylindriskt epitel	Skiktat skivepitel (oförhornat)	Skiktat skivepitel (förhornat)	Övergångsepitel	Flerradigt epitel
<p><i>Njure (Bowman's kapsel), Exokrina körtlar (små utförsgångar) och Endotel (blodkärll/ymfkörtlar)</i></p> <p>Månghörniga "skivformade" celler med runda, centralt lokaliserade kärnor. Tydliga cellgränser. Rikligt med cytoplasma. Cellerna ser ut att hänga ihop med varandra.</p>	<p><i>Thyroidea Njure (tubuli) Ovariet (groddepitel)</i></p> <p>Ett lager av kubiska celler som vilar på ett inte synligt basalmembran. Höjden av en cell är nästan samma som dess bredd. Tätt packade celler. Sfäriska kärnor i mitten av cellerna. Cellkärnorna i de olika cellerna är varandra än i skivepitel.</p>	<p><i>GI-kanalen (cardia → anus) och exokrina körtlar (stora utförsgångar)</i></p> <p>Endast ett lager celler, därför enkelt epitel. Cellerna är långsträckta och ser cylindriska ut. Kärnorna är mörka, ovala och basalt belägna. Rikligt med cytoplasma apikalt.</p>	<p><i>Munhålan, esofagus och vagina</i></p> <p>Epitelet är uppbyggt av flera lager celler. Tjockt. Annorlunda basalt jämfört med högre upp; apikalt ljusare celler med mer cytoplasma. Basalt polygonala, apikalt tillplattade. Ser ut som skivepitel. Det finns cellkärnor i alla lager.</p>	<p><i>Hud</i></p> <p>Det förhornade lagret är keratin som verkar extra skyddande. Finns i huden (epidermis) och är tjockast i handflator och fotsulor. Epitelet är uppbyggt av flera lager celler. Det ser ut som skivepitel. Basalt runda kärnor. Apikalt tillplattade celler med mörka kärnor. Tjockt hornlager med döda celler och ursparningar (hålrum) där kärnor fanns. De övre lagren ser "fransiga" ut.</p>	<p><i>Urinvägarna &amp; i urinblåsan (obs! Endast här!)</i></p> <p>Epitel i flera skikt. Förtjocknad yta (krusta = skorpa). De apikala cellerna kallas parapluceller och är större, har rundad yta och kan sträcka sig över flera underliggande celler.</p>	<p><i>Luftvägarna</i></p> <p>I trachea ses ett respirationsvägsepitel med tydliga kinocilier samt bägarceller med delvis utlöst innehåll. Epitelet är 3-radigt. Basalt ses en rad celler med rätt små kärnor, i mellersta skiktet ses något större, runda kärnor, och överst finns ett lager med större, ovala kärnor.</p> <p>-3-5 radigt -Alla celler har kontakt med basalmembranet!</p>



•Redogöra för utseende, funktion, uppbyggnad och förekomst av olika specialiserade ytstrukturer (mikrovilli, stereocilier, kinocilier/flageller och krusta) hos ytepitelceller

Mikrovilli	Stereocilier	Kinocilier/flageller	Krusta
<u>Uppbyggnad:</u> Aktinfilament  <u>Funktion:</u> Aborption → cytoplasma utskott  <u>Lokalisation:</u> Tunntarmen	<u>Uppbyggnad:</u> Mikrovilli  <u>Funktion:</u> Långa orörliga utskott  <u>Lokalisation:</u> Innerörat	<u>Uppbyggnad:</u> Mikrovilli  <u>Funktion:</u> Rörliga, borstar bort ex. smuts ur luftvägarna eller hjälper spermien att röra sig  <u>Lokalisation:</u> Luftvägarna Spermens svans	<u>Uppbyggnad:</u> Mikrofilament  <u>Funktion:</u> Krusta finns i övergångsepitel och skyddar extra mot kemisk irritation.

•Beskriva basalmembranets uppbyggnad, innehåll och funktion



Basalmembranets funktion är bl a att sammanbinda epitel och bindväv och vara en fästplats för epitelceller.

•Beskriva skillnader mellan endokrina och exokrina körtlar

Endokrina	Exokrina
En endokrin körtel <i>insöndrar</i> hormoner till blodet utan specifika ledningsrör.	En exokrin körtel <i>utsöndrar</i> protein och slem ut ur kroppen eller till matsmältningskanalen,

Ex) Endokrina pankreas som producerar och insöndrar insulin, glukagon, somatostatin och pankreatisk polypeptid.	antingen direkt eller via utförsångar/kanaler. Kanalerne kan påverka koncentration, substansinnehåll och hastighet av utsöndringen. Ex) Exokrina pankreas som utsöndrar bukspott (enzym och HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ).
---	--

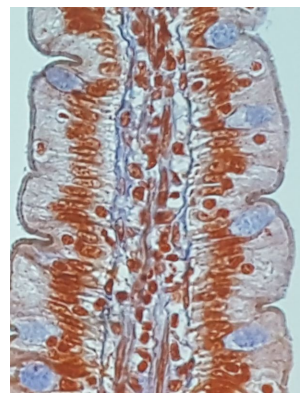
•Beskriva olika sekretionsmekanismer (merokrin, apokrin, holokrin, cytokrin, cytogetn sekretion)

•Redogöra för skillnader mellan proteinsyntetiserande (= serösa) och glykoproteinsyntetiserande (= mukösa) körtelceller

Serösa (proteinsyntetiserande)	Mukösa (glykoproteinsyntetiserande)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Vattnigt &amp; klart sekret</li> <li>2) Sekretoriskt granula</li> <li>3) ex. Amylas</li> <li>4) God färgbarhet (Basofil, HE)</li> <li>5) Cellkärnan är lättförskjutna, rätt så runda</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Segt &amp; slemmigt sekret</li> <li>2) Stora vakuoler</li> <li>3) Basalt förskjutna cellkärnor</li> <li>4) Platta cellkärnor</li> <li>5) Ljust färgade med HTX-eosin, dålig färgbarhet (HE) dock PAS+</li> </ol>

	Seriöst	Muköst	Annat
Gl. Parotis	100%	-	Fett
Gl. Submandibularis	80%	20%	-
Gl. Sublingualis	50%	50%	-

•Redogöra för bägarcellernas förekomst och utseende



Bägarceller producerar mucinogen → polysackarider dvs. mucin/slem. Utan dessa i colon (ökar i kvantitet ju längre ner i colon) skulle födan fastna, ser till att de blir glatt.

Bägarceller är encelliga exokrina körtlar som sekreterar mucin (muköst sekret som smörjmedel åt närliggande epitelceller). Finns i luftvägarna och i tarmslemhinnan (fler och fler ju längre ner). De har fått sitt namn efter sin form, med kärnan basalt och full med sekret apikalt.

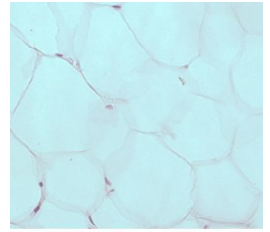
## Fettvävnad

### •Klargöra utseendemässiga skillnader mellan vita (unilokulärt fett) och bruna (multilokulärt fett) fettceller (S1-S2)

Fettvävnad:

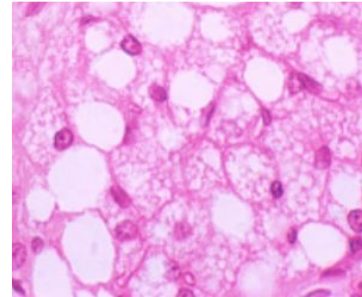
-Vit fettcell (fettet ligger unilokulärt) en stor fett dropp på ett ställe. Cellkärnan ute i kanten på cellen.

-Brun fettcell (fettet ligger multilokulärt) på många olika ställen i cellen. Cellkärnan ligger mer centralt i cellen och cellerna har fler än en lipiddroppe.



### •Klargöra varför bruna fettceller är bruna och redogöra för andra karakteristika hos dessa celler (S2)

Innehåller mitokondrier och järninnehållande enzymer som ger cellen dess brunaktiga färg. Finns även fler blodkärl i den bruna fettväven. Har även centralt belägen kärna.



### •Betydelsen av brun fettvävnad hos nyfödda (S1)

Nyfödda är väldigt känsliga mot temperaturförändringar. Den bruna fettväven hjälper till att hålla temperaturen på en lagom nivå.

### •Var brun fettvävnad finns hos vuxna individer (S1)

Hos vuxna finns brun fettväv framförallt i mediastinum (utrymmet mellan lungorna) och i nacken.

### •Principen med värmeproduktion i brun fettvävnad och funktionen hos "uncoupling" protein (UCP) (S1)

All energi i denna cell går till värme då **uncoupling protein** frikopplar elektrontransportkedjan som annars vill bilda ATP.

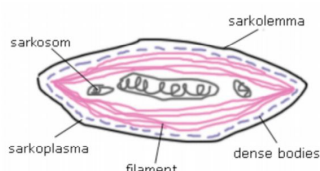
## Glatt muskelvävnad

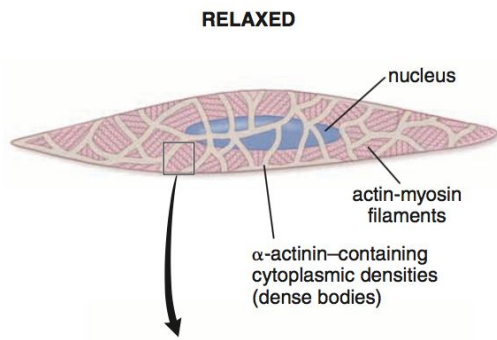
### •Beskriva och redogöra för glatta muskelcellens byggnad och funktion (dense bodies, desmin, vimentin, I-aktinin, aktin- och myosinfilament) (S2)

De glatta muskelcellerna är smala och och långsträcka och bildar tillsammans ett förband som löper i olika riktningar (vågformad struktur).

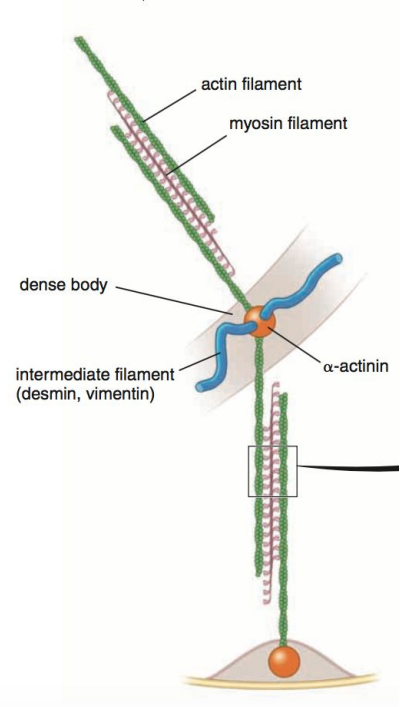
Cellkärnorna är ovala och och centralt belägna i cellen med en kärna per cell. Se nedan bilder för bättre förståelse.

Dense bodies	Desmin	Vimentin	Aktinin	Aktin	Myosinfilament
"attachment site" för tunna filament och intermediärfilament. Ses ofta som i nedan bild utmed cellen.	Protein som sitter på desminfilamenten i sarkoplasman i muskelcellen.	Vimentin är del av vimentinfilamenten som bygger upp cytoskelettet i muskelcellen tillsammans med desminfilamenten.	Ett protein på en densebody som hjälper till att ankra filamenten till sarcolemman på den glatta muskelcellen.	Bygger upp aktinfilament.	Myosinfilamenten håller ihop aktinfilamenten i cellen.





Det avgränsade området och pilen som pekar neråt syftar till bilden här till höger. Området innehåller och ser ut som till höger vid förstoring.



### Kärl

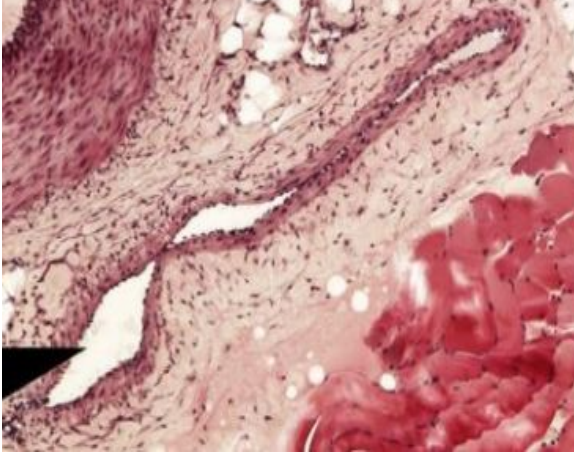

• Identifiera kärl mikroskopiskt samt i mikroskop kunna skilja på artär och ven (S1)

Kärlväggarna består av 3 lager:

*Tunica Media*: Endotel, basalmembran och lucker bindvävnad

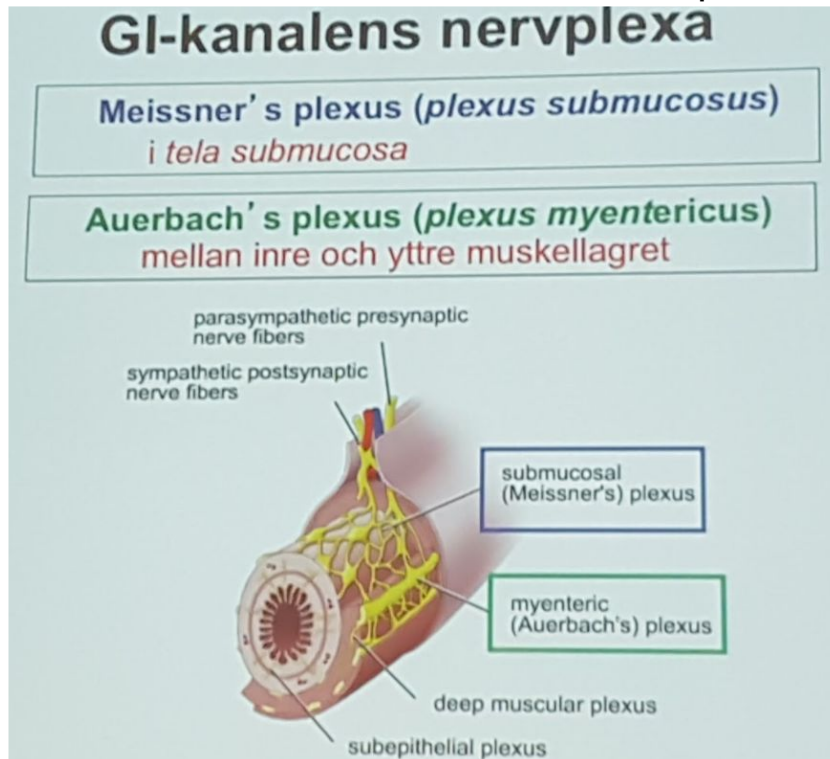
*Tunica Intima*: Glatta muskelceller

*Tunica Adventitia*: Bindväv med elastiska fibrer, nervtrådar och kärl (vaso vasorum)

VEN	ARTÄR
Ihopfallen form Adventitia > Media	Rund form Tjock Intima & Media
	

### Nerver

- Beskriva lokalisation och utseende för Auerbachs respektive Meissners nervplexa (S1-S2)



### Matsmältningsorgan

- Beskriva digestionsorganens mikroskopiska struktur (munhåla, tänder, spottkörtlar, pharynx, oesophagus, magsäck, tunntarm, tjocktarm, lever, gallblåsa och gallgångar, pankreas) (S2).

• Identifiera i histologiska preparat: Tänder (emalj, dentin, pulpa, ameloblaster, odontoblaster), tunga (von Ebners körtlar, olika tungpapiller; papilla circumvallatae, foliatae, filiforme och fungiforme), esofagus (olika vägglager), ventrikel (cardia, fundus- corpus, pylorus, vägglager, rugae, foveolae, körtlar, huvudceller, parietalceller, Auerbachs nervplexus); tunntarm (vägglager, plica circularis, villi, Lieberkühns körtlar, Paneths celler, bägarceller, nervplexa, Peyers plaque); tjocktarm (vägglager, taeniae, haustrae, Lieberkühns körtlar, nervplexa, appendix, analkanalen); gallblåsa; lever (lobuli, portazoner: artär, ven, gallgång, lymfkärl; centralven, sinusoider, hepatocyter, Kupfferceller, endotelceller); pankreas (Langerhans öar, centroacinära celler) (S1).

<https://drive.google.com/drive/folders/0B6vT3ZOsq-1LaXA3cWNabTdrSWM>

### MATSPJÄLKNINGSKANALENS SEKRETION, DIGESTION, ABSORPTION

- Redogöra för de olika spottkörtlarnas sekretion (saliv) med avseende på sammansättning och funktion (S1, S2).

	Seriöst	Muköst	Annat
Gl. Parotis	100%	-	Fett
Gl. Submandibularis	80%	20%	-
Gl. Sublingualis	50%	50%	-

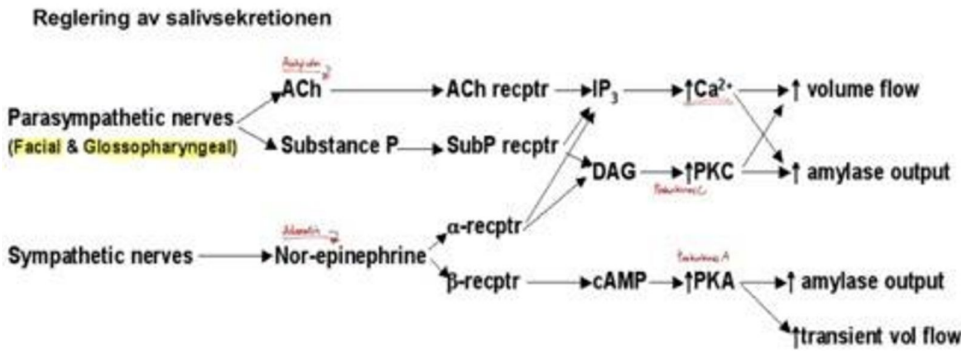
På tungan finns även två sorters körtlar:

- 1) Von Ebners - Serösa (protein, mörkare) *Finns i Papillae circumvallate*. Producerar  $\alpha$ -amylas och tunglipas.
- 2) Webers - Mukösa (kolhydrater, ljusare).

Dessa har i funktion att skölja bort mat + registrera smaker.

Salivet är till för fuktning (underlätta talet, rengöring osv), buffring (mha. Beståndsdelarna är enzymer, vatten, proteiner och joner ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{I}^-$ ), immunförsvar och påbörja nedbrytningen av kolhydrater via  $\alpha$ -amylas.

**•Redogöra för reglering av salivsekretionen (S2, S3).**



Innervering (från medulla oblongata):  
 Autonoma nervsystemet parasympatiskt genom kranialnerverna VII (N. facialis) och IX (N. glossopharyngeus) → ökad mängd vattnigt sekret ( $\text{HCO}_3^-$ ).  
 Autonoma nervsystemet sympatiskt → ökad mängd muköst sekret från GI. Submandibularis.

Ökad aktivering av parasympatikus leder till större mängder vattnig saliv

Ökning av sympatikusaktiviteten leder till ökad mängd mucinrik saliv

**•Redogöra för salivens sammansättning ställd i relation till tandstatus, smak och kolhydratmetabolism (S3).**

**Tandstatus:** Vid för surt pH i munnen får man hål i emaljen.  $\text{HCO}_3^-$  i den serösa saliven buffrar pH i munnen så att det hålls stabilt.

**Smak:** Den serösa saliven är ett lösningsmedel för smakämnen, utan den känner vi inte smak lika bra.

**Kolhydratmetabolism:**  $\alpha$ -amylaset i den serösa saliven bryter ned kolhydrater. Ökad mängd serös saliv → Ökad kolhydratnedbrytning.

Protein	Kolhydrater	Lipider
x	$\alpha$ -amylas	tung-lipas

**•Beskriva magslemhinnans uppbyggnad med olika celltyper och deras respektive sekretproduktion (S2).**

Främst 4 st celler:

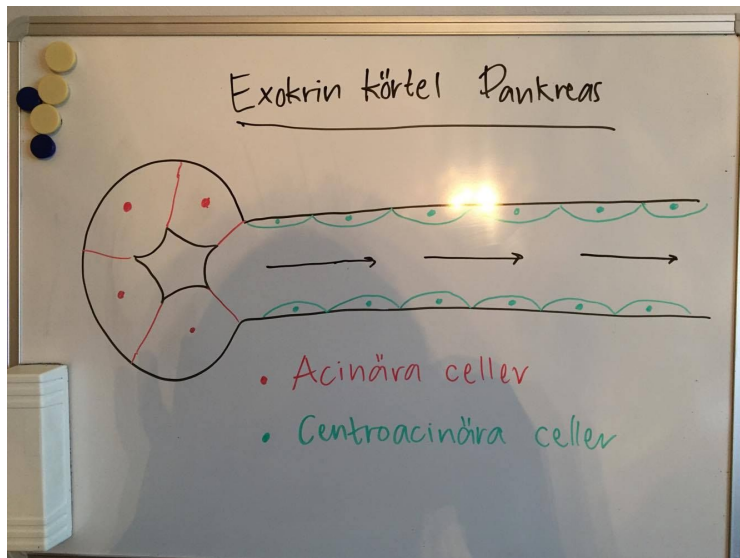
Ytepitelceller	Parietalceller	Huvudceller	Enteroendokrina celler (G celler)
Mucin & $\text{HCO}_3^-$	HCl & Intrinsic factor	Pepsinogen → pepsin & Gastrisk lipas	Gastrin
Skyddande hinna där pH hålls runt 7	Finns främst i fundus & corpus: bakteriellt skydd, instrinsic factor (vitamin B12 - viktig	Pepsinogen → pepsin via HCl (denaturering) är viktig för proteindigestionen.	Stimulerar utsöndring av HCl



utförsgången → NaHCO<sub>3</sub> frisätts.

Två typer av sekretion:

1. stor volym tunnflytande vätska, mycket H<sub>2</sub>O och NaHCO<sub>3</sub>
2. Viskös med mycket mucin och enzymer



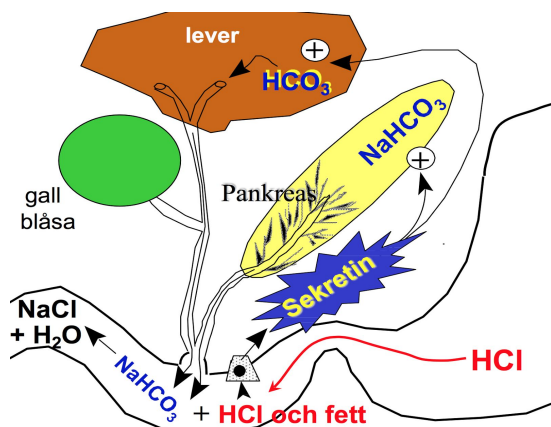
•Redogöra för reglermekanismer för pankreas sekretion vid fasta och efter måltid (S2, S3)

Vid fasta: Vilosekretionen är ca 2% av den totala sekretionen och enzymsekretion ca 10% av den maximala.

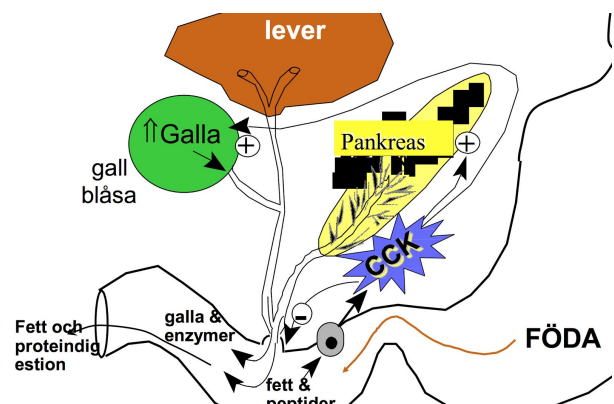
Efter måltid (under):

Cephala fasen ca 25% av tot.	Gastriska fasen ca 15% av tot.	Intestinala fasen ca 60% av tot.
Stimuleras av syn, lukt, smak, beröring och tuggning → N.Vagus N. Vagus stimulerar acinära celler och centroacinära celler	Initieras genom uttöjning av magsäcken: 1. Vagovagal reflex 2. Peptider som påverkar G-celler (i antrum och duodenum) som utsöndrar gastrin. Gastrin stimulerar de acinära cellerna.	1. Surt maginnehåll (HCl) stimulerar S-cellerna som frisätter sekretin → centroacinära celler stimuleras. 2. Fett och peptider stimulerar I-cellerna som frisätter CCK. CCK stimulerar både acinära och centroacinära cellerna. CCK påverkar både pankreas och gallblåsan.

**Sekretin:**

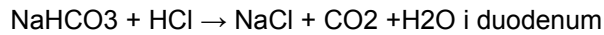


**CCK:**

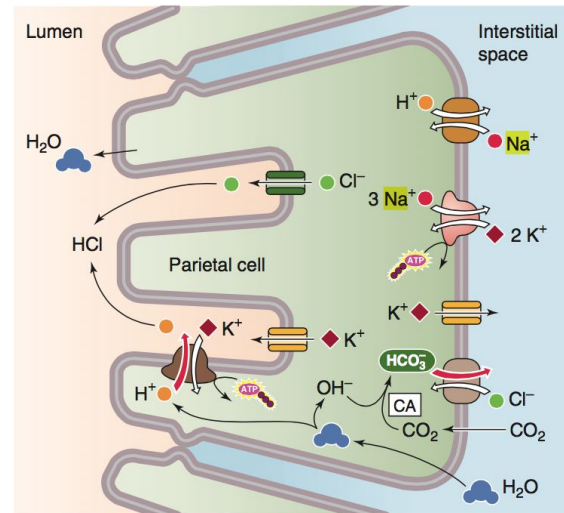




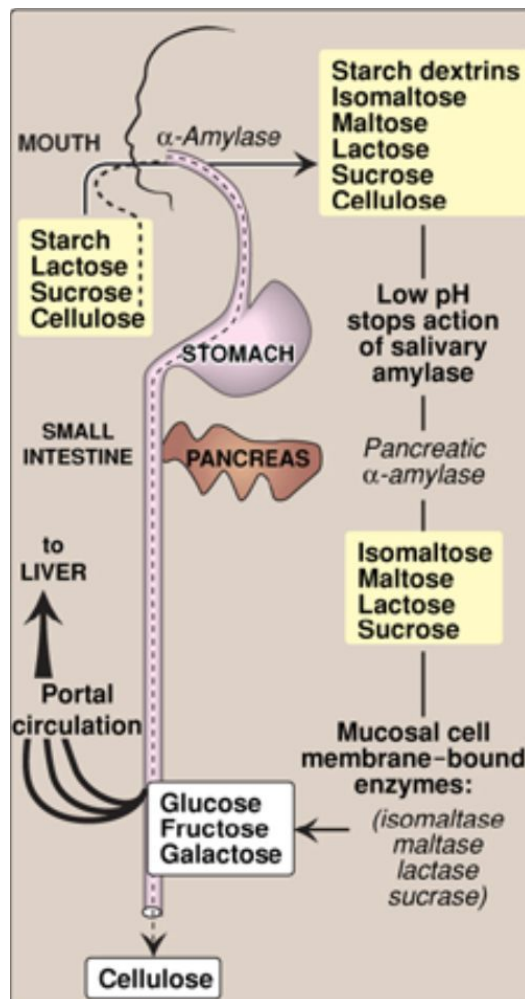
• Redogöra för omsättning av vatten, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> och andra elektrolyter i tarmen inklusive de membranmekanismer som deltar (S1, S2, S3).



	Tunntarm	Tjocktarm
Aktiv Na <sup>+</sup> absorption	ja	nej
Cl <sup>-</sup>		
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>		
Absorption av nutrierter	ja	nej
Upptag av H <sub>2</sub> O	ja	ja
K <sup>+</sup>		



• Redogöra för digestion av kolhydrater och de enzymer som deltar i nedbrytning av dessa makronutrierter (S2) samt mekanismer och specifika proteiner involverade i absorptionen av olika kolhydrater (S2).



Kolhydrater bryts främst ned i munnen och i tarmarna. Slutprodukterna är glukos, fruktos och galaktos som kan absorberas av tarmarna.

Vi äter kolhydrater i olika former som stärkelse, laktos, sukros och cellulosa. Dessa börjar brytas ned i munnen mha **alfa amylas** (salivamylas) som bryter ner stärkelsen till dextriner, vi får isomaltos, maltos, maltotrios, laktos, sukros och cellulosa.

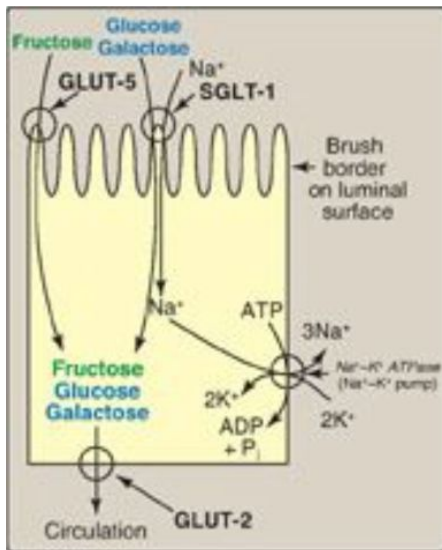
Lågt pH i magsäcken gör att salivamylaset inaktiveras och för en stund avstannar nedbrytningen av kolhydrater.

Pankreas utsöndrar HCO<sub>3</sub> vilket neutraliserar innehållet så att **pankreas alfa amylas** kan fortsätta bryta ned kolhydraterna som nu är i form av oligosackarider och även disackarider.

Det sista sker i övre delen av jejunum där enzymer som isomaltas, maltas, laktas och suktras (brushborder transmembrana enzymer) klyver disackariderna och oligosackariderna till främst glukos, galaktos och fruktos.

Kan man inte bryta ned laktos (avsaknad av laktas) leder det till att bakterier i kolon börja konsumera laktosen och bildar gaser → dålig i magen.

Absorption av glukos, fruktos och galaktos i tarmen.



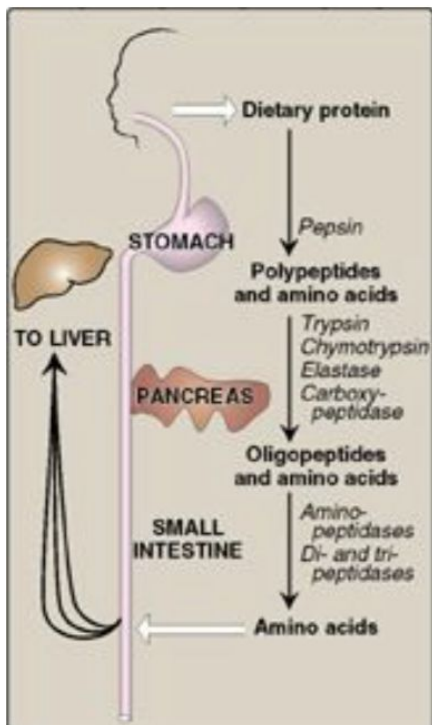
Glukos och galaktos absorberas av tarmen mha SGLT-1 (sodium dependent glucose cotransporter). Processen är beroende av ett ständigt upptag av Na<sup>+</sup> (se bild, en symport,) och är energiberoende då Na<sup>+</sup> koncentrationen måste upprätthållas via en Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump. (Notera att Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pumpen ska målas mot basalmembranet) *Sekundär aktiv transport.*

Fruktos absorberas genom GLUT-5, en transportör oberoende av energi och Na<sup>+</sup>. *Underlättad diffusion*

Alla monosackarider transporteras sedan ut till cirkulationen med GLUT-2.

Beroende på var i kroppen glukosen från cirkulationen sedan ska absorberas används olika glukotransportörer.

- Redogöra för digestion av proteiner samt de enzymer och andra mekanismer som deltar i nedbrytning av dessa makronutrienten (S2) samt mekanismer för absorption av nedbrytningsprodukterna (S2).



Dietära proteiner börjar brytas ned i magen av **pepsinogen** (del av magsaften) och av HCl som denaturear proteinerna och gör dem mer lättillgängliga för **proteaser**. **Pepsinogenet** utsöndras från huvudcellerna och aktiveras till pepsin genom antingen HCl eller av andra pepsinmolekyler som redan aktiverats. Pepsin bryter ner proteiner som släpper polypeptider och en del aminosyror.

I tarmen klyvs polypeptiderna till oligopeptider och aminosyror av **pankreas proteaser** som innehåller både **endopeptidaser** (klyver inne i kedjan) och **exopeptidaser** (klyver på ändarna).

Trypsinogen aktiveras av enteropeptidaser till trypsin vilket vidare autoaktiverar sig själv (trypsinogen). Den är även ansvarig för följande zymogener: *Kymotrypsinogen, Proelastase och karboxypeptidas*.

Dessa peptidaser har olika specificitet för olika R grupper på aminosyrorna. Se nedan lärandemål. Enzymerna utsöndras som inaktiva zymogener som måste aktiveras likt pepsin. Utsöndringen av dessa pankreatiska zymogener regleras av CCK.

**Amino-peptidase** (en typ av **exopeptidas**), i tarmen, klyver N-terminalen på oligosackarider för att göra ännu mindre peptider och fria aminosyror.

Absorption av små peptider och fria aminosyror:

Fria aminosyror tas upp av enterocyterna via en Natrium beroende sekundär aktiv transport, se bild. Oligopeptider bryts ned med brushborder peptidaser till fria aminosyror innan de tas in till cellen.

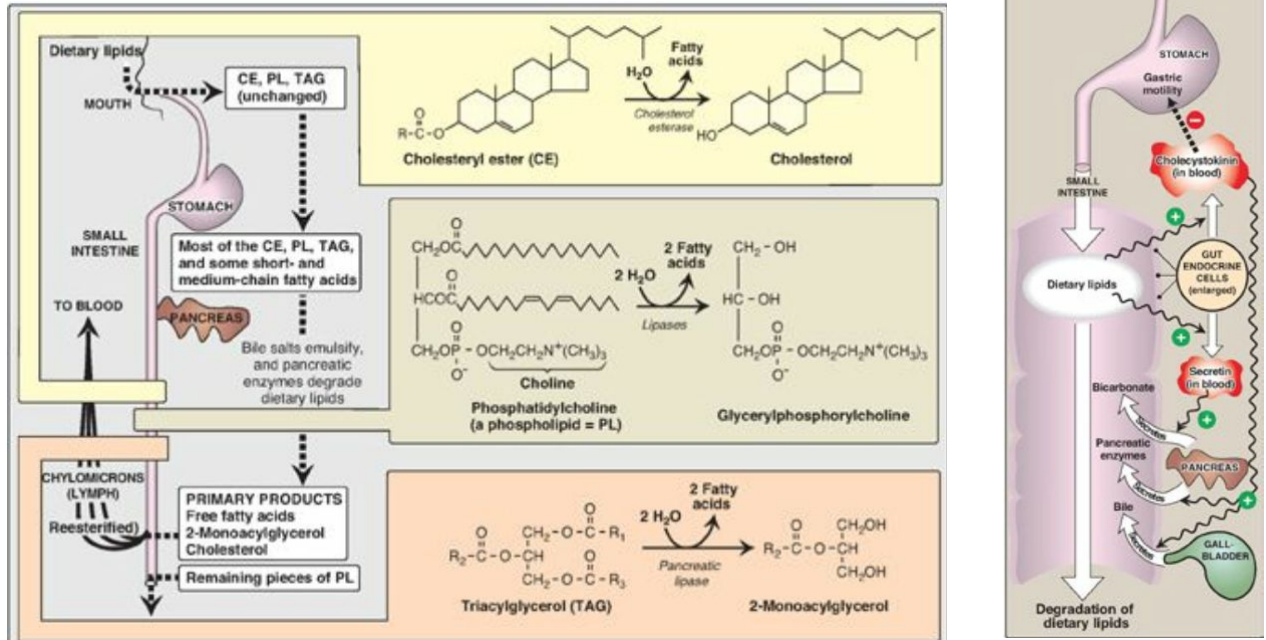
Di och tripeptiderna kan även tas upp genom  $H^+$  transport system. Peptiderna blir sedan hydrolyserade i cytosolen mha tripeptidas/dipeptidas till aminosyror.

Nedan bild är en tydligare bild på hur di och tripeptiderna tas in i cellen.

Aminosyrorna tas sedan ut genom cellen via olika natrium beroende aminosyra transportörer.

• **Redogöra för digestion och absorption av lipider i magtarmkanalen samt leverns och**

## gallblåsans funktion och roll i dessa processer (S2, S3).



Digestionen av lipider börjar i magen men med tunglipas från körtlar bak på tungan.

TAGsen är den typ av fett som bryts ned mha. tunglipas och fortsätter även brytas ned av gastriskt lipas från magsäcken.

Lipiderna emulgeras i duodenum så att ytan på lipiddropparna ökar så att enzymerna kan jobba mer effektivt. Emugleringen genomförs med hjälp av galla och genom peristaltiken som blandar innehållet. Gallan frisätts till duodenum för att interagera med lipiderna så att de stabiliseras och inte klumpar ihop sig.

**TAG:** TAG molekyler kan inte tas upp av tarmen. Därför bryts de ner mha pankreatiskt lipas som bryter ner TAG till 2 fria fettsyror och en 2-monoacylglycerol. Colipase binder lipaset till lipid droppen.

**Kolesterylestrar:** Cholesteryl ester hydrolas som bildar kolesterol + en fri fettsyra. I närvaro av gallsalt fungerar detta enzym optimalt.

**Fosfolipider:** Fosfolipas A2 bryter en fri fettsyra från fosfolipiden → lysofosfolipid. Ex. fosfatidylkolin → lysofosfatidylkolin. Den fettsyra som är kvar kan i sin tur sedan spjälkas av mha lysofosfolipas och då bilda glycerylfosforyl eller då som i kolin fallet, glycerylfosforylkolin.

Dessa enzym och galla utsöndras från pankreas resp. gallblåsan vid närvaro av CCK som utsöndras i närvaro av fett. CCK påverkar de exokrina cellerna i pankreas (acinära och centroacinära) och får gallblåsan att kontrahera och Sfincter Oddi att relaxera så att gallan kan utsöndras.

Absorption:

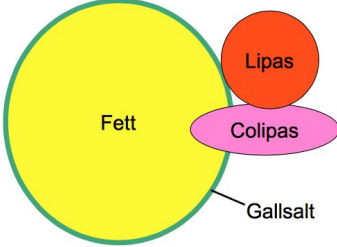
Fria fettsyror, 2-monoacylglycerol, och fritt kolesterol är slutprodukterna i nedbrytning av fett. Dessa plus gallsalt och fettlösliga vit A, D, E, K bildar miceller med de hydrofila grupperna utåt och hydrofoba inåt → kan transporteras i vattenmiljöer.

Micellerna absorberas sedan av tarmen genom faciliterad diffusion (den hydrofila ytan sköter transporten)

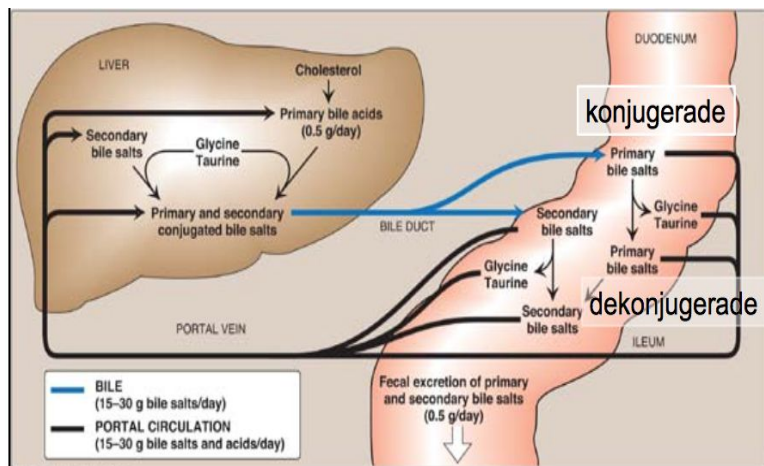
Gallsalterna absorberas i terminala ileum och ungefär 5% förloras varje dag i avföringen. Korta och mellanlånga fettsyror som är lösliga i H<sub>2</sub>O absorberas av tarmen utan transporthjälp genom fri diffusion och förs till levern.

Blandningen av lipider når ER där de långa fettsyrorerna aktiveras för att sedan kunna byggas upp till TAGs igen från 2-monoacylglycerol.

•Beskriva colipaset, gallsaltens och fosfolipiders roll vid fett digestionen (S2).

Colipas	Gallsalt	Fosfolipider
<p>Binder till lipaset och hjälper det att komma åt på fett droppens yta.</p> 	<p>Gallsaltet emulgerar fett och gör att ytan för colipaset att binda på, ökar.</p>	<p>Fosfolipiderna hjälper också till vid bindningen av colipaset och därav också lipaset.</p>

•Redogöra för det enterohepatiska kretsloppet (S1, S2, S3).



Gallan som släpps ut, antingen från gallblåsan eller direkt från levern återabsorberas i terminala ileum till 95% via en Na<sup>+</sup> cotransportör och hamnar i blodet via ytterligare en transportör där de sedan tas tillbaka till levern där de absorberas av hepatocyterna.

Syntetiseringen av gallsalt, dekonjugering/dehydroxylering till sekundära gallsalter, återabsorption till tarmen, via blodet och till levern = det enterohepatiska kretsloppet.

•Redogöra för var de olika digestionsenzymerna är lokaliserade (var de bildas, respektive är aktiva) och funktion. Proproteasernas (zymogener) aktivering. Betydelse av olika endopeptidaser (inklusive enteropeptidas) och exopeptidaser (S1, S2, S3).

Kolhydrater:

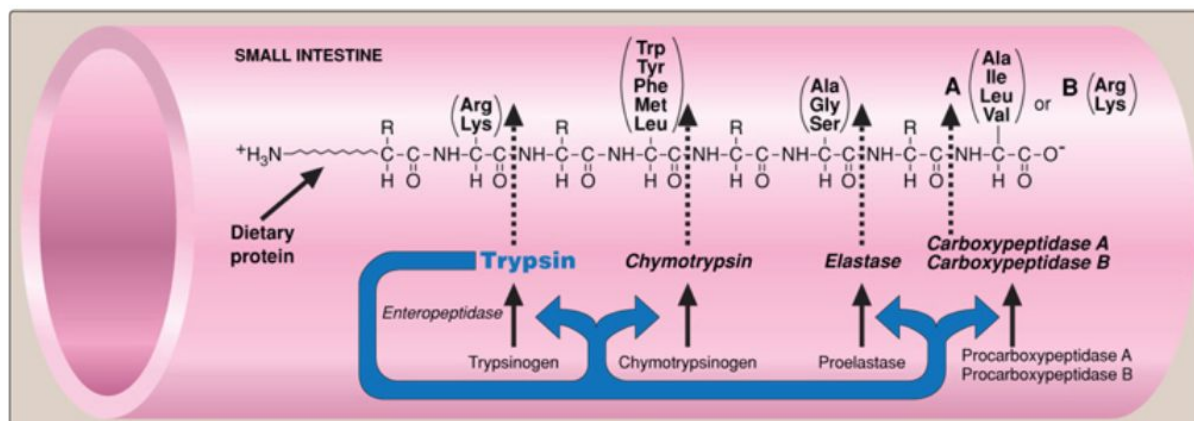
salivamylas (alfaamylas)	pankreatiskt alfaamylas	isomaltas, maltas, laktas och sukras
I munnen, bryter alfa 1-4 glykosidbindningar.	I pankreas och frisätts till duodenum. Bryter alfa 1-4 glykosidbindningar.	Upphängda i tarmen i övre jejunum isomaltas: alfa 1-6 bindningar i isomaltos maltas: alfa 1-4 bindningar i maltos och maltotrios sucras: klyver alfa 1-2 bindningar i sukros laktas: klyver beta 1-4 bindningar i laktos

## Lipider:

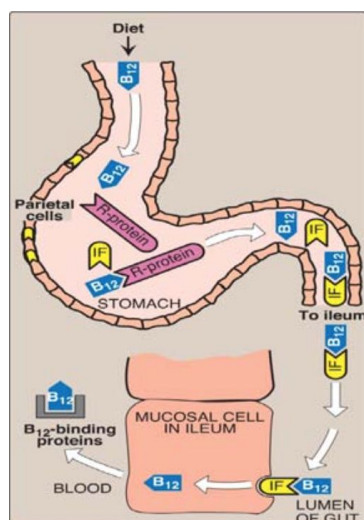
Tunglipas	Gastriskt lipas	Colipas	Pankreatiskt lipas	Cholesteryl ester hydrolas	Fosfolipas A2 Lysosofolipas
från tungan men används i magen. I princip bara TAG molekyler.	Magen. TAG molekyler.	“Hjälpenzym” till det pankreatiska lipaset, se bild ovan. Funkar bäst mha av gallsalter.	bryter ner TAGs	Spjälkar av den fria fettsyran från kolesterol → fritt kolesterol. Aktiviteten av detta enzym ökar vid närvaro av gallsalter.	A2:Spjälkar av en fri fettsyra från fosfolipiden. Aktiveras av Trypsin. Lysosofolipas: Spjälkar av den sista fria fettsyran. se ovan exempel

## Proteiner:

Pepsin	Pankreas proteaser	Aminopeptidaser	Enteropeptidaser
Del av magsaften Pepsinogen → pepsin mha HCl eller andra redan aktiverade pepsiner.	Består av: Endopeptidaser - klyver inom kedjan Exopeptidaser- klyver på ändarna. Utsöndringen medieras av CCK.	Ett exopeptidas på tarmytan. Digestion av oligopeptider → Mindre peptider och fria aminosyror.	Aktiverar trypsinogen → trypsin. Trypsin i sin tur aktiverar alla andra zymogener, se nedan bild.



Enzymerna som klyver peptider är väldigt specifika baserat på aminosyrans sidokedja, se ovan.



- Redogöra för olika typer av membrantransport med utgångspunkt från olika näringsämnen och gallsalter (S2).  
Se ovan lärandemål.

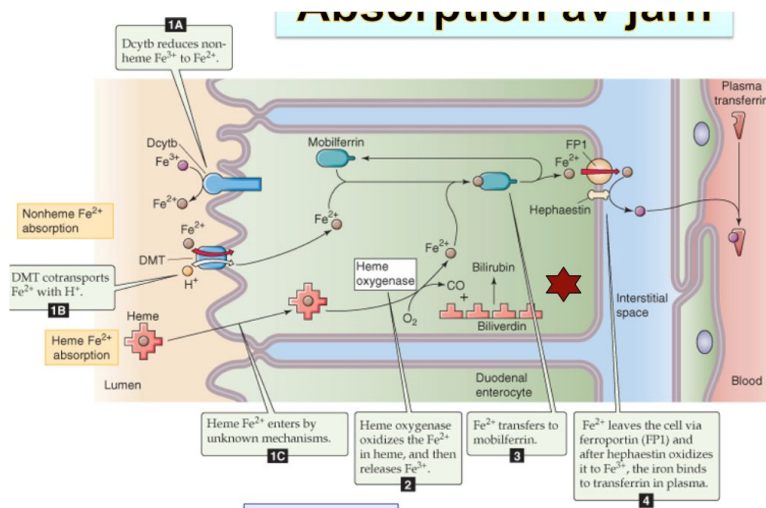
- Redogöra för den molekylära hanteringen av vitamin B12 och järn i magtarmkanalen samt absorptionen av dessa ämnen (S2).

B12 får vi i oss via dieten. B12 är bundet till ett protein som spjälkas av i den sura magsaften.

Fritt B12 binder till ett R protein som tar B12 ner till tarmen där R proteinet släpper och B12 binder till IF (intrinsic factor).

Komplexet binder till specifika receptorer i ileum. B12 transporteras

genom cellen ut till cirkulationen där den "bärs" av sitt transportprotein transcobalamin. B12 tas upp och lagras främst i levern.



1. Dcytb reducerar Fe<sup>3+</sup> → Fe<sup>2+</sup>
2. Fe<sup>2+</sup> tas in till cellen i symport med H<sup>+</sup> mha DMT.
3. Fe<sup>2+</sup> binder till Mobilferrin som transporterar den till andra sidan cellen.
4. Fe<sup>2+</sup> släpper från mobilferrin och tas ut ur cellen via FP1 och efter det att hephaestin oxiderar det till Fe<sup>3+</sup> binder järnet till transferrin i plasman.

Heme kan också tas in i cellen (vet ej hur). Heme oxygenas oxiderar Fe<sup>2+</sup> och sedan fungerar det som steg 3 & 4 ovan.

• Redogöra för den integrerade betydelsen av gastrin, sekretin och CCK för (S3) (beskrivs i ovan lärandemål), samt beskriva dessa hormoners principiella uppbyggnad och signaltransduktionssystem (S2)

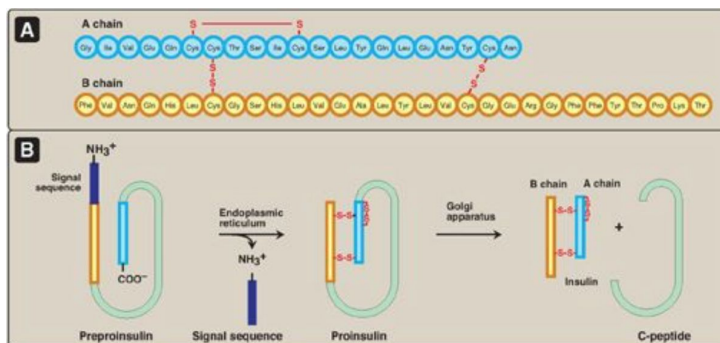
Gastrin	Sekretin	CCK
Finns i två former: gastrin-17 och gastrin-34. Dessa skiljer sig i antalet aminosyror men har likadana C-terminaler, som är amiderade för att förhindra nedbrytning.	Peptidhormon bestående av 27 aminosyror varav 14 är homologa till glukagon.	Likt gastrin med fem lika aa i N-terminala delen och binder till samma receptorer CCKA-receptorn har hög affinitet för CCK men mindre för gastrin, medan CCKB har hög affinitet för gastrin och lägre för CCK.
Signaltransduktion	Signaltransduktion	Signaltransduktion
Gastrin → ECL-celler → histamin → ökad frisättning av H <sup>+</sup> från parietalceller. eller Gastrin → CCKb receptorn (7TM receptorn på parietalcellen) → G prot. → aktivering av fosfolipas C → PIP2 → IP3 + DAG → frisättning av Ca <sup>2+</sup> → ökad frisättning av H <sup>+</sup> från	7TM receptor → G. prot → aktivering av adenylatcyklas → aktivering av cAMP	CCK → CCKa receptorn (7TM receptorn på parietalcellen) → G prot. → aktivering av fosfolipas C → PIP2 → IP3 + DAG → frisättning av Ca <sup>2+</sup> → ökad frisättning av H <sup>+</sup> från parietalcellen.

parietalcellen.		
-----------------	--	--

• Beskriva vad som menas med ett hormon (endokrint, parakrint, autokrint) (S2)

Endokrint	Parakrint	Autokrint
Hormoner som kan verka över längre eller kortare avstånd som frisätts från endokrina organ tex. sköldkörteln. Transporteras oftast via blodet och har som mål ett annat organ än det organ som syntetiserat hormonet.	Hormon som frisätts från en endokrin cell för att verka på celler i närheten. Transporteras i vävnadsvätska istället för i blodet. Exempel är histamin, eikosanoider	Hormon som frisätts från cellen för att verka på cellen själv. Transporteras i vävnadsvätska istället för i blodet.

• Beskriva den principiella strukturen hos hormonerna insulin, glukagon, adrenalin och kortisol (S2).

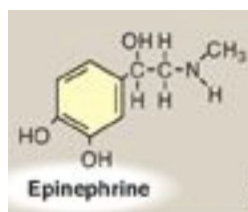


**Insulin:** 51 aminosyror  
Består av en A kedja (21 aminosyror) och B kedja (30 aminosyror) som binds ihop med 2 disulfidbryggor. På A kedja finns också en disulfidbrygga mellan två cystein aminosyror.

**Glukagon:**

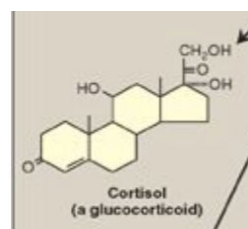
Består av en polypeptidkedja bestående av 29 aminosyror. Preproglukagon → glukagon genom olika klyvningar.

**Adrenalin:**



Består av en bensenring med två OH grupper. Även en sidokedja, se bild.

**Kortisol:**

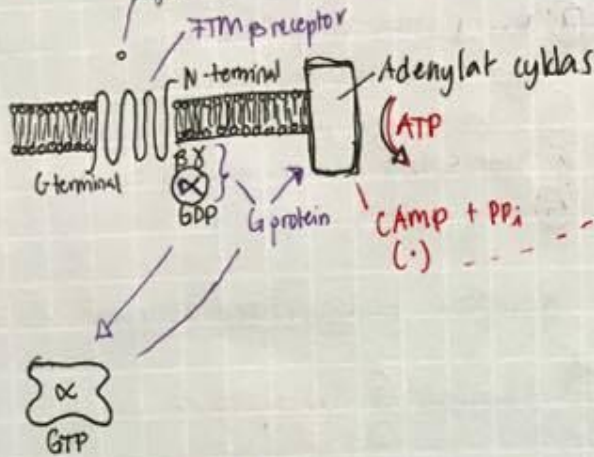




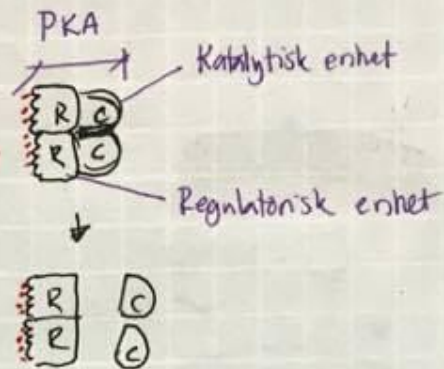
•Redogöra för insulins, glukagons, adrenalins och kortisols signaltransduktionssystem genom att beskriva de olika receptorproteinernas struktur (7-TM, insulinreceptorn och glukokortikoidreceptorn) och olika kopplingar intracellulärt (signaltransduktion, via cAMP-systemet och PKA, fosfatidylinositolkaskaden [IP3, Ca<sup>2+</sup>-DAG, PKC], Ca<sup>2+</sup>-calmodulin) samt för insulin (IRS, PIP2, PDK1 [PDK1], Akt [PKB]) och glukokortikoiders (intracellulära DNA-bindande receptorer) samt känna till att insulin och glukagon (via CREB) också kan påverka genom genreglering (S2).

# Adrenalin / Glukagon

Ligand (adrenalin / glukagon)

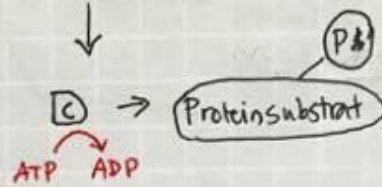


$$\text{GPCR} = 7\text{TM} + \text{G protein} + \text{GDP} = \text{Receptor}$$



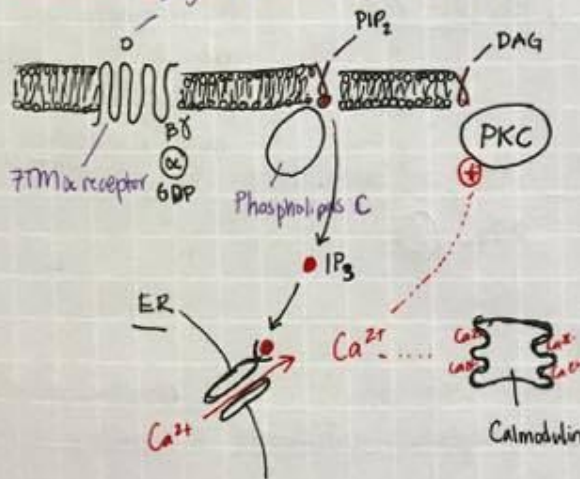
När liganden fäster på 7TM receptorn sker en kedjereaktion där

- 1. proteinet förändrar struktur ⇒
- 2. Byter ut GDP mot GTP
- 3. Lossnar från β&γ proteinerna.

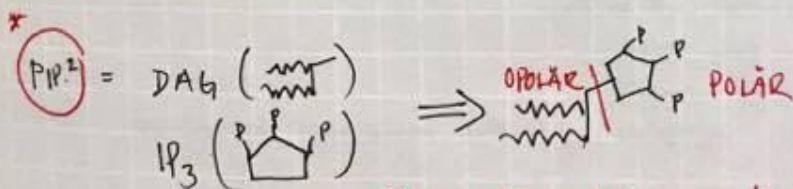


# Adrenalin / glukagon

Ligand (adrenalin / glukagon)

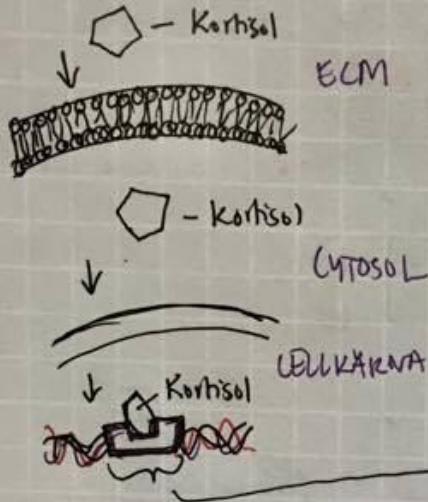


Det finns 7TM<sub>α1</sub> & 7TM<sub>β</sub> till både glukagon & adrenalin.  
 7TM<sub>α1</sub> ⇒ IP<sub>3</sub> & DAG  
 7TM<sub>β</sub> ⇒ cAMP



Den opolära delen vandrar i cellmembran  
 Den polära delen vandrar i cytosolen

Kortisol = steroid

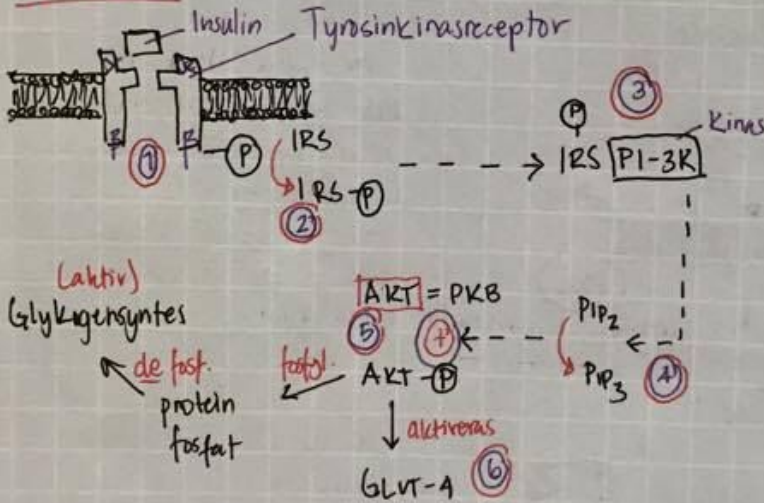


- ① Vanligtvis sitter receptorn fast på en inhibitor.
- ② När kortisol binder till denna = lossnar pga strukturell förändring
- ③ Enkeltaktivator binder till receptorn
- ④ Som sedan binder till DNA-molekylen
- ⑤ GEN BLIR AKTIVERAD!

Receptor: Glukokortikoidreceptor

- 3 domäner:
- ① Transkriptionsaktiverande
  - ② DNA-bindande
  - ③ Hormon bindande

Insulin



När liganen (insulin) binder till receptorn tas den in via endocytos (vesikel) & bryts ner i lysosomen

1. När insulin fäster sig vid tyrosin kinas receptorns α domäner autofosfor. β domän (krosslink fosf.)
2. IRS blir fosforylerad (IRS-P)
3. PI-3k blir aktiverad (ett kinas)
4. PI-3k fosforylerar PIP<sub>2</sub> → PIP<sub>3</sub>
5. AKT blir fosforylerad vilket:
6. GLUT-4 vesiklarna aktiveras; går mot membranet & tar in glukos i cellen.

S1:

•Namnet på de två vanligaste primära gallsyrorna och konjugerade gallsalterna samt de två vanligaste sekundära gallsyrorna

Primära gallsyror	Konjugerade gallsalter	Sekundära gallsyror
- Cholsyra - Chenodeoxycholsyra	- Glykolsyra - Taurochenodeoxykolsyra	- Deoxycholsyra - Litocholsyra

•Att gallsyror/gallsalter kan fungera som signalsubstanser och binda till olika receptorer

•Innebörden av de kliniska begreppen: Muntorrhet, dyspepsi, magsår (ulcus pepticum)

Muntorrhet	Dyspepsi	Magsår (ulcus pepticum)
Salivbrist. Kan leda till svårigheter i tal och karies då salivet håller munnen ren från bakterier.	Symptom: sura uppstötningar, halsbränna, illamående och tidig mättnadskänsla. Orsak kan vara magsår eller inflammation i esophagusslemhinnan.	Sår i magslemhinnan i magsäcken som kan vara orsakade av Helicobacter pylori eller medicinering. Även ökad sekretion HCl. Behandling: antibiotika eller läkemedel som neutraliserar magsaften/ökar slemhinnans skydd.

•Innebörden av de kliniska begreppen: Gallsten och pankreatit

Gallsten	Pankreatit
Kolesterolklumpar som bildas pga att antingen för stora mängder kolesterol eller problem i gallsalt utsöndringen. Mer kolesterol än gallsalt. Gallan behövs för att emulgera kolesterolet.	Inflammation i pankreas som kan vara orsakad av att en gallsten täpper till gallgången.

•Orsaker till malabsorption och steatorré samt laktosintolerans (orsak och symptom)

Malabsorption	Steatorré	Laktosintolerans
Beror på felaktig nedbrytning eller felaktigt upptag av födoämnen från tarmen. Olika ämnesklasser kan drabbas. Ex kan anemi ses vid vitamin B12-malabsorption.	Lipider i avföringen pga problem med digestionen eller absorptionen av lipider. Oftast problem i förmågan att kunna utsöndringen från pankreas.	Minskad mängd/inget laktas alls. Leder till att laktos bryts ned av bakterier → ökad mängd CO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> → gaser i magen. CO <sub>2</sub> och H <sub>2</sub> kan även ha en viss osmotisk effekt → vattnigare avföring.

•Innebörden av det kliniska begreppet: Diarré

Kan bero på bakterier, virus eller oförmåga att absorbera kolhydrater.

Kolhydrater har en osmotisk förmåga och hos en frisk individ absorberas i princip alla kolhydrater.

Absorberas de inte drar de till sig vatten från tarmen → diarré.

Detta förstärks också av de bakterier som finns i tarmen som lämnar stora volymer CO<sub>2</sub> och H<sub>2</sub> → kramper, uppblåshet och diarré. Tänk gluten- och laktosintolerans.

•Hur man utför en kinetisk enzymanalys

En kinetisk enzymanalys görs för att mäta och undersöka reaktionshastigheten av ett enzym för ett substrat under olika förhållanden och koncentration av enzym och substrat.

Analyserna kan göras bl a spektrofotometriskt där man mäter absorptionsen och på så sätt kan utläsa olika koncentrationer av substrat, enzym och produkt under reaktionens gång. Michaelis-Mentens ekvation används ofta för att göra en kinetisk enzymanalys i reaktioner där det bara finns ett substrat.

**•Innebörden av endo- och exopeptidas**

Vid nedbrytning av proteiner:  
 Endopeptidaser klyver inom kedjan.  
 Exopeptidas klyver på ändarna.

**•Maghormonet ghrelin och dess funktion**

Ett hormon som driver känslan av hunger. Utsöndras mellan måltider som en reminder att nu är det dags att fylla på :)

**•Peptiderna GLP-1 s och GLP-2 s signaltransduktion och funktion samt begreppet inkretin**

GLP: glucagon like peptide

GLP 1 ökar känsligheten för glukos hos B cellerna, vilket gör att de tar in mer glukos som en förberedelse för det nya sockret som kommer . De utsöndras från tarmen efter intag av mat.

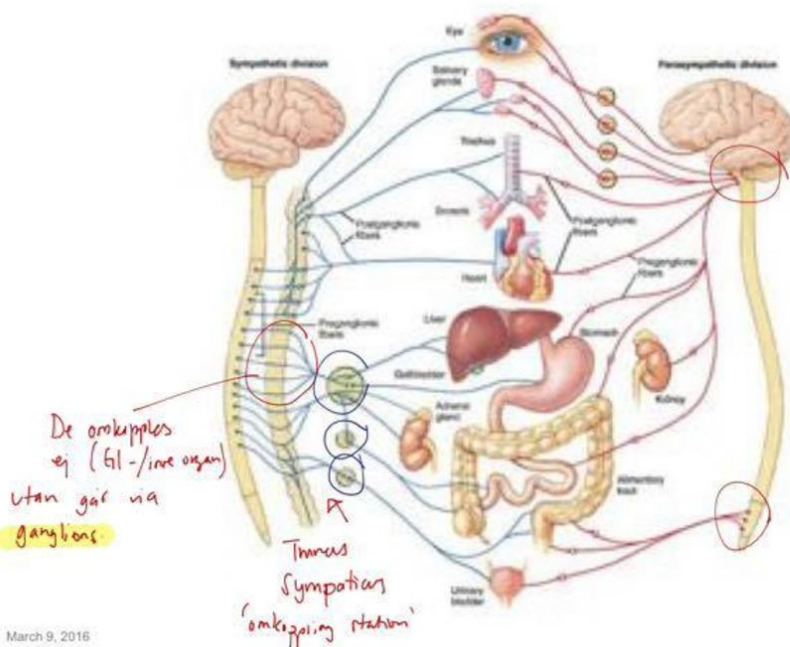
GLP 2 ökar aktiviteten hos många brushborder enzyme i GI kanalen. Ex så försenar det tömning från gaster. Där för att säkra en optimal tarmkapacitet efter måltid.

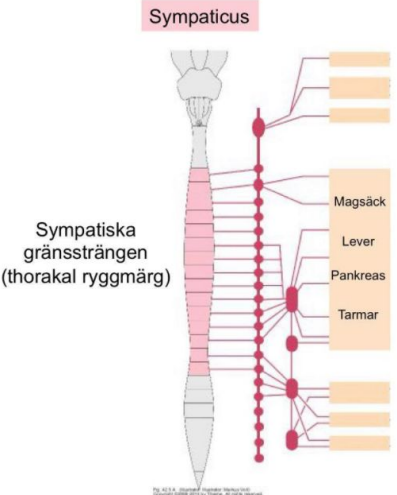

Inkretin är metabola hormoner som minskar blodglukosnivåerna. Ex GLP 1

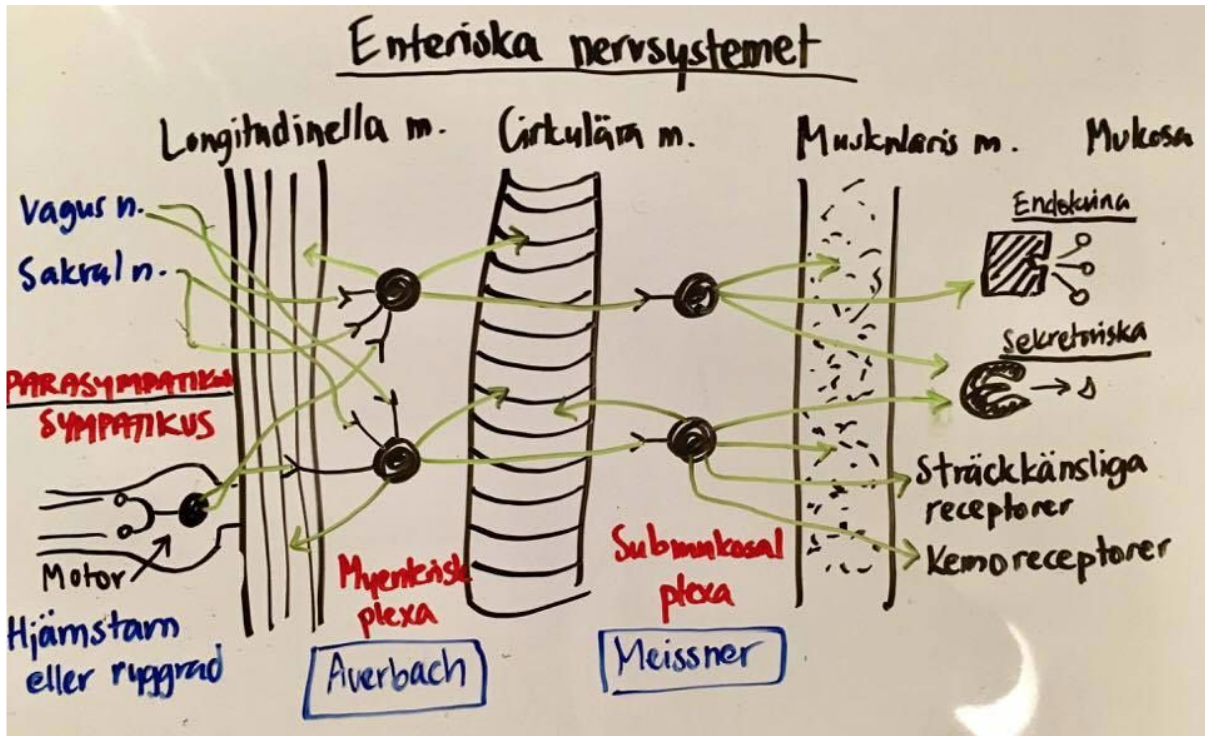
**MATSMÄLTNINGSKANALENS MOTORIK**

• Redogöra för den neuromuskulär organisation av digestionskanalen ("enteric nervous system", ENS) (S1, S2) samt kunna relatera de olika delarna av detta nervsystem till olika funktioner som motoriska och sensoriska (S3).

Autonoma nervsystemet: *fight or flight* *rest & digest*  
 Sympaticus *fight or flight*      Parasympaticus *rest & digest*  
 kraniosakalt ursprung: X N. Vagus



Autonoma nervsystemet	
<p>Sympatiska nervsystemet (fight or flight)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Har sitt ursprung i thorakal ryggmärg</li> <li>- Nervtrådar kopplar om i sympatiska gränssträngen (se ovan)</li> <li>- Aktiverande system</li> <li>- Adrenalin används som post-synaptisk transmittor</li> <li>- Innerverar inre organ och frisätter adrenalin från binjuremärgen</li> </ul> <p style="text-align: center;">Autonoma nervsystemet - 2</p> 	<p>Parasympatiska nervsystemet (rest and digest)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ursprung i hjärnstam (kranialnerv) och sakral ryggmärg</li> <li>- Nervtrådar kopplar om i perifera ganglier</li> <li>- Acetylcholin används som post-synaptisk transmittor</li> <li>- Hämmande system</li> <li>- Innerverar inre organ</li> </ul> <p style="text-align: center;">Parasympatikus - 1</p> <p><b>N. vagus, (X)</b> "den kringirrande nerven"</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Motorisk, sensorisk och parasympatisk nerv</li> <li>- Innerverar matspjälkningskanalen från gom och svalg till och med 2/3 av colon transversum (framtarm + mellantarm)</li> </ul> <p><b>N. facialis (VII)</b>, ansiktetsnerven</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- innerverar spottkörtlar (submandibularis, sublingualis)</li> <li>- registrerar smak på främre delen av tungan</li> </ul> <p><b>N. glossopharyngeus (IX)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- innerverar svalg och spottkörtlar (parotis)</li> <li>- registrerar smak på bakre delen av tungan</li> </ul> 



Auerbachs plexa	Meissners plexa
Styr motoriken (både longitud. och cirkulära) och reglerar detta via informationen från Meissners plexa.	Reglerar sekretion endokrina och sekretoriska celler. Detta via informationen given från sträckkänsliga receptorer (hur full tarmen är) och kemoreceptorer (salthalt/fetthalt etc.)

• **Redogöra för rörelsemönster (motorik) som uppträder som bas för födotransporten i digestionskanalen och hur de genereras (S1, S2, S3).**

Orsaker varför tarmen rör sig (x3):

1. SLOW WAVES: Glatt muskel - spontan aktivitet i *Cajal celler* (behöver ingen yttre stimuli för att starta aktionspotential = specialiserade muskelceller) som initierar **elektrisk** aktivitet → sprids till omkringliggande glatta muskelceller → Syncytium (mångkärnig cytoplasmamassa (flerkärnig jättecell) som uppkommit genom sammansmältning av flera celler).
2. ENS: Enteriska nervsystemet - Har i uppgift att samordna kontraktioner via Auerbachs plexa och Meissners plexa.
3. ANS - Autonoma nervsystemet ökar eller minskar motilitetaktivitet via parasympatikus och sympatikus.

Excitabilitet hos intestinal glatt muskel: Cajal celler agerar som en typ av pacemaker i GI-kanalen.

1) *Aktionspotential: ökad Na<sup>+</sup> & Ca<sup>2+</sup> permeabilitet*

- *Acetylkolin (parasympatiska): Ökad Na<sup>+</sup> & Ca<sup>2+</sup> permeabilitet: depolarisation & ökad excitabilitet*

- *Noradrenalin (sympatiska): Minskad [Ca<sup>2+</sup>] → bindning av Ca<sup>2+</sup> & utflödet ökar*

2) *Glatta muskelceller sammankopplade i ett syncytium (Gap junctions mellan cellerna)*

*Det finns ingen refraktärperiod vid membranpotentialen hos slow waves tillskillnad från vid hjärtat!*

• **Identifiera/ange passagetider genom mag-tarmkanalen (S1) och de långa tarmreflexernas funktion, betydelsen av födans sammansättning (S3) - särskilt hur kostfibrer påverkar passagetiden (S1).**

Tid för bolus att ta sig igenom mag-tarmkanalen:

Esofagus → Ventrikel: ca 10 sek

Ventrikel → Duodenum: ca. 2 h

Duodenum → Ileum: ca. 7-10 h

Colon: 25-30 h

Rektum: 30-120 h

Långa tarmreflexer förmedlas via. N.Vagus alt. N. Splanchnikus → dessa skickar signal till colon vilket påbörjar en masspersaltik. Ex. på Gastro-kolisk reflex.

*Gastrokolisk reflex:* När föda når magsäcken utlöses nervreflexer till olika delar av tarmen. Denna reflex gör att tunntarmsinnehållet töms i tjocktarmen och innehållet i tjocktarmen förflyttas mot rektum. Denna reflex är mest markerad på morgonen efter intag av föda och stimulerar till tarmtömning.

*Kostfibrer* = långa kolhydrater (cellulosa) som vi ej kan spjälka. I GI-kanalen binds det till vätska som underlättar för enzymerna att bryta ned annan föda samt skapa en hinna så att chyme kan röra sig vidare lättare. Kontenta: via kostfibrer = Mat rör sig snabbare genom GI-kanalen och föda kan ha en passagetid på ca. 1.5h

• **Redogöra för tuggning av födan och dess betydelse i matsmältningen (S2).**

Tuggningen av födan är till för att (x3):

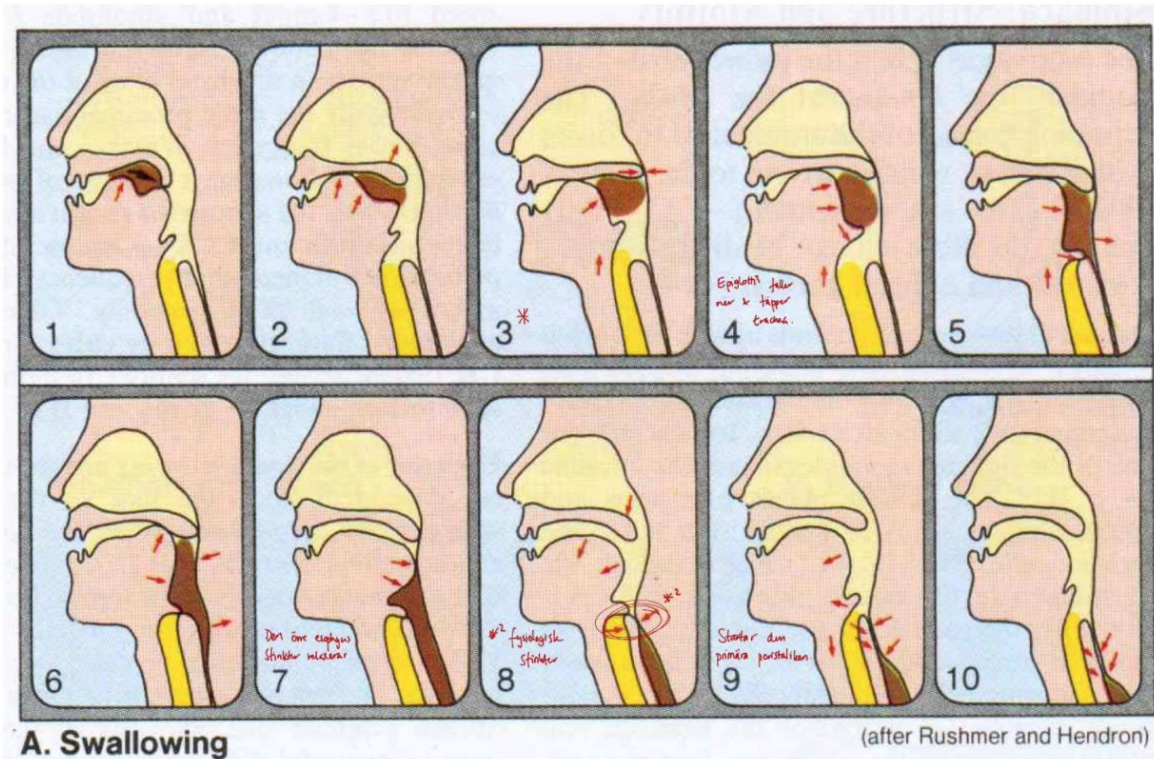
- Utsätta innehållet för enzymer från saliven
- Finfödela större bitar för att underlätta spjälkning i magsäcken och längre ner

- Underlättar sväljning

• Redogöra för sväljning och transporten av föda genom esofagus och hur dessa funktioner kontrolleras (S1, S2, S3) inklusive esofagussfinktrarnas funktion (S3).

Sfinkter: Anatomisk: värmad som är specificerad för att stänga igen/hålla en föda.  
Fysiologisk: värmad som beter sig som en anatomisk.

\* Svalningsreflexen startar



Despoupoulos

Tungolans hjälper

EJ enl. numreringen på bilden!

1. Reflexen triggas av mat som trycks bak och upp mot mjuka gommen.
2. Epiglottis stängs (så att mat inte åker ner i luftvägarna)
3. Den övre esofagussfinktern (UES) *relaxerar* (dvs. tryck från 40mmHg → 0 mmHg) när vi sväljer
4. Födan förs ner genom esofagus av *primär peristaltik* (och via tyngdlagen)
5. Nedre esofagussfinktern (LES) öppnas via signaler från en vagovagal reflex ungefär samtidigt som UES stängs → maten åker ner till ventrikeln.
6. Om något skulle fastna trycks det ner av *sekundär peristaltik* som aktiveras av sträckkänsliga receptorer

Sväljningen styrs av Auerbachs plexa, vagusnerven & medulla oblongata

• Redogöra för ventrikelns funktion och rörelsemönster (motorik) i fasta och vid födoIntag, särskilt ventrikelns receptiva och adaptiva relaxation (S2, S3).

Fasta

MMC (Migrating motor complex) rensar magsäcken genom att skicka en kraftig våg som tömmer ut bitar som är större än 2 mm genom en öppen pylorus. Om de är <2mm är de kvar i magsäcken.

FödoIntag

Motoriken i ventrikeln (x3):

- 1) Isotonisk relaxation & kontraktion: reglerar trycket
- 2) Peristaltik & blandning: En våg som ökar i styrka från corpus mot antrum. Max 3 kontraktioner/minut och blir starkare ju närmare pylorus de kommer. 50-80 ml/tömning. Slow waves (elektrisk aktivitet) inducerar mekanisk aktivitet.



### 3) Propulsion/retropulsion: tömning av ventrikeln

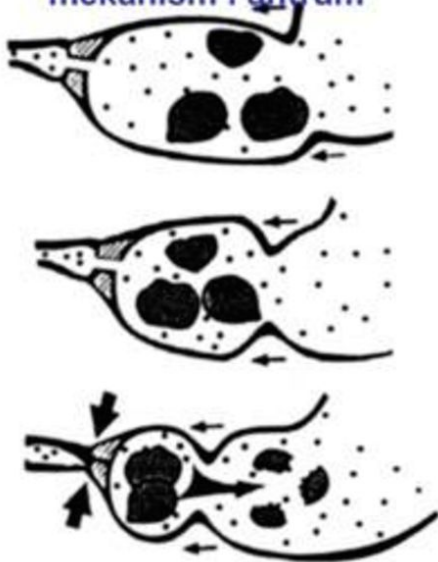
Receptiva dilatation: När vi har svält (sväljningsreflexen) relaxerar ventrikeln detta genom att rugae vecklas ut och trycket i magen ökar inte trots att innehållet ökar. De proximala delarna (fundus) fungerar som en lagringsplats medan motiliteten och blandningen sker i distala delarna (corpus och antrum).

Adaptiva relaxtion: Anpassad efter födostorlek

#### •Redogöra för kontrollen av ventrikeln tömning och de faktorer som reglerar denna (S3).

##### Ventrikeln tömning

##### Propulsion-Retropulsion mekanism i antrum



Sker via propulsion och retropulsion som tidigare nämnt vilket kan likna "kaviartub-tömning". Födans kvalitet *reglerar* magsäckens tömning. Stegvis i antrum:

- 1) Propulsion: när födan närmar sig pylorus (sfinktern)
- 2) "Grindning": Födan förs förbi en smalare öppning ("narrow pylorus?" och stannar precis framför pylorus.
- 3) Retropulsion: Födan förs tillbaka till proximala antrum.

Antrums systoliska kontraktion: är när vågen nått ner till antrum pylorus/pyloreskanalen sker en simultan kontraktion med pylorusdelen. Styrkan i dessa kontraktioner = ca. 5 ml material genom pylorus medan resten pressas tillbaka i ventrikel i *retropulsion* som blandar födan effektivt.

Tömningen måste kontrolleras för att duodenum inte kan ta emot för mycket mat åt gången. Tömningen regleras både av hormon och genom neuronal kontroll. Detta sker genom att duodenum och jejunum båda har receptorer som känner av osmotiskt tryck, surhet och fettinnehåll. CCK har den största fysiologiska betydelsen då den orsakar kontraktion av pylorussfinktern i samma mängd som den orsakar tömning av gallblåsan.

Neural kontroll: N.vagus och sympatiska nervtrådar.

Parasympatiska orsakar kontraktion och relaxation medan

sympatiska endast kan orsaka en kontraktion.

#### •Beskriva kräkningen med prodromalfas och tömningsfas (S2) samt redogöra för stimuli och neurogen kontroll av denna (S1). Kräkningens effekter på cirkulation och andning (S1, S2).

Kräkning kan orsakas av en rad olika stimuli, det är en reflex som startas och styrs från medulla oblongata.

Stimuli: Otäcka syner, obehagliga dofter, hypertont maginnehåll, graviditet, gifter, smärta osv.

Receptorer som signalerar till medulla om reflex:

- Dilatation av ventrikel & duodenum
- Stark smärta
- retning i bakre svalgvägg
- Hjärnskada
- Kemiska signaler (ex. nikotin)

Den prodromala fasen (dvs. förberedande fas): Illamående, ökad salivsekretion, vidgade pupiller, svettning (perspiration), blekhet (pallor)

Process:

- 1) Ökar mängd saliv i munhålan

- 2) Bakåtperistaltik i tunntarm pga. öppen pylorus
- 3) Forcerad inandning där diafragman fixeras och andningen stannar upp tillfälligt
- 4) Sfinkterna öppnas
- 5) Bukmuskulatur aktiveras
- 6) Blodet = ingen återfyllnad + förhöjt blodtryck vilket kan resultera i svimning

Efter ett flertal ulkningar (där UES relaxerar samtidigt som pylorus kontraherar och maginnehåll förs upp genom esofagus och sedan tillbaka ner med sekundär peristaltik) som blir starkare och starkare sker kräkningen då maginnehållet tar sig hela vägen upp till munnen och ut. Epiglottis stängs för att förhindra att maginnehåll hamnar i luftvägarna.

**•Beskriva tunntarmens rörelsemönster (motorik) (S1, S2) och redogöra för det neuronal substratet (underlaget) för dessa rörelser (S2, S3) och dess betydelse för transport och blandning av innehållet (S3).**

Motoriken styrs helt av ENS, men kan påverkas av hormoner och stimulans från andra organ. Intestinala Cajalceller medierar slow-waves med en frekvens på ca 12st/min (duodenum) och 9st/min (distala ileum).

Peristaltik: Kontraktion bakom bolus och relaxation framför bolus → förs framåt. ENS kontrollerar denna rörelse; longitudinella muskler, myenteriska plexus, cirkulär muskulatur och sträckreceptorer (stimulerat av bolus)

Segmenteringsrörelser: Pågår samtidigt som peristaltiken pågår. Blandar innehållet för att öka digestion och absorption, sker via rörelser i muskularis mukosae. Sker ingen nettörörelse framåt, endast av kontraktioner som blandar bolus med tarminnehåll genom att dela upp bolus och föra ihop det igen. "Pendular motion": Förkortning & förlängning = blandar innehållet, ex. korvskinn.

**•Beskriva MMC ("Migrating Motor Complex") (S2) och dess betydelse i matsmältningen (S3).**

MMC förekommer i perioder av fasta och dessa kontraktioner fungerar som en städmekanism i tarmen och ventrikeln och för över i princip all innehåll till caecum. Får bort: avdöda celler, sekret och rester som ex. cellulosa. Pågår i 25-30 min sedan paus i ca. 30 min. Enbart mellan måltider.

Reglering: ENS styr uppkomsten av MMC samt N.Vagus tros initiera MMCs.

**•Redogöra för tjocktarmens rörelsemönster (motorik) med begreppet massperistaltik och dess betydelse för transport (S1, S2, S3).**

Colons motorik gör ingen skillnad på fasta eller icke-fasta, masskontraktioner pressar fram faeces mot rektum. Detta sker 1-3 gånger/dag genom att kontrahera ett långt stycke av tarmen en längre stund. Masskontraktioner: Hastrakontraktionen försvinner och det cirkulära muskellagret kontraheras i ett helt segment i colon proximalt till distalt.

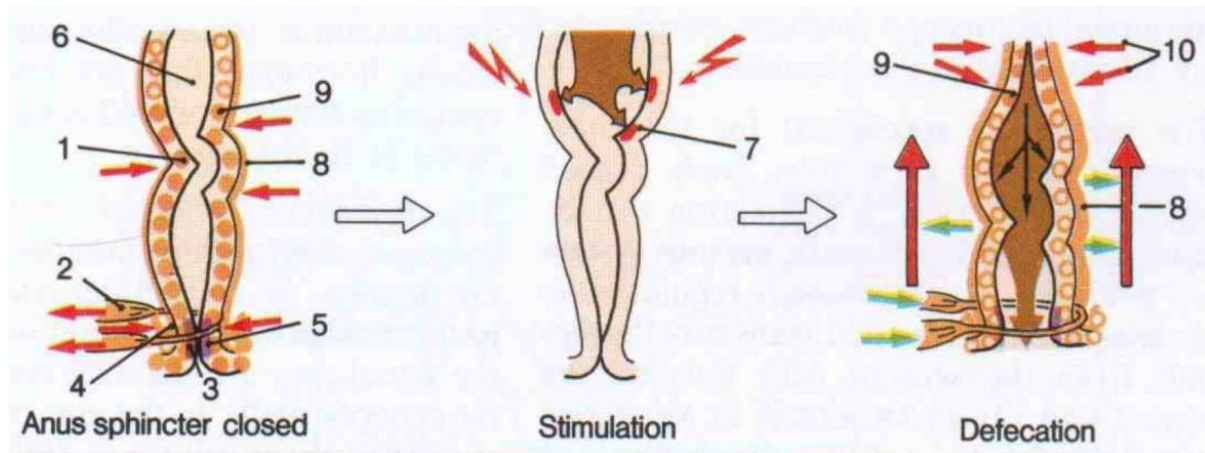
Proximala colon med caecum blandar faeces för att facilitera absorption. Även hastrarörelser sker: lokal segmentering inom haustra.

Reglering:

- ENS med autonoma nerver. ENS → inhiberingsfaktor av kontraktion varav den glatta muskulaturen regleras av enteriska neuron men även av hormoner.
- Gastro-coliska reflexen

Sympatiska	Parasympatiska
Stoppar motilitet	Stimulerar motilitet

**•Redogöra för defekationsprocessen (S2, S3).**



1. Fyllning av ampulla recti
2. Reflexer ger en relaxation av: musculus sfinkter ani *Internus*
3. Reflexer ger även kontraktion av: Muskulös sfinkter ani externus.

Resultat: toanödigt! Vid fördröjning kommer den *interna* sfinktern kontraheras och viljan att bajsas kommer upphöra.

#### Defekationens processer:

Frivillig del: relaxationen av yttre ringmuskeln. Parasymptiska nervtrådar från center i sakara delen av ryggmärgen (S2-S4) och även högre center påverkar mest. Sympatiska nervsystemet spelar ingen större roll i denna process.

1. Relaxation av musculus puborektalis (den som ligger som en slinga runt rektum i spänt tillstånd) = rektum och canalis analis lägger sig rakare och även görs kortare.
2. Bukbottenmuskulaturen relaxeras = hjälper till vid positioneringen av rektum & canalis analis.
3. Spänning av bukmuskulatur ökar tryck i abdomen = ut med feces.

#### **S1:**

•**Bristande relaxation, orsakad av aganglionärt tarmsegment, som orsak till Hirschsprungs sjukdom (S1).**

En del av ENS saknas = peristaltiska vågen fungerar ej korrekt. Man äter men kan ej få ner det genom GI-kanalen, vilket orsakar *förstopning*. Det går att åtgärda kirurgiskt.

•**Dysfagi och reflux till esofagus (S1).**

•**Tillstånd förknippade med kräkning (S1).**

vg. se tidigare

•**Sjukdomar som påverkar ventrikeltömning, betydelsefulla former av dysmotorik och deras relation till symtom (gastropares, intestinal pseudoobstruktion, colon irritabile) (S1).**

•**Förstopning och betydelsen av bulkmedel (S1).**

Förstopning, obstipation, diagnostiseras vid färre än två tarmtömningar per vecka, som dessutom är hårda. Stress, för lite fibrer i maten, för lite dryck och vissa läkemedel kan leda till obstipation. Kan leda till hemorrojder och inleda en ond cirkel där det gör ont att gå på toaletten vilket förvärrar tillståndet.

Bulkmedel innehåller kostfibrer som minskar förstopning genom att bidra till en ökad volym med mer vatten och dessutom bilda en gelliknande lösning och ökad peristaltisk framåtrörelse.