KEMI 1:
SAMMANFATTNING AV BLOCK 1

Det viktigaste från del 1:

Matris som visar vad du bör kunna efter denna del

Begrepp:	Teorier/modeller/problemlösning:
Diabetes mellitus, diabetes insipidus, diabetes typ 1, diabetes typ 2, insulin, bukspottkörteln (pankreas), langerhanska öarna, alfaceller, betaceller, glukos, mikroalbuminuri, kapillärer, ateroskleros, glukagon, polyuria, polydipsi, hypoglykemi, hyperglykemi, ketoacidos, ketonkroppar, insulinkoma, diabeteskoma, autoimmun sjukdom, metformin, insulinresistens, insulinkänning, insulinkänslighet, subkutan injektion, glukoneogenes, insulinpenna.	1. Kunna förklara vad sjukdomen diabetes mellitus typ 1 resp. typ 2 innebär och skillnaden mellan dessa. 2. Kunna förklara varför det är viktigt att behandla sin diabetes och undvika högt blodsocker (ange komplikationerna av hyperglykemi). 3. Kunna redogöra för orsaker bakom diabetes typ 1 resp. typ 2. 4. Kunna redogöra för behandling vid diabetes typ 1 resp. typ 2. 5. Kunna förklara varför insulin injiceras subkutant. 6. Kunna redogöra för symtom vid hyperglykemi samt hypoglykemi. 7. Kunna redogöra för orsaker till varför hypoglykemi uppstår och hur det kan behandlas. 8. Kunna förklara varför hypoglykemi kan vara livshotande. 9. Kunna förklara i vilka situationer insulin resp. glukagon injiceras av diabetiker. 10. Kunna förklara vad ketoacidos innebär och varför obehandlad diabetes typ 1 kan leda till det. 11. Kunna redogöra för funktionen av medicinen "metformin". 12. Kunna diskutera konsekvenserna av diabetes mellitus utifrån både ett individ- och samhällsperspektiv.

Diabetes typ 1

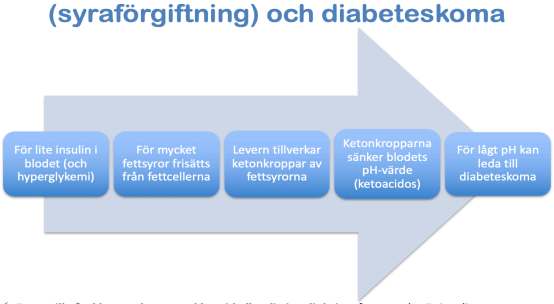
- ✓ **Vid diabetes typ 1 har kroppens egen insulinproduktion** helt eller nästan helt upphört vilket leder till högt blodsocker (hyperglykemi).

- ✓ **Diabetes typ 1 är en autoimmun sjukdom** vilket innebär att kroppens immunförsvar, av okänd anledning, angriper och förstör de insulinproducerande cellerna i bukspottkörteln (pankreas), vilket leder till att insulin inte kan tillverkas i tillräckliga mängder (eller inte alls).
- ✓ **Diabetes typ 1 kallades tidigare** barn- och ungdomsdiabetes, insulinkrävande diabetes eller juvenil diabetes. Man kan också se beteckningarna 1-diabetes eller T1.
- ✓ **Symptomen visar sig först när 70-80 procent** av de insulinproducerande betacellerna förstörts vilket innebär att debutåldern kan skilja sig åt mellan olika personer.

Insulinkänning och lågt blodsocker (hypoglykemi)

- ✓ **Tar en person för mycket insulin** (eller andra diabetesmediciner) i förhållande till hur mycket personen äter eller motionerar kan blodsockret sjunka för lågt. Då får personen en så kallad insulinkänning eller hypoglykemi.
- ✓ **Hypoglykemi=** Lågt blodsocker (en vanlig definition är att blodsockret ska vara under 3,9 mmol/l).
- ✓ **En insulinkänning (hypoglykemi) upplevs oftast** som obehaglig och kan bli väldigt allvarlig om den inte behandlas.
- ✓ **Hjärnan kan inte lagra glukos (socker)** utan är beroende av en kontinuerlig och jämn tillförsel från blodet. Sjunker blodsockret mycket lågt blir det energibrist i hjärnan vilket kan medföra att man förlorar medvetandet och hamnar i insulinkoma, ett tillstånd som kan orsaka hjärnskador och i sällsynta fall leda till att personen avlider.
- ✓ **Vid hypoglykemi är det viktigt att personen** snabbt får i sig druvsocker (glukos) eller kolhydrater i annan form, till exempel mjölk och smörgås.

Diabetes typ 1 kan leda till ketoacidos (syraförgiftning) och diabeteskoma



- ✓ **Detta tillstånd kan endast utvecklas vid allvarlig insulinbrist** eftersom det är insulinet som motverkar frisättningen av fettsyror från fettcellerna (och därmed ketonkroppsbildningen) och därför är det i regel personer med diabetes typ 1 som drabbas. Symtom vid ketoacidos är andfåddhet, aceton- eller fruktdoft, illamående och kräkning, törst och torr mun.

Diabetes typ 2

- ✓ **De flesta med diabetes typ 2** har celler som är insulinresistenta och en bukspottkörteln med nedsatt förmåga att tillverka insulin jämfört med kroppens behov. Detta tillsammans leder till högt blodsocker (hyperglykemi).

- ✓ **Insulinresistens:** Insulinresistens innebär att cellerna inte längre reagerar lika lätt på insulinet. Insulinet har därför svårt att "öppna upp" cellerna och det leder till att glukosmolekylerna blir kvar i blodet och blodsockret höjs.
- ✓ **Nedsatt insulinproduktion:** Betacellerna i bukspottkörteln kan fortfarande producera en viss mängd insulin men dock inte i tillräckliga mängder för att möta kroppens behov (desto mer insulinresistenta cellerna är desto större insulinbehov). Insulinproduktionen försämras ofta med tiden och kan tillslut avta helt. Orsaken till den nedsatta insulinproduktionen är dock inte att immunförsvaret har förstört betacellerna. Diabetes typ 2 är nämligen ingen autoimmun sjukdom. Det finns dock en stark genetisk koppling. Vissa s.k. "diabetesgener" påverkar betacellerna på ett sådant sätt att produktionen av insulin inte fungerar som den ska göra.

Åtgärder vid insulinkänning/hypoglykemi

- ✓ **Allmänna åtgärder:**
  - Mät alltid blodsockret på en person med diabetes om personen verkar må dåligt.
  - Om man inte har tillgång till en blodsockermätare men ändå misstänker att personen är på väg att få en känning skall symtomen omedelbart behandlas som en hypoglykemi (det är de låga blodsockervärdena som kan vara akut farliga).
  - Det är aldrig fel eller farligt att ge en person med diabetes druvsocker (eller liknande) om man misstänker hypoglykemi.
- ✓ **Behandling av vaken person:**
  - Mät blodsockret. Ett blodsockervärde under 3,9 mmol/l bör betraktas som hypoglykemi.
  - Druvsockertabletter (eller sockerbitar), juice (1,5 dl), mjölk (3 dl) eller annat sött som finns tillhands.
  - Upprepa vid behov efter 10 minuter (mät blodsockret igen för att undersöka behovet).
  - Ev. tillägg av mer långverkande kolhydrater; 2 dl mjölk och en smörgås. Observera att effekten av enstaka sockerbitar snabbt klingar av, med risk för ny hypoglykemi om ingen mer långverkande kolhydrat tillförs.
- ✓ **Behandling av ej fullt vaken person:**
  - Mät blodsockret. Ett blodsockervärde under 3,9 mmol/l bör betraktas som hypoglykemi.
  - Tvinga aldrig i en medvetslös person dryck eller mat - risk för aspiration ("sätter i halsen").
  - Ge i första hand intravenöst glukos 30 % (300 mg/ml) tills patienten vaknar (cirka 10-80 ml).
  - Om ej fri venväg finns kan ev. intramuskulärt glukagon ges (endospruta). Det blir dock sämre effekt om personen har druckit alkohol.
  - När patienten är fullt vaken och kan äta; 2 dl mjölk och en smörgås.

Sammanfattning: Diabetes mellitus typ 1 resp. typ 2

Faktorer:	Typ 1:	Typ 2:
Orsak till högt blodsocker:	Ingen (eller kraftigt försämrad) insulinproduktion	Insulinresistens + ej tillräcklig insulinproduktion
Bakomliggande orsak:	Autoimmun sjukdom. Miljöfaktorer (virus/kemikalier) + ärftliga faktorer aktiverar immunförsvaret på ett felaktigt sätt.	Övervikt/bukfetma, rökning och fysisk inaktivitet i kombination med ärftliga faktorer ("diabetesgener").
Debutålder:	Alla åldrar	Vanligen >40 år (men sjukdomen blir allt vanligare även bland barn)
Övervikt:	Ovanligt	Vanligt
Grad av hyperglykemi:	Kraftig (p.g.a. ingen eller mycket låg insulinkoncentration i blodet)	Ofta moderat
Ärftlighet:	Låg	Hög
Behandling:	Framförallt insulininjektioner	Motion, viktnedgång, blodsockersänkande mediciner (t.ex. metformin), ev. insulininjektioner

Hyperglykemi vs. hypoglykemi

	Hyperglykemi	Hypoglykemi
Definition:	Högt blodsocker	Lågt blodsocker
Symtom:	Trött, slö, muntorrhet, törstig, kissar mycket och ev. medvetslöshet/koma (diabeteskoma).	Trött, yr, dimsyn, huvudvärk, darrig, svettig, irriterad, orolig, förvirrad, kramper och ev. medvetslöshet/koma (insulinkoma).
Orsaker:	Insulinresistenta celler och/eller för låg insulinproduktion i bukspottkörteln.	För stor dos insulin i förhållande till mängden mat och fysisk aktivitet.
Komplika-tioner:	Kroppens blodkärl skadas vilket bl.a. kan orsaka blindhet, försämrad njurfunktion, känselbortfall i fötterna och att aterosklerosprocessen påskyndas i blodkärlen vilket i sin tur ökar risken för hjärtinfarkt och stroke.	Energibrist i hjärnan vilket kan leda till medvetslöshet (insulinkoma) och skador på hjärnan.
Åtgärder:	Åtgärderna är beroende på orsaken till hyperglykemin och hur högt blodsockret är men insulininjektion, blodsockersänkande tabletter och/eller förändrade levnadsvanor (mer fysisk aktivitet och mindre mat) är olika behandlingsstrategier.	Intag av snabba kolhydrater (druvsocker, juice etc.) som lite senare kompletteras med intag av mer långsamma kolhydrater. Vid allvarligare fall kan glukos (druvsocker) eller hormonet glukagon tillföras med hjälp av spruta.

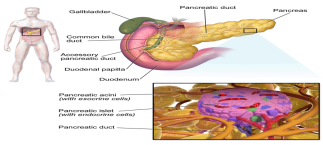
Det viktigaste från del 2:

Matris som visar vad du bör kunna efter denna del

Begrepp:	Teorier/modeller/problemlösning:
Insulin, bukspottkörteln (pankreas), langerhanska öarna, alfaceller, betaceller, insulinreceptorer, ligand, signaltransduktion, translokation, glut-4, vesiklar, glukagon, glykogenolysen, glykogen, glukoneogenesen, alfa-glukos, beta-glukos, monosackarider, disackarider, polysackarider, galaktos, fruktos, maltos, sackaros, laktos, amylos, amylas, amylopektin, kostfibrer, cellulosa, cellobios, kondensationsreaktion, hydrolysreaktion, nukleofil attack, α-glykosidbindning, β-glykosidbindning, α-1,4-glykosidbindning, β-1,4-glykosidbindning, α-1,6-glykosidbindning, glykemiskt index (GI), glykemisk belastning (GB/GL).	1. Kunna redogöra för hur glukagon kan höja blodsockret. 2. Kunna redogöra ingående för hur insulin kan sänka blodsockret. 3. Kunna redogöra för indelningen av olika typer av kolhydrater. 4. Kunna ange vilka monosackarider de olika disackariderna resp. polysackariderna är uppbyggda av. 5. Kunna förklara vad laktosintolerans innebär och varför laktosintoleranta kan få magproblem. 6. Kunna förklara varför kostfibrer som t.ex. cellulosa inte höjer blodsockret medan stärkelse gör det. 7. Kunna rita strukturen för alfa-, resp. beta-glukos. 8. Kunna redogöra för hur polysackarider bildas och spjälkas genom kondensations- resp. hydrolysreaktioner. 9. Kunna förklara varför diabetiker kan ha nytta av att äta livsmedel med lågt GI-värde och/eller lågt GB-värde. 10. Kunna redogöra för faktorer som påverkar ett livsmedels GI- resp. GB-värde (GL-värde). 11. Kunna redogöra för hur GI resp. GB (GL) för ett livsmedel kan mätas/beräknas.

Insulin sänker blodsockret

- ✓ **Insulin är ett hormon** som bildas i de langerhanska öarna i bukspottkörteln (i betacellerna) och utsöndras till blodet när blodsockret höjs.
- ✓ **Insulin fungerar som en "nyckel"** som binder till nyckelhål (insulinreceptorer) på cellerna och då "öppnas" cellerna. Cellerna kan då ta upp sockret (glukos) från blodet vilket innebär att blodsockret sjunker.

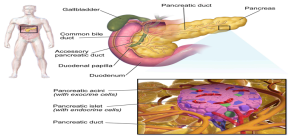


Bildkälla: "Blausen 0701 PancreaticTissue" by BruceBlaus. When using this image in external sources it can be cited as:Blausen.com staff. "Blausen gallery 2014". Wikiversity Journal of Medicine. DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 20018762.
- Own work. Licensed under CC BY 3.0 via Wikimedia Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0701_PancreaticTissue.png#/media/File:Blausen_0701_PancreaticTissue

Vi äter mat innehållande kolhydrater (t.ex. stärkelse och olika sockerarter)
↓
Nästan alla kolhydrater bryts ned och/eller omvandlas i levern till sockerarten glukos
↓
Blodsockret (glukoskoncentrationen) höjs
↓
Bukspottkörteln utsöndrar hormonet insulin
↓
Insulinet "öppnar upp" cellerna
↓
Glukos tas upp av cellerna
↓
Blodsockret (glukoskoncentrationen) sänks

Glukagon höjer blodsockret

- ✓ **Glukagon är ett hormon** som bildas i de langerhanska öarna i bukspottkörteln (i alfacellerna).
- ✓ **Glukagon ökar glukosproduktionen i levern** på 2 olika sätt vilket leder till ökad utsöndring av glukos från levern till blodet, vilket därmed höjer blodsockret.



Bildkälla: "Blausen 0701 PancreaticTissue" by BruceBlaus. When using this image in external sources it can be cited as:Blausen.com staff. "Blausen gallery 2014". Wikiversity Journal of Medicine. DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 20018762.
- Own work. Licensed under CC BY 3.0 via Wikimedia Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0701_PancreaticTissue.png#/media/File:Blausen_0701_PancreaticTissue

Vi äter inte på länge och/eller utför tung fysisk aktivitet
↓
Blodsockret (glukoskoncentrationen) sjunker
↓
Bukspottkörteln utsöndrar hormonet glukagon
↓
Glukagon ökar glukosproduktionen i levern vilket leder till att levern utsöndrar mer glukos till blodet
↓
Blodsockret (glukoskoncentrationen) höjs

Insulin och glukagon hjälps åt att reglera blodsockret

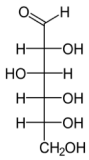
Insulin sänker → Aktivering av GLUT4 ↑, Glukoneogenesen ↓, Glykogenolysen ↓

Blodsockerkoncentrationen

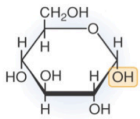
Glukagon höjer → Glukoneogenesen ↑, Glykogenolysen ↑

Glukos kan förekomma i tre olika former

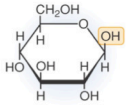
- ✓ **Glukos kan förekomma** i en linjär form och i två cykliska former (α-glukos och β-glukos).
- ✓ **α-glukos:** OH-gruppen på kol 1 är på motsatt sida som CH_2OH.
- ✓ **β-glukos:** OH-gruppen på kol 1 är på samma sida som CH_2OH.



Linjärt glukos



α-glukos



β-glukos

Kolhydrater delas in i mono-, di-, och polysackarider

Monosackarider:
- Glukos
- Galaktos
- Fruktos
- Etc.

Glukos (druvsocker) **Galaktos** **Fruktos** (fruktsocker)

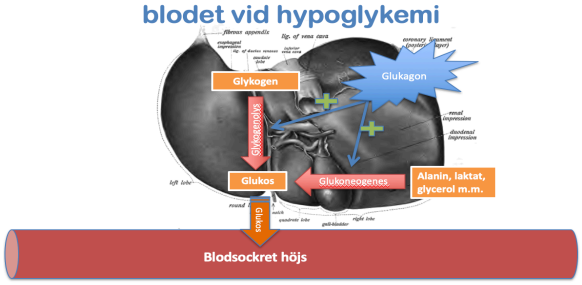
Disackarider:
- Maltos
- Sackaros
- Laktos
- Cellobios
- Etc.

Maltos **Laktos** (mjölksocker) **Sackaros (sukros)** (rörsocker)

Polysackarider:
- Amylos
- Amylopektin
- Cellulosa
- Glykogen
- Etc.

Amylos (ogrenad stärkelse) **Amylopektin (förgrenad stärkelse)**

Glykogen lagras i levern och utsöndras till blodet vid hypoglykemi



- ✓ **Hormonet glukagon som bildas i bukspottkörteln (pankreas) stimulerar** glykogenolysen i levern vilket innebär att lagrat glykogen (komplex kolhydrat bestående av långa förgrenade glukoskedjor) spjälkas till glukos som sedan utsöndras till blodet. Glukagon stimulerar även glukoneogenesen i levern vilket innebär att glukos nybildas från andra ämnen (t.ex. från aminosyran alanin) och sedan utsöndras till blodet.

Jämförelse mellan de vanligaste polysackariderna

	Amylos:	Amylopektin:	Glykogen:	Cellulosa:
Uppbyggd av:	α-glukos	α-glukos	α-glukos	β-glukos
Bindningar:	α-1,4-glykosid-bindningar	α-1,4- och α-1,6-glykosidbindningar	α-1,4- och α-1,6-glykosidbindningar	β-1,4-glykosid-bindningar
Förgreningar:	Nej	Ja, vid ungefär var 20-30:e glukos	Ja, vid ungefär var 8-12:e glukos	Nej
Funktion:	Lagrad energi hos växter	Lagrad energi hos växter	Lagrad energi hos djur	Bygger upp cellväggen hos växter

Glykemiskt index

- **Ett livsmedels glykemiska index (GI)** är ett mått på hur mycket livsmedlet påverkar blodsockret under 2 h efter intaget. Enbart livsmedel som innehåller kolhydrater kan ha ett GI-värde.
- **Det var David J. Jenkins** vid "the University of Toronto" och hans kollegor som under åren 1980-1981 utvecklade det här konceptet för att hjälpa diabetespatienter att välja rätt mat.
- **Mat med lägre GI ger** (med vissa undantag) ett lägre blodsocker och ett mindre behov av insulin och kan därför underlätta blodsockerkontrollen för personer med diabetes.

Livsmedel:	GI-värde:
Potatismos, pulver	90
Potatis (färskpotatis, kokad med skal)	62
Cornflakes	80
Vitt bröd	69
Yoghurt	36
Tacoskal	68
Äpple	36
Baljväxter	32
Havregrynsgröt	61
Läsk, Fanta	68

Tabellen baseras på glukos (GI= 100) som referensmedel.

Lågt GI: <55 **Medelhögt GI: 55-70** **Högt GI: >70**

GB-värdet visar bättre hur livsmedlet påverkar blodsockret

- **GB-värdet** (glykemisk belastning på svenska och glycemic load, GL, på engelska) är ett bättre värde att använda eftersom GB-värdet även tar hänsyn till mängden kolhydrater i en vanlig portion av livsmedlet.
- **GI- och GB-tabell**: http://www.mendosa.com/gi_by_gl.pdf

Livsmedel:	GI-värde:	GB-värde:
Popcorn	72	8
Chips	54	30
Spaghetti	42	20
Äpple	38	6
Cornflakes	81	21
Vattenmelon	72	4
Ris (parboiled)	47	17

$$GB = \frac{(GI \times \text{kolhydratinnehållet i en normalportion})}{100}$$

Lågt GB: <11 **Medelhögt GB: 11-19** **Högt GB: ≥20**

- **Diabetiker bör försöka välja livsmedel med lågt GB-värde** (om dessa livsmedel även är nyttiga ur andra aspekter) eftersom det kan underlätta deras blodsockerkontroll.

Det viktigaste från del 3:

Matris som visar vad du bör kunna efter denna del

Begrepp:	Teorier/modeller/problemlösning:
Fasteglukos, P-glukos, glukostoleranstest (OGTT), HbA1c, erytrocyt, glykerat hemoglobin, ELISA, mikrotitrerplatta, antikroppar, antigener, sekundär antikropp, enzym, substrat, islet cell antibodies (ICA), ö-antikroppar, autoantikroppar, betacellsdestruktion.	1. Kunna redogöra för de 3 tester som används för att diagnosticera diabetes mellitus (fasteglukos, OGTT och HbA1c). 2. Kunna redogöra för tillvägagångssättet vid en blodsockermätning. 3. Kunna redogöra för tillvägagångssättet vid ett glukostoleranstest inkl. de patientförberedelser som krävs inför testet. 4. Kunna förklara varför glykerade proteiner kan vara skadliga för kroppen. 5. Kunna bedöma om en person har diabetes utifrån de värden som fås vid mätning av fasteglukos, OGTT resp. mätning av Hb1Ac. 6. Kunna förklara hur diabetes typ 1 kan diagnosticeras med hjälp av ett ELISA-test (hur fungerar testet rent teoretiskt, vad tillsätts och varför tillsätts det, hur läser man av och tolkar resultatet etc.?). 7. Kunna redogöra för tillvägagångssättet vid ett ELISA-test (det praktiska handhavandet).

Sammanfattning: 3 tester kan göras för att diagnosticera diabetes mellitus

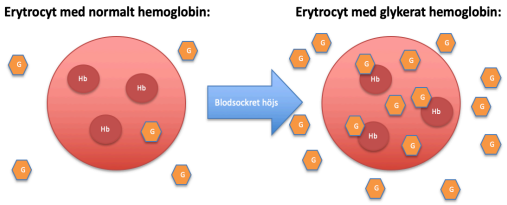
- ✓ **Mätning av fasteglukos:** Mätningen ska utföras efter en natts fasta och innan frukost (fasteglukos). Det som mäts är P-glukos (glukoskoncentrationen i plasma). Minst 2 mätningar vid olika tillfällen är nödvändigt för att fastställa diagnosen.
- ✓ **Glukostoleranstest (OGTT):** 75 gram glukos intas efter en natts fasta. Före intaget och efter 2 timmar mäts koncentrationen av P-glukos.
- ✓ **Mätning av glykerat hemoglobin (HbA1c):** Glukos i blodet kan reagera med och fastna på hemoglobinet i erytrocyterna, vi får då glykerat (eller glykolyserat) hemoglobin (HbA1c). HbA1c-värdet visar hur blodsockerhalten har legat de senaste två till tre månaderna före provtagningen och kallas därför även för långtidssockerprov.

Glukostoleranstest (OGTT)

- ✓ **Ett glukostoleranstest, OGTT (Oral Glucose Tolerance Test),** rekommenderas av WHO då man anser att diagnos med enbart fasteglukos leder till att uppemot 30 % av odiagnosticerad diabetes missas. Man anser även att OGTT är enda sättet att identifiera personer med IGT (nedsatt glukostolerans).
- ✓ **Tillvägagångssättet:** Vid undersökningen får testpersonen på morgonen dricka 75 g glukoslösning efter en natts fasta. 2 timmar efter intaget mäts glukoshalten i blodplasman och en bedömning görs av patientens glukosomsättning. Blodsockret mäts även alldeles före glukosintaget. Om blodsockret är förhöjt redan innan undersökningen påbörjas så skjuts undersökningen upp till ett annat tillfälle.
- ✓ **Undersökningen (OGTT) visar** patientens förmåga att normalisera glukosnivån efter intag av glukos, alltså patientens glukostolerans. Låg förmåga att producera insulin och/eller insulinresistens påverkar glukostoleransen negativt.

Mätning av glykerat hemoglobin (HbA1c)

- ✓ **Provet mäter hur mycket glukos** som fastnat på hemoglobinet i erytrocyterna (de röda blodkropparna).



Sammanfattning: Diagnosticering av diabetes mellitus (enligt WHO)

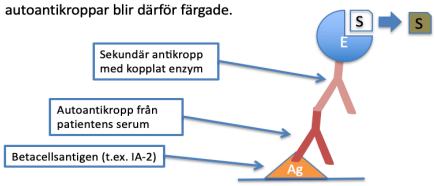
Bedömning:	Fasteglukos: (Glukoskoncentration i blodet vid mätning av fasteglukos)	OGGT: (Glukoskoncentrationen i blodet 2 h efter intag av 75 gram glukos)	HbA1c: (Koncentration av glykerat hemoglobin (HbA1c) i blodet)
Normalt:	< 6,1 mmol/l	< 7,8 mmol/l (venöst) < 8,9 mmol/l (kapillärt)	< 42 mmol/mol (venöst)
Nedsatt glukostolerans:	< 7,0 mmol/l	≥ 7,8 mmol/l (venöst) ≥ 8,9 mmol/l (kapillärt)	≥ 42 mmol/mol (venöst)
Diabetes:	≥ 7,0 mmol/l	≥ 11,1 mmol/l (venöst) ≥ 12,2 mmol/l (kapillärt)	≥ 48 mmol/mol (venöst)

Vad är syftet med ELISA-test?

- ✓ **Syftet med ELISA är att ta reda på** om provet (t.ex. ett serumprov från en patient) innehåller en specifik antikropp eller antigen.
- ✓ **Detektion av olika antikroppar eller antigener** kan användas för att t.ex. diagnosticera olika sjukdomar men även för att göra en del doping- och drogtester.
- ✓ **ELISA är en förkortning som står för:** ”Enzyme-Linked-ImmunoSorbent Assay”, (Enzymkopplad Immunabsorberande Analys).

Principen för att detektera autoantikroppar med ELISA-test

- ✓ **Det finns många varianter av ELISA-test** men i det här testet är syftet att detektera autoantikroppar i patientens serum. Till botten av brunnarna tillsätts därför ”betacellsantigener”. Sedan tillsätter vi patientens serumprov. Om serumprovet innehåller autoantikroppar kommer dessa binda till antigenerna i botten av brunnarna.
- ✓ **Genom att sedan tillsätta en sekundär antikropp med ett kopplat enzym,** och i det sista steget ett ofärgat substrat till enzymet, så kan vi få ett synligt resultat eftersom enzymet omvandlar det ofärgade substratet till ett färgat substrat. Brunnarna som innehåller autoantikroppar blir därför färgade.



ELISA-testet steg för steg (lite förenklat)

1. **Antigener:** Brunnarna i ELISA-plattan fylls med betacellsantigener (t.ex. IA-2) som under inkuberingstiden (ofta över natten) kommer binda till botten av brunnarna. Tvättning av brunnarna sker sedan för att tvätta bort det som ej har bundit.
2. **Serumprov:** Patientens serumprov tillsätts sedan. Om provet innehåller auotoantikroppar mot betacellsantigener så kommer auotantikropparna binda till dessa i botten av brunnarna. Tvättning av brunnarna sker sedan för att tvätta bort det som ej har bundit.
3. **Sekundär antikropp + enzym:** För att kunna se om autoantikroppar i serumprovet har bundit till antigenerna måste vi tillsätta en s.k. sekundär antikropp med ett kopplat enzym (sitter bundet till antikroppen). Om det finns autoantikroppar i brunnarna så kommer den sekundära antikroppen binda till dessa. Vi tvättar igen. Finns det inga autoantikroppar att binda till så kommer den sekundära antikroppen inte kunna binda utan istället tvättas bort i det här steget.
4. **Substrat:** I det sista steget tillsätts ett ofärgat substrat. Enzymet (som är kopplat till den sekundära antikroppen) har förmåga att omvandla detta ofärgade substrat till ett färgat substrat och det gör att brunnarna i ELISA-plattan får en mörkare färg. Detta sker dock endast om det finns autoantikroppar för annars har ju den sekundära antikroppen och enzymet redan tvättats bort!

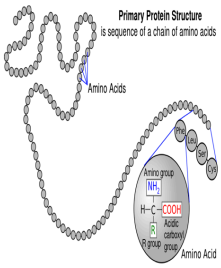
Det viktigaste från del 4:

Matris som visar vad du bör kunna efter denna del

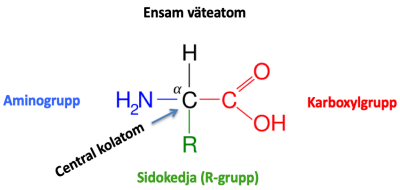
Begrepp:	Teorier/modeller/problemlösning:
Aminosyror, peptider, dipeptider, tripeptider, oligopeptider, polypeptider/polypeptidkedja, proteiner, äggviteämnen, aminogrupp, karboxylgrupp, sidokedja (R-grupp), alfa-kolet, zwitterjoner (amfojoner), essentiella aminosyror, polära sidokedjor, opolära sidokedjor, negativt laddade sidokedjor, positivt laddade sidokedjor, kondensationsreaktioner, peptidbindning, N-terminal, C-terminal, globulära proteiner, fiberproteiner, enzymer, reglerande proteiner, förrådsproteiner, transportproteiner, strukturproteiner, försvarsproteiner, receptorer, motorproteiner, glykoproteiner, lipoproteiner, hemoproteiner, fosfoproteiner, flavoproteiner, metalloproteiner, proteoglykaner, hemoglobin, primärstruktur, sekundärstruktur, tertiärstruktur, kvartärstruktur, alfahelix, betastrukturer, betasträngar, betaflak (betaplattor), parallella betaflak, antiparallella betaflak, svängar, vätebindningar, hydrofoba interaktioner, disulfidbryggor, saltbrygga, jonbindning, denaturering, pH, protoner (H^+), hydroxidjoner (OH^-), exogent insulin, endogent insulin, monomerer, dimerer, hexamerer, direktverkande insulin, snabbverkande insulin, långverkande insulin, mycket långverkande insulin.	1. Kunna redogöra för den generella uppbyggnaden av en aminosyra inkl. att kunna rita dess struktur (zwitterjonvarianten). 2. Kunna ange de 4 grupper som aminosyrorna delas in i och kunna förklara skillnaden mellan dessa 4 grupper. 3. Kunna avgöra vilken grupp en viss aminosyra tillhör utifrån strukturen av dess sidokedja. 4. Översiktligt kunna beskriva hur aminosyror kopplas ihop med varandra till proteiner i s.k. kondensationsreaktioner. 5. Kunna ange de 2 huvudgrupper som proteinerna delas in i. 6. Kunna ange olika typer av globulära proteiner och deras funktioner. 7. Kunna redogöra för ett proteins 4 strukturnivåer och hur dessa uppkommer. 8. Kunna redogöra för olika typer av bindningar som skapar och stabiliserar proteinets veckning och struktur. 9. Kunna förklara varför ett proteins struktur är helt avgörande för dess funktion. 10. Kunna förklara kopplingen mellan felveckade proteiner och sjukdomar som t.ex. diabetes typ 2. 11. Kunna redogöra för olika faktorer som orsakar denaturering av proteiner och varför dessa faktorer orsakar det (framförallt varför ett förändrat pH-värde kan göra det). 12. Kunna redogöra för insulinets struktur. 13. Kunna redogöra för hur insulin lagras i betacellerna. 14. Kunna redogöra för olika varianter av exogent insulin och hur dessa modifierats för ett snabbare eller långsammare upptag. 15. Kunna redogöra för upptag av exogent (injicerat) insulin och de faktorer som påverkar upptagningshastigheten.

Proteiner är uppbyggda av ett stort antal aminosyror

- ✓ **Proteiner är framförallt uppbyggda** av ett stort antal aminosyror (minst 50 st men ofta flera hundra eller ännu mer) som sitter bundna till varandra i en eller flera långa kedjor. Varje aminosyrakedja kallas för en polypeptid.
- ✓ **Polypeptidkedjan (eller kedjorna)** är veckad på ett specifikt sätt vilket medför att proteinet får en specifik 3-dimensionell struktur.
- ✓ **Strukturen av proteinet** bestämmer vilken funktion proteinet har.

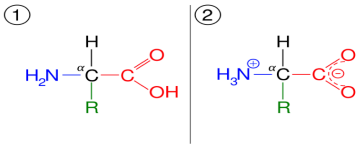


Aminosyrornas uppbyggnad



- ✓ **Bilden visar den generella bilden** över en aminosyras uppbyggnad. Det finns dock många olika aminosyror med olika strukturer. Aminogruppen, karboxylgruppen, den ensamma väteatomen och den centrala kolatomen (alfa-kolet) är dock lika för alla aminosyror. Det som skiljer sig åt är sidokedjan (R-gruppen). Sidokedjan är specifik för varje aminosyra och kan se ut på många olika sätt. Det är också sidokedjan som gör att olika aminosyror kan ha olika egenskaper (t.ex. olika isoelektrisk punkt eller olika löslighet i vatten).

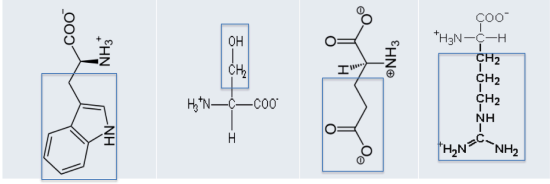
Aminosyror uppträder oftast som zwitterjoner (amfojoner)



- ✓ **Aminosyror har väldigt sällan utseendet som bild 1 visar.** Istället uppträder aminosyror oftast som zwitterjoner (kallas även för amfojoner) som bild 2 visar. Zwitterjoner är joner som har både en positiv och en negativ laddning. Karboxylgruppen är negativt laddad medan aminogruppen är positivt laddad (detta är det vanligaste tillståndet).
- ✓ **Karboxylgruppen är en svag syra** vilket innebär att den, vid moderata pH-värden, har avgett en proton. Karboxylgruppen är därför i normala fall negativt laddad; COO^-.
- ✓ **Aminogruppen är en svag bas** vilket innebär att den, vid moderata pH-värden, har tagit upp en proton. Aminogruppen är därför i normala fall positivt laddad; NH_3^+.

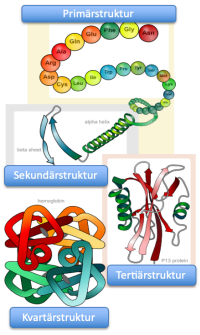
Aminosyrorna delas in i 4 grupper utifrån sidokedjornas struktur

Opolära sidokedjor:	Polära, oladdade sidokedjor:	Negativt laddade sidokedjor (sura):	Positivt laddade sidokedjor (basiska):
Alanin, Glycin, Valin, Leucin, Isoleucin, Prolin, Fenylalanin, Tryptofan, Metionin	Cystein, Serin, Treonin, Tyrosin, Asparagin, Glutamin	Asparaginsyra, Glutaminsyra	Lysin, Arginin, Histidin
Tryptofan	**Serin**	**Glutaminsyra**	**Arginin**



Ett proteins struktur kan beskrivas utifrån 4 strukturnivåer

1. **Primärstruktur:** Sekvensen av aminosyror i proteinet. Aminosyrorna anges från N-terminalen till C-terminalen. Om proteinet består av flera polypeptidkedjor anges sekvensen för resp. kedja. Primärstrukturen är avgörande för övriga strukturer.
2. **Sekundärstruktur:** De olika typer av veckningar som uppstår längs med polypeptidkedjan/kedjorna, t.ex. alfahelixar, betastrukturer och svängar.
3. **Tertiärstruktur:** Tertiärstrukturen är proteinets 3-dimensionella struktur. Den visar hur de olika sekundärstrukturerna binder till varandra och därmed hur de är placerade i "rymden" i förhållande till varandra.
4. **Kvartärstruktur:** Vissa proteiner består dock av flera polypeptidkedjor. Kvartärstrukturen är den totala 3-dimensionella strukturen av proteinet inklusive hur de olika subenheterna (polypeptidkedjorna) sitter i förhållande till varandra.

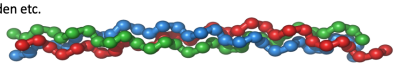


Proteinerna kan delas in i 2 huvudgrupper

- ✓ **Globulära proteiner (aktiva proteiner):** De globulära proteinerna bildar sfäriska molekyler och är "aktiva" proteiner (till exempel enzymer och transportproteiner). Globulära proteiner löser sig i vatten och har vanligtvis många olika sekundärstrukturer. Hemoglobin är ett exempel på ett globulärt protein. Hemoglobinet finns i erytrocyterna och binder syre.

Hemoglobin

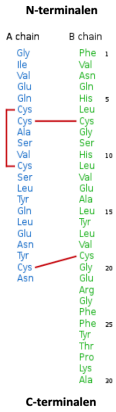
- ✓ **Fiberproteiner (strukturproteiner):** Fiberproteinerna kännetecknas av långa, raka kedjor. De är passiva "strukturelement" i till exempel hår, naglar och bindväv och hjälper på så sätt till att bygga upp kroppens olika vävnader. Fiberproteiner ger styrka och flexibilitet, är olösliga i vatten och har för det mesta bara en enda sekundärstruktur. Kollagen är ett exempel på ett fiberprotein. Kollagen är det vanligaste proteinet i kroppen och bygger upp bindväven, benvävnaden etc.



Kollagen

Insulinets struktur

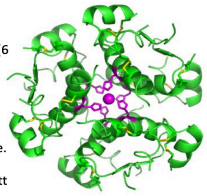
- ✓ **Insulin består av totalt 51 aminosyror** varav en A-kedja med 21 aminosyror och en B-kedja med 30 aminosyror.
- ✓ **Både A- och B-kedjan härstammar** från en och samma polypeptidkedja men efter att insulinet har bildats i ribosomen modifieras det i ER vilket leder till att polypeptidkedjan klyvs och vi får 2 mindre kedjor.
- ✓ **Insulins empiriska formel:** $C_{254}H_{377}N_{65}O_{75}S_6$
- ✓ **Sekundärstrukturer:** A-kedjan består framförallt av 2 korta alfahelixar. B-kedjan består av 1 längre alfahelix och en betasträng. Det förekommer även olika typer av svängar i de båda kedjorna. B-kedjans alfahelix är lindad lite grann runt A-kedjan (helixen är böjd i en v-form runt A-kedjan).
- ✓ **Läs mer:** http://www.ebi.ac.uk/pdbe/widgets/QuipStories/insulin/insulin.pdf



Bildkälla: « Insulin seq vertical » par Aa77zz — Travail personnel. Sous licence Domaine public via Wikimedia Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Insulin_seq_vertical.svg#/media/File:Insulin_seq_vertical.svg

Insulin lagras som hexamerer i betacellerna

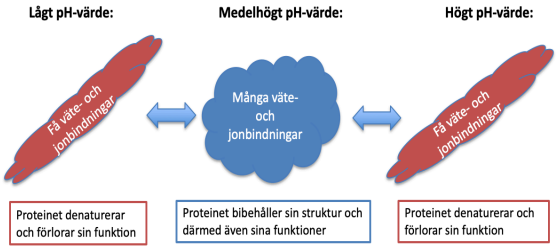
- ✓ **Insulinet är aktivt och kan binda** till sin receptor när det förekommer som en monomer (1 insulinmolekyl). Insulin kan dock förekomma som både en monomer, dimer (2 insulin) eller hexamer (6 insulin).
- ✓ **I betacellerna lagras insulin i vesiklar i form av hexamerer** (6 insulinmolekyler som binder till två centrala zinkjoner) eftersom det är en stabilare lagringsform av insulinet. Vid hög insulinkoncentration (som det är i t.ex. vesiklarna) kommer insulinmolekyler att spontant bilda hexamerer.
- ✓ **Zinkjonerna hjälper till** att göra hexamererna ännu stabilare.
- ✓ **När insulinet utsöndras till blodet kommer hexamererna** att upplösas och vi får fria insulinmolekyler. Anledningen är troligtvis det högre pH-värdet i blodet och den betydligt lägre koncentrationen av fria zinkjoner. Även koncentrationen av insulin minskar i blodet jämfört med i vesiklarna vilket minskar risken att frisläppta insulinmolekyler återigen bildar hexamerer.



Hexamer av insulin

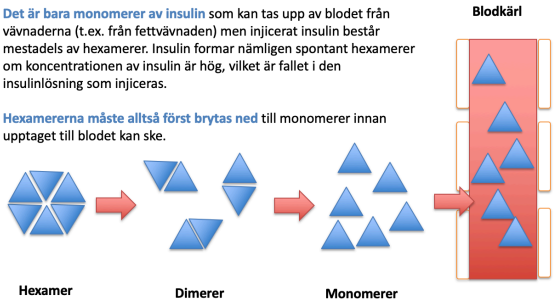
Bildkälla: "InsulinHexamer" by The original uploader was Takometer at English Wikipedia - Transferred from en.wikipedia to Commons.. Licensed under CC BY 2.5 via Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:InsulinHexamer.jpg#/media/File:InsulinHexamer.jpg

Sammanfattning över hur pH-värdet påverkar proteinerna



Upptag av exogent (injicerat) insulin

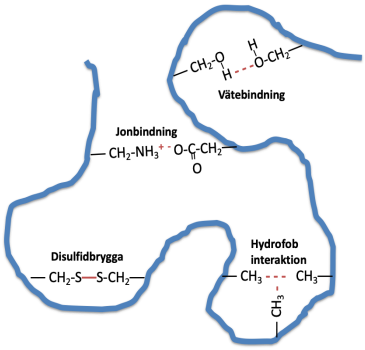
- ✓ **Det är bara monomerer av insulin** som kan tas upp av blodet från vävnaderna (t.ex. från fettvävnaden) men injicerat insulin består mestadels av hexamerer. Insulin formar nämligen spontant hexamerer om koncentrationen av insulin är hög, vilket är fallet i den insulinlösning som injiceras.
- ✓ **Hexamererna måste alltså först brytas ned** till monomerer innan upptaget till blodet kan ske.



Faktorer som påverkar hur snabbt insulinet tas upp

Faktorer:	Förklaring:
Vilken typ av insulin som används	Insulinet kan vara modifierat på olika sätt vilket påverkar upptaget och effekten av insulinet. De olika typerna är: Direktverkande, snabbverkande, långverkande eller mycket långverkande.
Injektionsdjup	Om injektionen sker i muskeln (djupare) blir upptaget snabbare än om det sker subkutant (i underhudsfettet, ligger ytligare).
Injektionsställe	Intravenöst ger snabbast upptag, injektion i magen ger snabbare upptag än från låret och skinkan, i skinkan ger ett något snabbare upptag än i låret.
Genomblödningen i fettvävnaden	Ökad genomblödning ger snabbare upptag. En varm dusch, varmt bad, bastu etc. kan öka genomblödningen. Vätskebrist, rökning och en kall dusch/bad minskar genomblödningen.
Tjockleken på underhudsfettet	Ett tjockare lager underhudsfett ger ett långsammare upptag.
Koncentrationen av insulinet	Om koncentrationen av det injicerade insulinet är högre så kommer givetvis upptaget av insulin till blodet också bli snabbare.

Proteinernas veckning och struktur skapas och stabiliseras av olika typer av bindningar

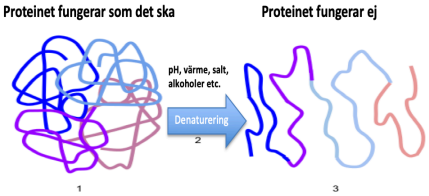


Proteinernas veckning och struktur skapas och stabiliseras av olika typer av bindningar

- ✓ **Vätebindningar:** Vätebindningar uppstår mellan olika delar i polypeptidkedjans "ryggrad" (mellan syre- och väteatomer). Vätebindningar uppstår även mellan olika aminosyrors polära sidokedjor (även här väte- och syreatomer alt. väte- och kväveatomer). Vätebindningar uppstår även mellan olika aminosyrors polära sidokedjor och de omgivande vattenmolekylerna vilket också är viktigt för att stabilisera den tredimensionella strukturen hos proteinet.
- ✓ **Hydrofoba interaktioner:** Spontant kommer hydrofoba sidokedjor vända sig inåt mot centrum av proteinet (bort från det omgivande vattnet) och där binda till andra hydrofoba sidokedjor. Detta sker delvis p.g.a. att vattenmolekylerna inte vill samverka med och binda till hydrofoba ämnen utan hellre binder till andra vattenmolekyler eller andra polära ämnen eftersom det genererar starkare och stabilare bindningar (vätebindningar). De hydrofoba sidokedjorna binder då istället till varandra.
- ✓ **Jonbindningar (saltbryggor):** Uppstår mellan positivt och negativt laddade sidokedjor (R-grupper), precis som 2 joner i ett salt.
- ✓ **Disulfidbryggor:** En disulfidbrygga utgörs av 2 svavelatomer, från 2 olika sidokedjor, som binder till varandra med en polär kovalent bindning. Obs. enbart aminosyran cystein har svavel i sin sidokedja så det är alltså 2 olika cysteinmolekyler som binder till varandra med en disulfidbrygga.

Denaturering av proteiner innebär att de förlorar sin 3-dimensionella struktur

- ✓ **Proteiner kan denatureras** vilket innebär att de veckas ut och förlorar sin 3-dimensionella struktur (även DNA, RNA och andra molekyler kan denatureras). Om proteinet förlorar sin 3-dimensionella struktur innebär det även att proteinet förlorar sin funktion.



Olika faktorer som orsakar denaturering av proteiner

Faktorer:	Bindningar som bryts:	Mekanism:
Värme	Vätebindningar, hydrofoba interaktioner	Bindningarna i proteinet (vätebindningar och hydrofoba interaktioner) börjar vibrera så kraftigt att de tillslut brister.
Syror och baser (förändring i pH)	Jonbindningar (saltbryggor), vätebindningar	Sidokedjornas laddningar förändras etc. vilket gör att jonbindningar och vätebindningar upplöses.
Alkoholer	Vätebindningar	Alkoholmolekylerna binder till polära sidokedjor i proteinet med vätebindningar vilket bryter existerande vätebindningar mellan olika sidokedjor.
Salter	Vätebindningar med omgivande vattenmolekyler	De vattenmolekyler som omgärdar proteinet bidrar till proteinets struktur. Vattenmolekylerna binder med vätebindningar till de polära sidokedjorna vilket stabiliserar proteinets struktur, samtidigt så ser vattnet till att de hydrofoba sidokedjorna är vända inåt mot proteinets centrum. Vid hög saltkoncentration kommer jonerna i saltet attrahera de vattenmolekyler som omgärdar proteinet. När vattenmolekylerna lämnar proteinet kommer strukturen inte kunna bibehållas och proteinet denatureras.