

Fasit til oppgavene

Blodet

- 1) Lag en oversiktlig fremstilling over blodets sammensetning og hovedfunksjoner.

Blodet er sammensatt av væske og celler. Væsken og dets innhold av proteiner og andre løste stoffer kalles blodplasma og utgjør i snitt 55 % av volumet. De løste stoffene inkluderer proteiner, elektrolytter, glukose, aminosyrer og fettstoffer. Det resterende er blodceller som utgjør omtrentlig 45 % av blodets volum. Cellene i blodet er av ti ulike typer tilhørende de tre hovedkategoriene erythrocytter (røde blodceller) trombocytter (blodplater) og leukocytter (hvite blodceller). Av sistnevnte har vi minimum åtte undergrupper: monocytter, nøytrofile granulocytter, eosinofile granulocytter, basofile granulocytter, B-lymfocytter, T-lymfocytter, NK-celler og dendrittiske celler.

Blodets hovedfunksjoner er tilknyttet transport av gasser (O_2 , CO_2), næringsstoffer, salter, hormoner, antistoffer, avfallsstoffer og blodceller. Blodet deltar direkte eller indirekte i reguleringen av pH, væskevolum og temperatur. Videre er blodet i seg selv en aktiv bidragsyter i å beskytte organismen ved hjelp av blodplater, komplementsystemet og transport av immunceller.

- 2) Beskriv erythrocyttenes oppbygning, inkluder hemoglobin, og livsløp, herunder produksjon, funksjon og nedbrytning.

Erythrocyttene er runde og bikonkave celler. De buer innover mot cellens midte på to sider. De er ca. 7–8 μm i diameter og har en tykkelse på om lag 2,5 μm . Erythrocyttene har en levetid i blodbanen på 120 døgn, og det er rundt 5 millioner av dem per mikroliter (μl) blod. Hovedfunksjonen til erythrocyttene er å transportere oksyngengass (O_2) og karbondioksidgass (CO_2). Det er hemoglobinet i erythrocyttene som binder disse gassene slik at de kan transporteres i blodet.

Hemoglobin (Hb) er et protein bestående av fire proteinkjeder. Sentralt i hver av disse fire proteinkjedene finner vi det vi kaller en hemgruppe. Dette er en kjemisk forbindelse som inneholder jernatomer (Fe^{2+}). Hemgruppen binder ett O_2 -molekyl. Med andre ord vil hvert Hb-molekyl binde inntil fire O_2 -molekyler. Når O_2 transporteres i blodet, er ca. 98,5 % av det bundet til Hb i erythrocyttene. Tilsvarende blir ca. 23 % av CO_2 fra vevene transportert tilbake til lungene bundet til Hb.

Erythrocyttene dannes fra stamceller i den røde beinmargen og overføres derfra til blodbanen. Produksjonen av erythrocyttene styres av en rekke ulike vekstfaktorer. Når det gjelder erythrocyttenes dannelse, er det likevel hormonet erythropoetin, (EPO), som er den viktigste regulatoren av erytropoesen, altså dannelsen av erythrocyttene. EPO skilles ut fra nyrene og til dels fra leveren når oksygennivået i blodet er synkende, ved hypoksi. Det følger så blodet i kroppen og ender til slutt opp i beinmargen der det virker på de bloddannende stamcellene og slik stimulerer dem til å dele seg og utvikle seg til erythrocytter.

Etter 120 levedøgn, når erythrocyttene ødelegges og dør, blir de fagocyttert, dvs. at de blir brutt ned av fagocytter. Hemoglobinet klippes opp i mindre deler som gjenbrukes eller skilles ut av kroppen.

Ettersom Hb består av proteiner og hemgrupper, vil proteinene klippes opp og aminosyrene gjenbrukes. Jernatomene i hemgruppene tas vare på og lagers i leveren, milten og slimhinnene i form av ferritin, det vil si jern bundet til protein. Dette jernet kan overføres til blodet for å transporteres dit det trengs, og blir da transportert i form av transferrin. Det resterende av hemgruppene, som inneholder en del nitrogen, omdannes til bilirubin som tas opp av leveren og gjøres vannløselig. Fra leveren overføres bilirubinet via gallen til tynntarmen, der det ved hjelp av bakterier videre omdannes til urobilinogen, som igjen omdannes til sterkobilin, som føres ut av kroppen med avføringen.

- 3) Gi en enkel forklaring på hva en hematopoetisk stamcelle er og har som rolle, og hva som ligger i begrepet det hematopoetiske miljø.

Alle blodceller stammer fra et felles opphav, de hematopoetiske eller bloddannende stamcellene. De finner vi i beinmargen hos voksne. Dannelsen av samtlige blodceller begynner derfor alltid i beinmargen. Alle, med unntak av T-lymfocytene, som modnes i thymus, vil også modnes og ferdigproduseres i beinmargen.

Det miljøet av stamceller, modnende celler, andre celletyper i beinmargen og de mange vekstfaktorene som finnes der, kaller vi det hematopoetiske miljøet.

Vekstfaktorer er proteiner som skilles ut av celler i beinmargen, og som er i stand til å påvirke både stamceller og celler under modning. Fysisk kontakt via reseptorer og overflatemolekyler mellom stamceller og andre celler, eksempelvis fibroblaster og adipocytter, kan også påvirke og regulere stamceller og modning av celler i beinmargen. Alt dette skjer og reguleres i det hematopoetiske miljøet.

- 4) Hemostasen består av tre prosesser. Beskriv disse tre og hvordan de sammen bidrar til å stoppe blødninger.

Hemostasen er sammensatt av ulike fysiologiske mekanismer som virker sammen i å stoppe blødninger. Det er tre mekanismer som sammen utgjør hemostasen: spasmereaksjon, dannelse av plateplugg og koagulering.

Spasmereaksjonen består i at blodårene i det skadete området trekker seg raskt og kraftig sammen. Sammentrekningen er kraftigere enn den normale sammentrekningen som ses ved regulering av blodtrykk, og den er spastisk. Det betyr at den er nærmest krampaktig, kraftig og gjerne vedvarende. Dette hindrer umiddelbart blodtap.

Idet blod kommer i kontakt med miljøet utenfor selve blodåren, vil det aktivere trombocytter. Det er proteinet kollagen som befinner seg i bindevevet i selve blodårene og området utenfor, som er den initiale stimulatoren for trombocytaktivering. Ved en blodåreskade aktiveres en rekke trombocytter som i seg selv vil aktivere andre, og det oppnås en lokal og massiv trombocytaktivering. De aktiverte trombocytene vil endre form og bli klebrige. Membranproteiner vil endre seg med den konsekvensen at trombocytter fester seg til hverandre og danner et massivt nettverk. Videre skiller aktiverte trombocytter også ut proteinet von Willebrands faktor (vWF). Det har den egenskapen å både binde kollagen og aktivere trombocytter. Dermed vil de aktiverte trombocytene som fester seg til hverandre, samtidig bli festet til selve skaden i blodåren, som fører til at det dannes en plugg der. Denne platepluggen tetter skaden i blodåren og hemmer blodtap.

Koagulasjonssystemet består av en rekke proteiner som er løst i blodplasma. Under spesielle stimuli, som en skadet blodåre, dannes det et trådformet nettverk av lange proteiner. Dette nettverket fester seg i det skadede området av blodåren samtidig som det fanger og binder opp en rekke ulike blodceller som

følger sirkulasjonen. På den måten, og sammen med plateplugger som dannes samme sted, lages et biologisk «plaster» i den skadede blodåren. Det fører til at blodtapet reduseres og stanses, og det initieres en heling av skaden.

Vi ser at alle de tre mekanismene som er beskrevet over, bidrar til å hemme blodtap både hver for seg og samlet, og at heling av skaden initieres via koagulering og blodplateaktivering.

5) Hvilken rolle har det fibrinolytiske systemet?

Selv om aktiveringen av koagulasjonsfaktorer er nøye og godt regulert, er ikke aktivering av koagulasjonsfaktorer helt fraværende selv om det ikke er blødninger til stede. For å kompensere for u hensiktsmessig aktivering av koagulasjonsfaktorer er kroppen derfor utstyrt med et eget system som motarbeider koagulasjonssystemet. Dette kalles det fibrinolytiske systemet.

Dermed er det til enhver tid en balanse mellom disse to systemene – koagulasjonssystemet og det fibrinolytiske systemet – som bestemmer om det igangsettes en koagulasjonskaskade eller ikke. Når en blodåre virkelig skades, vil det bli mye høyere aktivitet i de koagulasjonsfremmende mekanismene enn i det fibrinolytiske systemet, og dermed vil disse mekanismene dominere.

6) Beskriv AB0-systemet og forklar hvorfor en person med blodtype B ikke kan motta blod fra en giver med blodtype AB.

På erytrocyttene finnes en rekke ulike membranproteiner. To av disse har fått navnene A og B, og de er en del av det vi kaller AB0-systemet. Totalt fins det fire hovedvarianter av blodtyper innen AB0-systemet: A, B, AB og 0.

Det vesentlige i forbindelse med AB0-systemet er at de som har blodtype A, har antigen-A på celleoverflaten og danner spontant antistoffer mot antigen av typen B. Tilsvarende, de som har blodtype B, har antigen-B på celleoverflaten og danner spontant antistoffer mot antigen-A. Videre, de som har blodtype 0, har verken antigen-A eller -B på sin overflate, og de danner antistoffer mot begge disse antigenene. Til sist, de som har blodtype AB, har både antigen-A og antigen-B på sin overflate, og de danner ikke antistoffer mot noen av disse to antigenene.

Et antistoff er et mindre protein som flyter fritt i blodet, og som binder et antigen. Antistoffer mot antigen-A, det vi forenklet kaller antistoff-A, har den egenskapen at det kan binde seg til antigen-A. Ikke bare binder det slike antigener, det kan også binde to av dem samtidig, og de to kan sitte på ulike erythrocytter. Dermed kan blodet klumpe seg når det utsettes for store mengder antistoffer. Merk: Ved feil blodoverføring er det antistoffet i mottagerens blod som fører til at erythrocyttene i donorblodet klumper seg sammen.

Grunnen til at en person med blodtype B ikke kan motta blod fra en person med blodtype AB, er at mottageren har antistoff A. Dette antistoffet vil binde seg til antigen-A på donorcellene (AB-cellene) og føre til at disse klumper seg sammen. Slike klumper kan tette små blodårer, og erythrocytter kan ødelegges slik at hemoglobin havner i blodet. Det kan skade andre vev, som f.eks. nyrer.

Immunsystemet

- 1) Hvilke typer mikroorganismer beskytter immunsystemet oss mot (svar kort)?

Immunsystemet beskytter organismen mot bakterier, parasitter, sopp, virus og prioner.

2) Beskriv immunsystemets førstelinjeforsvar.

Førstelinjeforsvaret er de barrierene organismen er utstyrt med, og som skaper motstand mot invasjon av mikroorganismer, men også mot skade av annen ytre påvirkning, som temperatur og mekanisk påvirkning.

Førstelinjeforsvaret består av huden, slimhinnene, magesyren, spytt og tårer samt normalfloraen. Normalfloraen er de bakteriene vi har i og på huden, i munnhulen og slimhinnene, inkludert tarmen, men som normalt ikke er sykdomsfremmende. Tømmingen av urinblæren kan også regnes som en del av førstelinjeforsvaret.

3) Hvilken rolle har fagocytter, betennelsesreaksjonen og feber med hensyn til å beskytte organismen mot mikroorganismer.

Fagocytter er spise-celler, men fagocytene er ingen egen cellype. Fagocytter er heller en betegnelse på en gruppe immun-celler som spiser og bryter ned ulike partikler, bakterier og celler som ikke tilhører verten. I tillegg vil fagocytter renske opp i vertens egne celler og bryte ned de som er døde, og de som av annen grunn skal brytes ned. Immunceller som tilhører fagocytene, inkluderer makrofagene og de nøytrofile og de eosinofile granulocytene.

Betennelsesreaksjonen er en fysiologisk reaksjon på og kompensasjon for vevsskade. Det er altså kroppens egen reaksjon på at vev er i ferd med å skades, forårsaket av for eksempel mekanisk belastning eller mikroorganismer. Konsekvensen av betennelsesreaksjoner er at immun- og reparasjonssystemene aktiveres.

En betennelsesreaksjon gjenkjennes ved at man, ved det skadede området, hovner opp, området blir gjerne rødt og får nedsatt funksjon, og i tillegg er det vanlig med smerter på stedet.

Det handler om at immunforsvaret har igangsatt en forsvars- og reparasjonsreaksjon. Den fysiske skaden, eller en bakterieinfeksjon, vil få immunceller lokalt i det skadede eller infiserte området til blant annet å skille ut proteinet histamin, noe som medfører at blodårene lokalt utvider seg, en lokal vasodilatasjon. Denne utvidelsen av blodårer har som hensikt å lede mer blod til stedet, dermed også immunceller. Videre ser man at kapillarene i dette området får økt permeabilitet. Det medfører at væsken i blodet lettere forflytter seg ut av blodbanen og inn i det omliggende vevet. Vasodilatasjonen og økt væsketransport ut av blodårene forklarer således hevelsen som oppstår lokalt. Ved en betennelsesreaksjon vil det i tillegg igangsettes en kjemotakse. Dette leder til at immunceller tiltrekkes det aktuelle området der skaden eller infeksjonen har oppstått. Hensikten med alt dette vil nettopp være å igangsette en forsvarsreaksjon mot eventuelle mikroorganismer, noe immuncellene står for, samt reparasjon som krever energi og næringsstoffer. Jo mer blod, desto mer immunceller og næringsstoffer. Konsekvensen av dette blir også at dette oppleves varmt og rødt, ettersom det er mye blod i området, og smertefullt fordi væsken som presses ut av blodårene, sprenger på det omliggende vevet som inneholder mange nervefibrer.

Feber er kroppens fysiologiske reaksjon på eksempelvis en infeksjon og beskrives som kontrollert hypertermi. Det som ofte skjer ved feber, er at mikroorganismer som aktiverer immunceller, nærmere bestemt makrofager, stimulerer disse makrofagene til å skille ut et lokalt signalstoff som kalles interleukin-1. Interleukin-1 vil så virke på hypothalamus, der vi finner kroppens senter for temperaturregulering, og medfører frisetting av prostaglandiner i dette området. Sistnevnte får på sin side nervesystemet til å endre kroppstermostaten til noe høyere temperaturnivå enn det som er fysiologisk normalt. Hva feberen har å si for bekjempelsen av den invaderende mikroorganismen, er ikke helt klart. En forklaring går ut på at økt temperatur fører til økt aktivitet i

biokjemiske prosesser i cellene. Dette kan man tenke seg kan gi et mer aktivt immunsystem som derigjennom kanskje blir mer effektivt i bekjempelsen av invasjonen. En annen forklaring kan være at en temperaturøkning, på en eller annen måte, kan hemme den invaderende mikroorganismen.

4) Gi en kortfattet forklaring på rollen til komplementsystemet.

Komplementsystemet er et proteinsystem som aktiveres primært ved bakterieinfeksjoner. Proteinene i komplementsystemet lager blant annet en rekke porer i bakteriers cellemembran slik at de ødelegges og dør. I tillegg har komplementsystemet en stimulerende effekt på fagocytose og betennelsesreaksjonen.

5) Gjør rede for hvordan B-lymfocytene, og deres antistoffer, reagerer mot og eliminerer antigener.

På overflaten av B-lymfocytene fins det reseptorer mot ett gitt fremmed antigen. Når det gjelder mikroorganismer, er det særlig bakterieantigener B-lymfocytene gjenkjenner. Når et slikt antigen treffer på den riktige B-lymfocytten, og det oppstår en binding mellom antigenet og reseptoren på B-lymfocytten, oppstår det umiddelbart en klonal seleksjon. Det innebærer at denne ene B-lymfocytten som har bundet et fremmed antigen, gjennomgår en massiv celledeling, og det lages store mengder identiske kopier av denne B-lymfocytten, såkalte B-lymfoblaster. Disse vil ha nøyaktig samme reseptor på sin overflate som den opprinnelige B-lymfocytten hadde, og de vil nå i mye større grad enn i utgangspunktet binde store deler av det fremmede antigenet som har invadert kroppen. Ved en slik binding mellom

antigen og de nyproduserte B-lymfoblastene utvikler sistnevnte celler seg til det vi kaller plasmaceller.

Plasmacellene har én oppgave, de masseproduserer antistoffer som skiller ut av plasmacellene og virker ekstracellulært. Merk at disse antistoffene er direkte kopier av den reseptoren som den opprinnelige B-lymfocytten hadde på sin overflate.

Effekten av antistoffene som skiller ut, kan inndeles i fire hovedfunksjoner: 1) Nøytralisering: Store mengder antistoffer medfører at disse nærmest kan dekke til og kle inn den bakterien, viruset eller toksinet det aktuelle antigenet befinner seg på. Dermed opphører eller reduseres de skadelige effektene av mikroorganismen. Den nøytraliseres. Videre gjenkjenner og binder fagocytter de konstante delene på egne antistoffer. Disse fagocytterne vil dermed ikke bare binde antistoffene, men spise og bryte ned hele komplekset av antistoffer og mikroorganisme, og dermed fjerne dem fra verten. 2) Agglutinerings: Antistoffer kan kjenne igjen antigener i form av proteiner på celler, slik som på erytrocyttene, og binde disse sammen i store komplekser. Slik sammenbinding av celler med antistoffer kalles agglutinasjon. Fagocytter kan spise slike ansamlinger av celler på samme måte som beskrevet under nøytralisering. 3) Utfelling: Utfelling vil si at stoffer som er fullstendig oppløst og blandet ut i en væske, blir felt ut, med den konsekvens at de nærmest klumper seg sammen. Antistoffer kan felle ut mindre molekyler som opptrer som antigener, og slik klumpe dem sammen og gjøre dem tilgjengelige for fagocytter som beskrevet over. 4) Komplementaktivering: Antistoffer medvirker til å aktivere komplementsystemet. Komplementsystemet er et komplisert proteinsystem som når det aktiveres, er i stand til å danne en pore i bakterieoverflater, øke effekten av fagocyttering og stimulere betennelsesreaksjonen.

- 6) Beskriv T-lymfocyttenes roller i bekjempelsen av et invaderende virus. Ta med hvilken rolle T-lymfocytter har for aktivering av B-lymfocytter i denne sammenheng.

Når virus invaderer vertens celler, vil det medføre dannelse av nye virusproteiner inni disse cellene. T-lymfocyttenes aktivering og funksjon er svært komplisert, men kan forenklet beskrives på følgende vis:

Det aktuelle viruset invaderer vertens celler i et gitt vev og vil her etter hvert, etter kortere eller lengre tid avhengig av typen virus, danne egne proteiner som vil være fremmede for verten. Disse proteinene vil kunne inneholde eller være antigener. Vertens celler som er invadert av dette viruset, vil nå uttrykke de fremmede antigenene på sin overflate. Men T-lymfocytter vil ikke være i stand til å reagere på dette.

Derimot vil vertens dendritiske celler kjenne igjen vertens celler som uttrykker fremmede antigener. Slike dendritiske celler vil dermed aktiveres og fagocyttere slike celler. Det er i dette stadiet, etter at den dendritiske cellen har fagocyttert den invaderte cellen, at denne blir det vi kaller en antigenpresenterende celle. Den dendritiske cellen vil nå uttrykke antigener fra viruset på sin overflate. Dette gjør den sammen med MHC-molekyler. Den antigenpresenterende cellen vil på denne måten aktivere både T-dreperceller og T-hjelperceller.

Når T-dreperceller blir aktivert av antigenpresenterende celler, begynner de en klonal vekst. Det vil si at de deler seg og lager et stort antall identiske kopier av seg selv. Noen av disse cellene som nå dannes, blir hukommelsesceller av denne T-drepercelletypen, mens de andre vil være aktiverte T-dreperceller. De aktiverte T-drepercellene vil i dette stadiet være i stand til å angripe og eliminere de cellene som uttrykker det fremmede antigenet. Dette vil i hovedsak være vertsceller som er invadert av det aktuelle viruset. Dette gjøres på ulike måter: 1) De

aktiverte T-dreperceller skiller ut proteinnedbrytende enzymer som stimulerer apoptose i den aktuelle infiserte eller skadede vertscellen, og der virus som eventuelt befinner seg inni denne vertsceller, blir fagocyttert. 2) Aktiverte T-dreperceller skiller ut proteiner som punkterer og dreper vertscellen, samt granulysin som entrer vertscellen og kan punktere mikroorganismer inni vertscellen. Andre proteiner deltar også i denne prosessen.

Når T-hjelperceller blir aktivert av antigenpresenterende celler, vil disse også starte en klonal vekst med det resultat at det dannes både hukommelsesceller av disse T-hjelpercellene samt aktiverte T-hjelperceller.

Aktiverte T-hjelperceller har flere viktige funksjoner:

- 1) De hjelper til med aktiveringen av T-dreperceller. Effekten av de antigenpresenterende cellene er i seg selv ikke sterk nok, og bidrag fra T-hjelperceller i denne prosessen er viktig.
- 2) De hjelper til med aktiveringen av B-lymfocytter som er stimulert av det fremmede antigenet. Denne aktiveringen er viktig for å få optimal effekt av B-lymfocyttdforsvaret.
- 3) De stimulerer celler tilhørende andrelinjeforsvaret og hjelper derigjennom deres aktivering og funksjon.