



Intracellulær ricintransport

Ricin er et proteintoksin som finnes i planten *Ricinus communis*. Man har vist at når ricin er internalisert i eukaryote celler, blir det først transportert til endosomer. Derfra blir ricinet transportert til lysosomer for å bli degradert, til plasmamembranen (resyklert), til golgiapparatet og endoplasmatiske retikulum for videre transport til cytosolen og, i epitelceller, til den motsatte plasmamembranen (transcytert). Siden ricin transporteres til flere organeller, kan det brukes som markør for å studere proteintransport. Å studere proteintransport er viktig av flere grunner. For eksempel forårsaker en rekke sykdommer av feil i proteintransport. Ved flere typer behandlinger må medikamenter transporteres inn i celler, og det er viktig å lære hvordan opptaket kan foregå mer effektivt.

Epitelceller har to forskjellige membranomener, det apikale og det basolaterale. Doktorgradsarbeidet viser at ricintransport i epitelceller reguleres av calmodulin, som er et kalsiumbindende protein, av cyklooksygenasezymer, som er involvert i prostaglandinsyntese, og av proteinkinase A, som er involvert i fosforylering av en del proteiner. Det er interessant at cellene regulerer transport til og fra de to domene på forskjellige måter, men det trengs flere studier for å forstå hvordan denne reguleringen foregår.

Arbeidet omfatter også studier av ricintransport i celler som overuttrykker en mutant av dynamin, et protein med GTPase-aktivitet som er involvert i opptaket av proteiner via klatrinavhengig endocytose. Avhandlingen viser at dynamin i tillegg spiller en rolle i transport fra endosomer til golgiapparatet. Endelig er det funnet at ved å hemme klatrinavhengig endocytose øker aktiveeringsnivået til proteinkinase C, og at dette forårsaker en økning i syntesen av proteoglykaner.

Avhandlingens tittel

Studies of the endocytic pathway. Analysis of ricin trafficking

Utgår fra

Biokjemisk avdeling
Det Norske Radiumhospitalet

Disputas (dr. philos.) 16.12. 2000
Universitetet i Oslo

Alicia Llorente

aliciaml@radium.uio.no
Biokjemisk avdeling
Radiumhospitalet
0310 Oslo



Kroniske skuldersmerter

Nakke- og skuldersmerter er hyppig i befolkningen, og avhandlingen tok sikte på å kartlegge mekanismer som kan bidra til utvikling av plager fra muskler og sener. Det er godt dokumentert at muskelarbeid med høy kraft kan medføre skader. I dagens teknologibaserte arbeidsliv er kraftkravene oftest lave, og det er usikkert om smerteutvikling ved denne type plager representerer vevsskade. Studier fra decerebrert, anestetisert katt hadde vist at en liten muskelskade medførte økt aktivitet i smertenerver i muskelen. Denne smertenerveaktiviteten medførte ytterligere økt aktivitet i selve muskulaturen. Dersom dette også var tilfelle hos pasienter, kunne en liten muskelskade som stimulerte smertenerver i muskulaturen, gi en vedvarende muskelaktivitet – «muskelspenning» – som bidrog til å opprettholde og forsterke muskelskaden og smerten, «muskelsmertens onde sirkel», selv ved lave kraftkrav.

Pasienter med ensidig rotator tendinose og arbeidstakere med ensidig skuldermyalgi utførte unilateral isometrisk skulderabduksjon med maksimal kraft og med submaksimal kraft til utmattelse, samt standardisert skjermbasert dataterminalarbeid. Vi registrerte subjektiv smerteutvikling og kraft. Ved hjelp av elektromyografi (EMG) ble muskelaktivering kontinuerlig registrert under arbeidet. Undersøkelsene ble gjentatt etter at vi hadde påvirket pasientenes skuldersmerter ved subakromial injeksjon av lokalanestetika. Vi benyttet også veiledet skulder trening hos fysioterapeut for å redusere smertenivået hos pasientene, og friske personer ble studert under de samme arbeidsbetingelsene.

Resultatene i avhandlingen viser at smerte medfører en redusert og ikke en økt muskelaktivitet i smertefull skulder hos pasienter med rotator tendinose. Dette gav seg utslag i en redusert evne til maksimal kraftutvikling og utholdenhet for statisk arbeid i den smertefulle skulderen. Funnene hos disse pasientene er i tråd med andre undersøkelser og skulderpasienters rapporter om kraftsløshet i den smertefulle skulderen. Derimot fant vi ikke at arbeidstakere med muskulære plager hadde tilsvarende redusert skuldermuskelaktivitet. Heller ikke synes smerten å påvirke deres muskelaktivitet eller produktivitet under skjermbasert dataterminalarbeid.

Et viktig funn i denne avhandlingen er at i motsetning til hos friske reagerer både pasienter og arbeidstakere med kroniske plager med en kraftig smerteøkning på statisk muskelarbeid. Smerteøkningen ved arbeidet var like stor i frisk som i syk skulder, og ble ikke vesentlig redusert selv om smertenervene i skulderen ble lokalbedøvet. Det er et allment kjent fenomen at vanlig berøring av solbrent hud oppleves smertefullt, og at fenomenet

skyldes endringer i sentralnervesystemet. Vi mener at smertereaksjonene på statisk arbeid hos personer med kroniske muskel- og skjellettplager er et uttrykk for at det samme skjer i muskler. Normalt ufarlig muskelbruk blir likevel opplevd smertefullt, uten at det nødvendigvis representerer en begynnende muskelskade. Det blir svært viktig fremover å kartlegge hvordan utvikling av en endret smertefølsomhet kan forebygges og behandles.

Avhandlingens tittel

Interactions between pain and muscle activation in chronic shoulder pain

Utgår fra

Arbeidsfysiologisk seksjon
Statens arbeidsmiljøinstitutt

Disputas 26.1. 2001
Universitetet i Oslo

Cecilie Røe

cecilie.roe@stami.no
Arbeidsfysiologisk seksjon
Statens arbeidsmiljøinstitutt
Postboks 8149 Dep
0033 Oslo



Proteintransport i celler

Intracellulær membran transport i eukaryote celler består av flere mulig veier hvor lipider og proteiner blir transportert kontinuerlig mellom ulike subcellulære strukturer. En av disse veiene, kalt den sekretoriske transportvei, består av en serie membranbegrensede strukturer, den endoplasmatiske retikulum, pre-Golgi intermediære strukturer (IC) og golgiapparatet. IC-strukturene dannes fra et spesielt område av det endoplasmatiske retikulum og transporteres til det sentrale golgiområdet ved en prosess som er avhengig av et eget transportsystem (mikrotubuli) i cellen. IC-strukturene virker som en «sorteringsstasjon» og bestemmer hvilke proteiner som skal transporteres ut av cellen og hvilke som skal transporteres tilbake til det endoplasmatiske retikulum. Mange unormale (muterte) proteiner, som man finner bl.a. ved ulike arvelige sykdommer hos mennesket, hopper seg opp i pre-Golgi intermediære strukturer, slik som presenilin 1 og fragment $\beta(1-42)$ av amyloid protein ved Alzheimers sykdom og den muterte formen ($\Delta F508$) av et ionetransportprotein ved cystisk fibrose.

Selv om det generelt er godtatt at pre-Golgi intermediære strukturer er en viktig «sorteringsstasjon» i toveistransporten mellom det endoplasmatiske retikulum og golgiapparatet, har det vært stor usikkerhet når det gjelder den strukturelle og funksjonelle organiseringen av pre-Golgi intermediære strukturer. Under doktorgradsarbeidet er det utført en detaljert karakterisering av de ulike komponentene i pre-Golgi intermediære strukturer ved bruk av subcellulær fraksjo-