

Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Høst 2016

Torsdag 6. oktober 2016 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 9 sider, inkludert vedlegg 1, 2 og 3.

Viktige opplysninger:

**Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X eller Casio HL-820VA
eller Texas TI-106 (m/solcelle)**

Oppgave A (14 vekttall)

1. Kan endringer i nivået av apoptose resultere i
 - a. hyperplasi?
 - b. hypertrofi?Begrunn hvert av svarene.
2. *Genet som koder for p53 er mutert i mer enn 50 % av humane svulster.*
 - a. Beskriv den sentrale rollen til p53 i DNA-skadesjekkpunktet i cellesyklus.
 - b. Angi hva slags mutasjoner som er vanlige i henholdsvis onkogener og tumorsuppressorgener.
 - c. Er den normale utgaven av genet som koder for p53 et proto-onkogen eller et tumorsuppressorgen? Begrunn svaret.
3. Nevn minst fire hormoner og beskriv kort hvilke biologiske funksjoner de regulerer.
4. *Enkelte næringsstoffer er signalmolekyler som induserer transkripsjon av gener ved å aktivere spesifikke transkripsjonsfaktorer. Kjerne reseptorene RXR og PPAR aktiveres av henholdsvis 9-cis retinsyre eller spesifikke fettsyrer.*

Forklar hvordan 9-cis retinsyre og fettsyrer kan indusere transkripsjon av mange av de samme genene, og at 9-cis retinsyre i tillegg induserer transkripsjon av en rekke andre gener.
5.
 - a. Beskriv signalveien som aktiveres av glukagon. Bruk gjerne en tegning.
 - b. Hvordan blir denne signalveien inaktivert (signalet slått av)?

Oppgave B (15 vekttall)

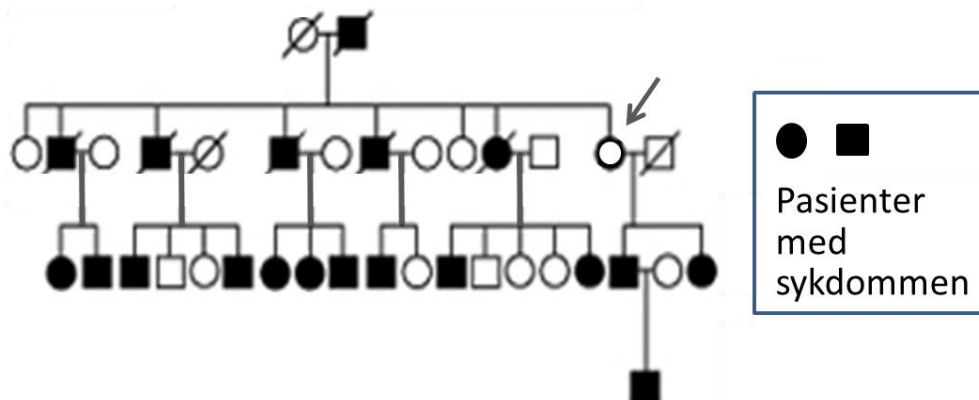
6. Hva menes med korrekturlesning (proofreading) i forbindelse med DNA-replikasjon?
7. Hva menes med alternativ spleising?



8. Den følgende sekvensen inneholder en åpen leseramme som koder for de fire første aminosyrene i et protein: 5'-CCGAUGCACACCGUGCU-3'. Benytt det vedlagte kartet over den genetiske kode (vedlegg 1) og angi hvilke fire aminosyrer dette er.
- 9.
- Gjør kort rede for nukleotidens struktur og funksjoner.
 - Hva er den strukturelle forskjellen på et nukleotid og et nukleosid?
10. Beskriv prinsippet for PCR (polymerase-kjedereaksjonen).
- 11.
- Gjør kort rede for transkripsjonsregulering av proteinkodende gener i eukaryote celler.
 - Hvordan kan posttranslasjonelle modifikasjoner av histoner påvirke transkripsjonen?

Oppgave C (13 vekttall)

12. Figuren nedenfor viser nedarvingen av en sykdom i en familie.



- Hvilken arvegang er dette? Begrunn svaret.
 - Personen som er merket med pil i familietreet har ikke sykdommen. Hva kalles dette fenomenet?
- 13.
- Hvorfor er det viktig å vite hvilken arvegang en sykdom følger i en familie for å kunne utføre en koblingsanalyse?
 - Angi graden av kobling ved rekombinasjonsfrekvensene
 - $\theta = 0,5$
 - $\theta < 0,5$
 - $\theta = 0$

14. Svar for hvert av punktene a-h om utsagnet er riktig eller feil. Du skal ikke begrunne svaret. Beregning av poeng: +0,5 poeng for hvert riktig svar, -0,5 poeng for hvert feil svar og 0 poeng for blankt svar. Laveste poengsum på oppgaven er 0.
- Feil under fordeling av kromosomer i meiosens anafase I kan resultere i avkom med trisomi.
 - Feil under fordeling av kromosomer i meiosens anafase II kan resultere i avkom med monosomi.
 - En rutinemessig G-båndsanalyse av kromosomer utføres på røde blodceller.
 - Ikke-allelisk rekombinasjon i meiosens profase I kan gi opphav til delesjoner og duplikasjoner.
 - Mikromatrisebasert "Comparative genomic hybridization" (array CGH, aCGH) kan påvise kromosomale duplikasjoner hos en pasient.
 - aCGH kan identifisere lokaliseringen i genomet av eventuelle dupliserte områder.
 - Meiosens varighet er lengre hos kvinner enn hos menn.
 - Ved eksomsekvensering undersøkes alle mutasjoner som kan ha klinisk betydning.
15. En spesifikk ressesivt nedarvet netthinnesykdom skyldes «loss of function»-mutasjoner som resulterer i at retina brytes ned og pasienten mister synet.
Nevn minst to faktorer som gjør at en slik sykdom kan egne seg for genterapi.

Oppgave D (7 vekttall)

16. Hva menes med aktiv og sekundær-aktiv membrantransport? Gi et eksempel på hver av dem.
17. Både Na^+ og K^+ viser markante konsentrasjonsforskjeller over cellemembranen.
- Forklar kort den viktigste mekanismen som ligger bak skjevfordelingen av disse ionene.
 - Forklar betydningen disse ulike konsentrasjonsforskjellene har for hvilemembranpotensialet i nerveceller.
 - Forklar betydningen disse ulike konsentrasjonsforskjellene har for aksjonspotensialet i nerveceller.

Oppgave E (8 vekttall)

18. *Insulin er et hormon som skilles ut fra β -cellene i bukspyttkjertelen etter et måltid.*
- Beskriv de ulike trinnene og sorteringssignalene involvert i transport av insulin fra dets syntese til utskillelse.
 - Molekylvekten for insulin er 5,8 kDa (5 800 g/mol). I en gitt pasient måler man den molare konsentrasjonen av insulin i blodet til 0,1 nmol/L. Hva er da insulinkonsentrasjonen i mg/ml?



19. Noen pasienter med familiær hyperkolesterolemi har en mutasjon i genet for LDL-R ("low density lipoprotein receptor") som fører til at LDL ikke tas opp av cellene.
- Beskriv mekanismen for internalisering av LDL-R.
 - Beskriv hva som skjer med henholdsvis LDL-partikkelen og LDL-R etter opptak.
 - Hvorfor er kolesterol viktig for alle typer celler?

Oppgave F (17 vekttall)

20. Elektrontransportkjeden består av forskjellige proteinkomplekser.
- Skissér (gjerne med tegning) elektrontransportkjedens kompleks sammensetning og angi hvordan NADH H⁺ og FADH₂ reoksideres (du skal ikke beskrive oppbygningen av individuelle komplekser).
 - Hvilken funksjon har koenzym-Q (ubiquinon) i elektrontransportkjeden?
 - Forklar hvorfor det dannes superoksid (O₂⁻), H₂O₂ og hydroksylradikaler (OH[•]) under normal respirasjon og angi enzymatiske mekanismer for eliminering av disse produktene.
 - Forklar hvordan en frikopler øker flyten av elektroner gjennom elektrontransportkjeden.
21. Mens insulin stimulerer biosyntese av proteiner i skjelettmuskel, vil glukagon stimulere proteolyse (nedbrytning av proteiner) i skjelettmuskel.
- Beskriv kort hvordan disse effektene passer inn i de to hormonenes respektive roller hva angår reguleringen av blodglukosekonsentrasjonen.
22. Merk at i hver av deloppgavene (a – d) skal det angis **kun ett** alternativ.
- Hvilket av følgende 5 utsagn om enzymer er **feil**? Begrunn svaret.
 - Et enzym er en biologisk katalysator.
 - Et enzym øker hastigheten til en reaksjon.
 - Et enzym senker ΔG for reaksjonen.
 - Et enzym forandrer ikke likevekten til en reaksjon.
 - Et enzym med god bindingsevne overfor substratet vil ha lav K_M.
 - Hvilket av følgende utsagn om glukoneogenesen er **feil**? Begrunn svaret.
 - Glukoneogenesen krever ATP.
 - Glukoneogenesen danner glukose.
 - Glukoneogenesen krever NAD⁺.
 - Glukoneogenesen reguleres av både hormoner og energinivå.
 - Glukoneogenesen foregår delvis i mitokondrier og delvis i cytosol.



- c. Hvilken påstand om fettmetabolismen er **feil**? Begrunn svaret.
- 1) I adipocytterne (fettvevscellene) er triacylglyserol omsluttet av et beskyttende perilipinlag.
 - 2) Fra lever transporteres fett i form av VLDL-partikler.
 - 3) Første trinn i fettsyresyntesen er omdanning av acetyl-CoA til malonyl-CoA.
 - 4) Hormonet insulin hemmer beta-oksidasjon av fettsyrer.
 - 5) Beta-oksidasjon av fettsyrer reguleres hovedsakelig ved regulering av enzymet triacylglyserol-lipase.
- d. Hvilken påstand om karbohydratmetabolismen er **riktig**?
- 1) Glukoneogenesen foregår hovedsakelig i muskel og lever.
 - 2) Glykogensyntese blir stimulert av hormonet adrenalin (epinefrin).
 - 3) Hovedformålet med pentose-fosfatveien er å lage ribose-5-fosfat og NADPH.
 - 4) Sitronsyresyklus foregår delvis i cytosol og delvis i mitokondriematriks.
 - 5) Uten pyruvatdehydrogenase vil sitronsyresyklus stoppe opp.

23. *Sentralnervesystemets energimetabolisme skiller seg fra energimetabolismen i de fleste øvrige organer.*

Angi om hver av de følgende metabolittene kan bli til direkte eller indirekte energisubstrater for sentralnervesystemet. Begrunn svarene.

- a. Fettsyrer i blodbanen.
- b. Skjelettmuskelglykogen.
- c. Leverglykogen.
- d. Triacylglyserol lagret i fettvev.
- e. Acetoacetat og β -hydroksybutyrat i blodbanen.

Oppgave G (7 vekttall)

24.

- a. Forklar kort hva som menes med proteiners primær-, sekundær-, tertiær- og kvaternærstruktur.
- b. Gi to eksempler på kovalente bindinger som inngår/kan inngå i disse strukturene.

25. *Proteinkinase AKT medvirker i reguleringen av insulinavhengig glukosetransport. I en mutert versjon av enzymet er glutamat byttet ut med lysin i posisjon 17 i proteinet (E17K). Dette medfører at den enzymkatalyserte reaksjonen får en lavere K_m -verdi og en høyere V_{max} -verdi.*

Beskriv hovedforskjellen mellom sidekjedene i glutamat og lysin. Diskuter kort hvorfor denne forskjellen gir en markert effekt på enzymets aktivitet.

26. Skisser ved hjelp av et Lineweaver-Burk-plott hvordan $1/V$ varierer med $1/[S]$ i det muterte enzymet i forhold til det normale enzymet.



Oppgave H (6 vekttall)

27. Angi minst 4 ulike klasser av adhesjonsmolekyler og gi eksempler på funksjoner til hver av disse.
28. Angi struktur og funksjon til et desmosom.

Oppgave I (5 vekttall)

29.
 - a. Hva betyr adjektivet "teratogent"?
 - b. Nevn tre teratogene stoffer.
30. *Sonic hedgehog (Shh) er et signalstoff som er viktig under fosterutviklingen.*
Beskriv kort, gjerne med en tegning, hvordan Shh virker inn på regionaliseringen av nevralkrøret.

Oppgave J (8 vekttall)

31. *Bildet i vedlegg 2 viser et snitt fra galleblæren farget med hematoksylin og eosin.*
 - a. Hvilken type epitel er det som kler overflaten mot lumen her?
 - b. En av oppgavene til galleblæren er å oppkonsentrere galle. Hvorfor er denne type epitel særlig godt egnet til denne oppgaven?
 - c. Forklar hvorfor cellene merket A, B og C har forskjellig utseende.
32. *Bildene i vedlegg 3 viser ulike utsnitt fra spiserøret, farget med hematoksylin og eosin.*
 - a. Hvilken type epitel er det som kler overflaten mot lumen her (bilde A)?
 - b. Hvorfor har vi denne typen epitel i spiserøret?
 - c. Er dette epitelet forhornet (keratinisert)?
 - d. Hva kalles strukturen merket med pilene i bilde B? Hva er hovedfunksjonen til denne strukturen?
 - e. Bilde C viser kjertellev som ligger i bindevevet under spiserørets epitel. Hvilken type sekret produseres av dette kjertelvevet?
 - f. Hva er funksjonene til dette sekretet i spiserøret?



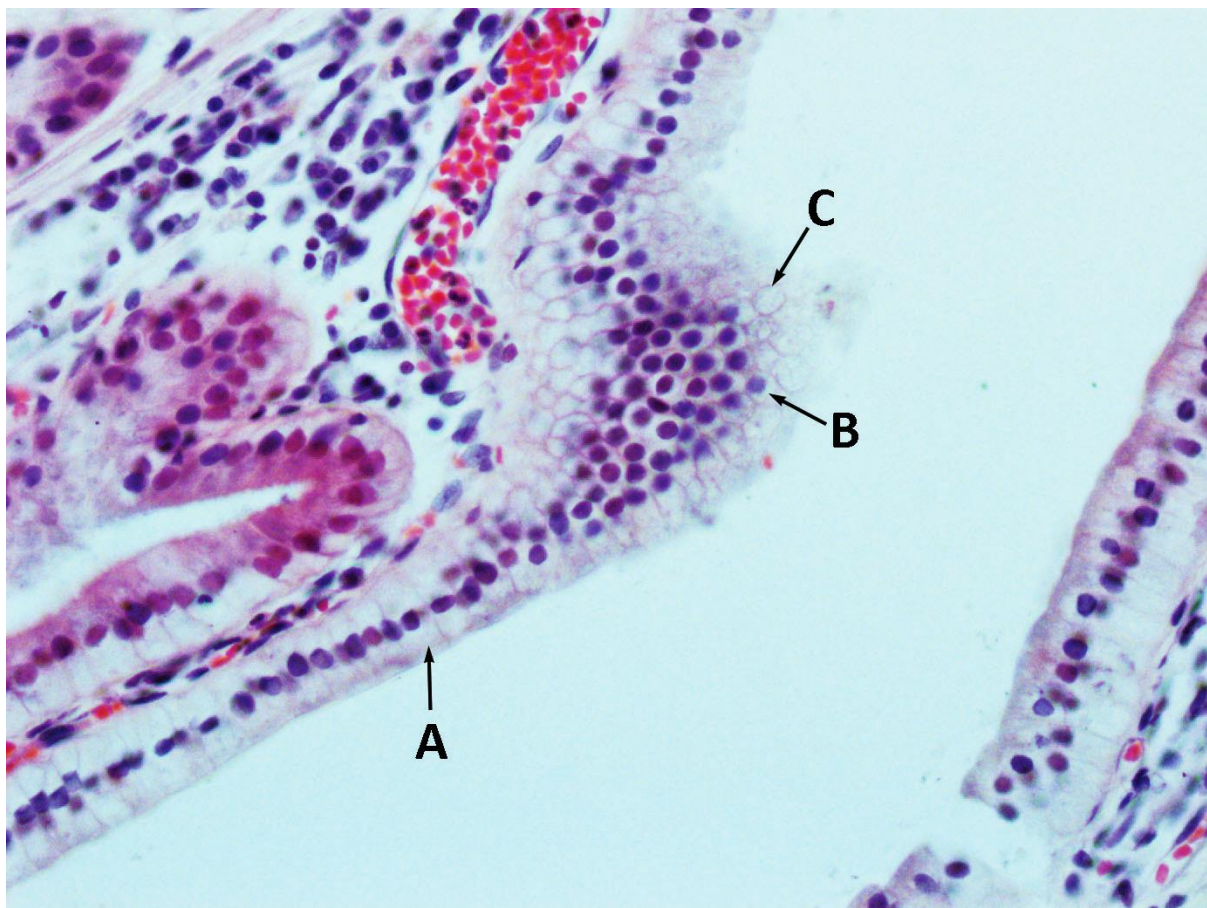
Signatur leder av eksamenskommissjonen



Vedlegg 1, Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Høst 2016

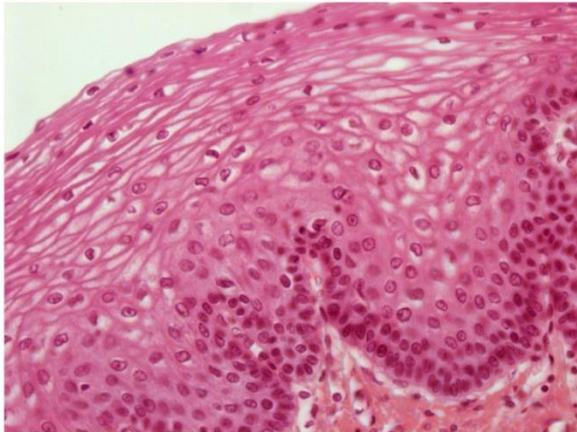
		Andre base					
		U	C	A	G		
Første base	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } Stop UAG } Stop	UGU } Cys UGC } UGA } Stop UGG } Trp	U C A G	
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gin CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G	
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG } Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G	
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G	
						Tredje base	

Vedlegg 2, Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Høst 2016



Vedlegg 3, Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Høst 2016

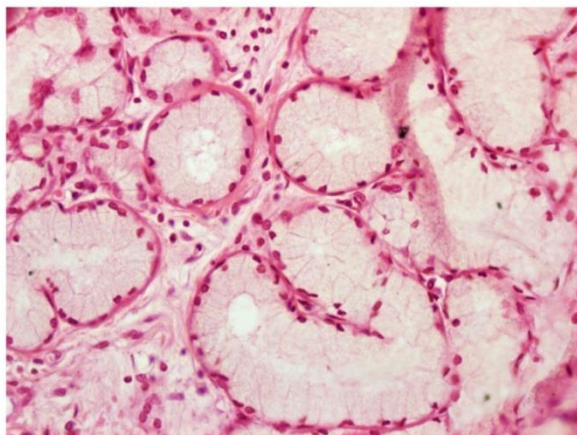
A



B



C



Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Høst 2016

Torsdag 6. oktober 2016 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 9 sider, inkludert vedlegg 1, 2 og 3.

Viktige opplysninger:

**Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X eller Casio HL-820VA
eller Texas TI-106 (m/solcelle)**

Sensorveiledning

Oppgave A (14 vekttall)

1. **(2)**
 - a. Ja. Hyperplasi vil si at et vev øker i størrelse på grunn av antall celler øker. Dette kan skyldes enten økt celledeling eller redusert apoptose.
 - b. Nei. Hypertrofi vil si at et vev vokser fordi cellene øker i størrelse (og ikke på grunn av endringer i antall celler).
2. **(4)**
 - a. p53 er en transkripsjonsfaktor som aktiveres og stabiliseres når en celle utsettes for DNA-skade. Det stabile og aktive p53-proteinet vil transkribere en rekke gener, blant annet CK1p21, som inaktiverer CDKer og dermed hemmer cellene i G1, GADD45, som bidrar til DNA reparasjon, og Bax (dersom cellen ikke lykkes i å få reparert sitt DNA). Bax induserer apoptose ved å danne porer i ytre mitokondriemembran slik at cytokrom-c lekker ut i cytosol og aktiverer caspasene. Tumorsuppressorproteinet p53 vil dermed hindre at celler med skadet DNA deler seg videre og gir opphav til nye mutasjoner.
 - b. Mutasjoner i onkogener er gjerne slike som øker nivået eller aktiviteten til genproduktet (gain-of-function). Dette vil typisk være amplifikasjoner, translokasjoner eller aktiverende punktmutasjoner. Mutasjoner i tumorsuppressorgener er gjerne slike som reduserer nivået (helt eller delvis) eller aktiviteten til genproduktet (loss-of-function). Typiske mutasjoner er delesjoner av hele eller deler av genet, samt inaktiverende punktmutasjoner.
 - c. Genet som koder for det normale p53-proteinet er et tumorsuppressorgen, siden mutasjoner som inaktiverer/destabiliserer p53 vil kunne føre til kreftutvikling. Tap av/ eller inaktivert p53 vil kunne føre til at celler deler seg med skadet DNA, noe som i sin tur øker sjansen for nye mutasjoner og dermed for kreft.
3. **(2)** Et stort antall molekyler oppfyller den klassiske definisjonen av et hormon – signalmolekyl involvert i kommunikasjon mellom celler og som fraktes fra en



hormonproduserende celle til målcelle via blodbanen. I undervisningen for denne blokken har følgende hormoner vært undervist, der fire av disse kan forventes nevnt. (Det gis midlertid full score for hormoner som ikke er listet opp i den grad de følger den klassiske definisjonen. Det gjøres også oppmerksom på at listens beskrivelse av funksjoner er ufullstendig, der bare noen av de meste sentrale funksjonene er angitt).

- i. Insulin og glukagon produseres i bukspyttkjertelen og regulerer metabolismen.
 - ii. Tyroksin og trijodotyronin produseres i skjoldbruskkjertelen og er viktig for energiomsetningen, vekst og utvikling.
 - iii. Testosteron er et mannlig kjønnshormon som produseres i testikler (og binyrebarkens innerste lag). Stimulerer utvikling og funksjon av kjønnsorganene, spermieproduksjon, utvikling av sekundære kjønnskarakterer samt vekst og utvikling av skjelett- og muskelmasse.
 - iv. Østrogen (og progesteron) er et kvinnelig kjønnshormon som produseres i ovariene. Stimulerer utvikling og funksjon av kjønnsorganene, utvikling av sekundære kjønnskarakterer, stimulerer bein- og muskelvekst, stimulerer endometriets vekst.
 - v. Veksthormon produseres i hypofysen. Stimulerer lengdevekst og øker glukosenivået i blodet.
 - vi. Prolaktin lages i hypofysen og stimulerer produksjonen av morsmelk.
 - vii. Glukokortikoider produseres i binyrebarken. Er et stresshormon og er nødvendig for å overleve stress og mobilisere energilagre, dvs. øke glukosekonsentrasjonen i blodet. Har også kardiovaskulære (øker blodtrykket), metabolske og immunologiske (immunsuppressive) virkninger.
 - viii. Mineralkortikoider produseres i binyrene. Regulerer kroppens saltomsetning.
 - ix. Adrenalin (et katekolamin) produseres i binyremargen og beskrives som et «stresshormon». Øker blant annet nivået av blodglukose og øker blodtrykket.
 - x. Kalsitonin produseres av C-celler i skjoldbruskkjertelen. Senker Ca^{2+} -nivået i blodet
 - xi. PTH produseres av kjertler som ligger utenpå skjoldbruskkjertelen. Øker Ca^{2+} -nivået i blodet.
- Hypofyseforlappen lager forøvrig mange hormoner som regulerer hormonproduksjonen i endokrine organer ute i kroppen.
4. **(3)** Kjernereseptorer regulerer transkripsjon ved å danne homo- eller heterodimerer som bindes til transkripsjonsfaktor-spesifikke responselementer i promoter-regionen til utvalgte gener. PPAR er avhengig av å heterodimerisere med RXR for å binde seg til responselementer i genene som reguleres av fettsyrer. RXR vil på sin side kunne danne heterodimerer med en rekke andre transkripsjonsfaktorer som responderer på ulike næringsstoffer (LXR-RXR, RAR-RXR, VDR-RXR nevnes i forelesningen). Som et resultat av dette, vil fettsyrer kun aktivere gener induert av PPAR-RXR komplekset, mens 9-cis-retinsyre i tillegg til å indusere de samme genene via PPAR/RXR, også kunne aktivere transkripsjon av gener som induseres av alle de overnevnte heterodimerkompleksene.
 5. **(3)**

- a. Glukagonreseptoren er en heteromer G-protein-koblet reseptor. Når glukagon bindes til reseptoren, vil et G-protein bestående av tre subenheter (α, β, γ) bindes til reseptoren på innsiden av cellen. Dette fører til at G-proteinet splittes opp i en α -subenhet og en $\beta\gamma$ -subenhet som begge er festet til membranen via lipidankere og som kan diffundere lateralt i membranen. α -subenheten vil så bytte ut GDP med GTP, noe som fører til at den slipper tak i reseptoren og diffunderer i membranen til den møter og aktiverer enzymet adenylatsyklase som lager cAMP fra ATP. cAMP bindes til den regulatoriske subenheten i enzymet proteinkinase A (PKA) slik at den katalytiske subenheten slipper fri og er aktiv. PKA kan fosforilere en rekke substrater, bla. enzymer i metabolismen, transkripsjonsfaktorer, osv.
- b. Signalet blir slått av ved at: i) GTP brytes ned til GDP og alle tre subenhetene igjen danner en trimer, ii) cAMP brytes ned av enzymet cAMP-fosfodiesterase, iii) alle proteinene som ble fosforilert av PKA defosforileres av en fosfatase, iv) selve reseptormolekylet blir fosforilert på den cytoplasmatiske siden, noe som fører til binding av arrestin som forhindrer at reseptoren kan bindes til nye G-proteiner. Binding av arrestin kan også føre til internalisering og nedbrytning av reseptoren.

Oppgave B (15 vekttall)

6. **(2)** Feilinkorporert base ved 3'-enden av den voksende DNA-tråden i forbindelse med DNA replikasjon blir fjernet ved hjelp av 3'- til 5'-eksonukleaseaktivitet forbundet med DNA-polymerasen. Deretter blir korrekt base inkorporert.
7. **(2)** Alternativ spleising er en prosess som forekommer i eukaryote celler hvor pre-mRNA (primærtranskriptet) fra et gen leder til forskjellige modne mRNA molekyler på grunn av bruk av forskjellige eksoner i spleiseprosessen. Hvis disse forskjellene i det modne mRNA omfatter den åpne leserammen, fås forskjellig aminosyresekvens og dermed mulighet for endret funksjon av proteinet.
8. **(1)** Met-His-Thr-Val
9. **(3)**
 - a. Nukleotider består av en deoksyribose eller ribose, en eller flere fosfat bundet til 5'-atomet på deoksyribose/ribose og en nitrogenbase (purin eller pyrimidin) bundet til 1'-atomet på deoksyribosen/ribosen. Nukleotiders funksjon:
 - Byggestener i DNA (deoxyribonucleic acid) og RNA (ribonucleic acid)
 - Energikilde (ATP, GTP)
 - Del av koenzymer (NAD⁺, NADP⁺, FAD, CoA)
 - Signalformidling og regulering av cellefunksjoner (cAMP, cGMP)
 - Biosyntesen av karbohydrater (UDP-glukose, UDP-galaktose)
 - Biosyntesen av lipider (CDP-diacylglycerol)
 - Metyldonor (S-adenosylmetionin)

- b. Nukleosider er som nukleotider, men mangler fosfat bundet til 5'-atomet på deoksyribose/ribose.
10. **(3)** PCR-analyse innebærer mangfoldiggjøring av en DNA-streng slik at man kan identifisere størrelsen av DNA-strengen og basesekvensen i den. Ved å konstruere (syntetisere) oppstrøms og nedstrøms "primere" (små DNA-biter) inneholdende 17 - 30 baser, vil man kunne oppnå spesifisitet for mangfoldiggjøring av en enkelt DNA-streng (genomisk DNA eller cDNA). Reaksjonen innebærer at man tilsetter primerne i overskudd slik at de plasserer seg på steder i DNA-strengen med komplementære sekvenser. Dette foregår ved 50-60 °C (annealing) og danner utgangspunktet for start og stopp for en varmestabil DNA polymerase. Polymeriseringen foregår gjerne ved 72 °C. Smelting av DNA til enkelttråd-produkt foregår ved høy temperatur (94 °C). Mangfoldiggjøringen av DNA strengen krever fra rundt 20-40 syklener med annealing, polymerisering og smelting. Produktet kan deretter identifiseres på gel og/eller sekvenseres.
11. **(4)**
- a. Først må DNA gjøres klart til transkripsjon. Dette kan innebære prosesser som nukleosom"unfolding", kromatindekondensering, demetylering av DNA og post-translasjonelle modifikasjoner av histoner. Etter at dette har skjedd kan generelle transkripsjonsfaktorer binde seg til promoter. Deretter binder RNA-polymerase II seg til promoter. Den C-terminale delen av RNA-polymerase II fosforyleres; da er RNA polymerase II aktiv. Regulatoriske proteiner (transkripsjonfaktorer / trans-virkende faktorer) binder til genregulatoriske regioner i DNAet [*eller elementer, eller sekvenser; hvert av disse uttrykkene er gyldige*], som promotere, «enhancere», «silencere» eller hormonrespons-elementer. Disse er ofte kalt cis-elementer [*Her skal studentene kunne nevne steroidhormon-reseptor som et eksempel*]. Ofte fører dette til en interaksjon mellom en «enhancer» og en promoter via kromatin «looping» [*eller «folding»*]. Da kan «enhanceren» regulere transkripsjonsrate, dvs hvor mye RNA blir syntetisert. Mao: interaksjoner mellom transkripsjonfaktorer, RNA-polymerase-II og cis-elementer (promoter, enhancer) vil i samarbeid påvirke/regulere transkripsjon.
- b. Den N-terminale enden av histoner kan gjennomgå posttranslasjonelle modifikasjoner, som f.eks metylering og acetylering av lysiner [*her skal studentene nevne disse eksemplene*]. Kombineringen av flere histon modifikasjoner lager en «epigenetisk kode». Histonmodifikasjoner påvirker pakningsgrad av DNA [*her bør studentene kunne nevne at acetylering av lysiner fjerner den positive ladningen til sidekjeden til lysin og dermed gjøre interaksjonen mellom histoner og DNA svakere fordi DNA er negativt ladet*]. Dette gjør at DNA blir løsere pakket og lettere tilgjengelig for transkripsjonsfaktorer. Histonmodifikasjoner påvirker også binding av transkripsjonsfaktorer til DNA. For eksempel, metylering av histoner fører til

rekruttering av proteinkomplekser som inneholder enzymer som pakker inn nuklesomer sammen (eller komprimerer DNA/kromatin). Dette hindrer binding av andre transkripsjonsfaktorer som påvirker transkripsjon positivt, og dermed hindrer genekspressjon. [*Det forventes at studentene skal kunne navnene på de involverte enzymene, som histon-acetyltransferase, histon-deacetylase, histon-metyltransferase, histon-demetylaser*].

Oppgave C (13 vekttall)

12. **(3)**
- Siden sykdommen finnes i hver generasjon (vertikalt arvemønster) er det mest sannsynlig dominant arvegang. Siden sykdommen er nedarvet fra far til sønn i denne familien, er den høyst sannsynlig ikke X-bundet. Altså er autosomt dominant arvegang mest sannsynlig.
 - Redusert penetrans.
13. **(3)**
- Fordi nedarvingen av de genetiske markørene man undersøker skal speile nedarvingen av sykdomsmutasjonen. Koblingsanalyse sammenligner nedarvingsmønsteret av en sykdom med nedarvingsmønsteret av kromosomale områder.
 - $\theta=0,5$ - ingen kobling dvs langt fra hverandre på kromosomet (eller ulike kromosomer).
 - $\theta < 0,5$ - kobling mellom markører på samme kromosom.
 - $\theta = 0$ - full kobling (aldri rekombinasjon).
14. **(4)** Beregning av poeng: +0,5 poeng per riktig svar, -0,5 poeng per feil svar og blankt svar gir 0 poeng. Laveste poengsum på oppgaven er 0.
- Riktig
 - Riktig
 - Feil
 - Riktig
 - Riktig
 - Feil
 - Riktig
 - Feil
15. **(3)** De følgende tre generelle faktorer er nevnt i forelesning: i) Siden dette er LOF-mutasjoner, vil erstatning av defekt eller fraværende genprodukt kunne gjenopprette funksjon, ii) god tilgjengelighet av målcellene (epitel i retina), og iii) det finnes vektorer som effektivt kan innføre genterapi-konstrukter i de affiserte cellene.

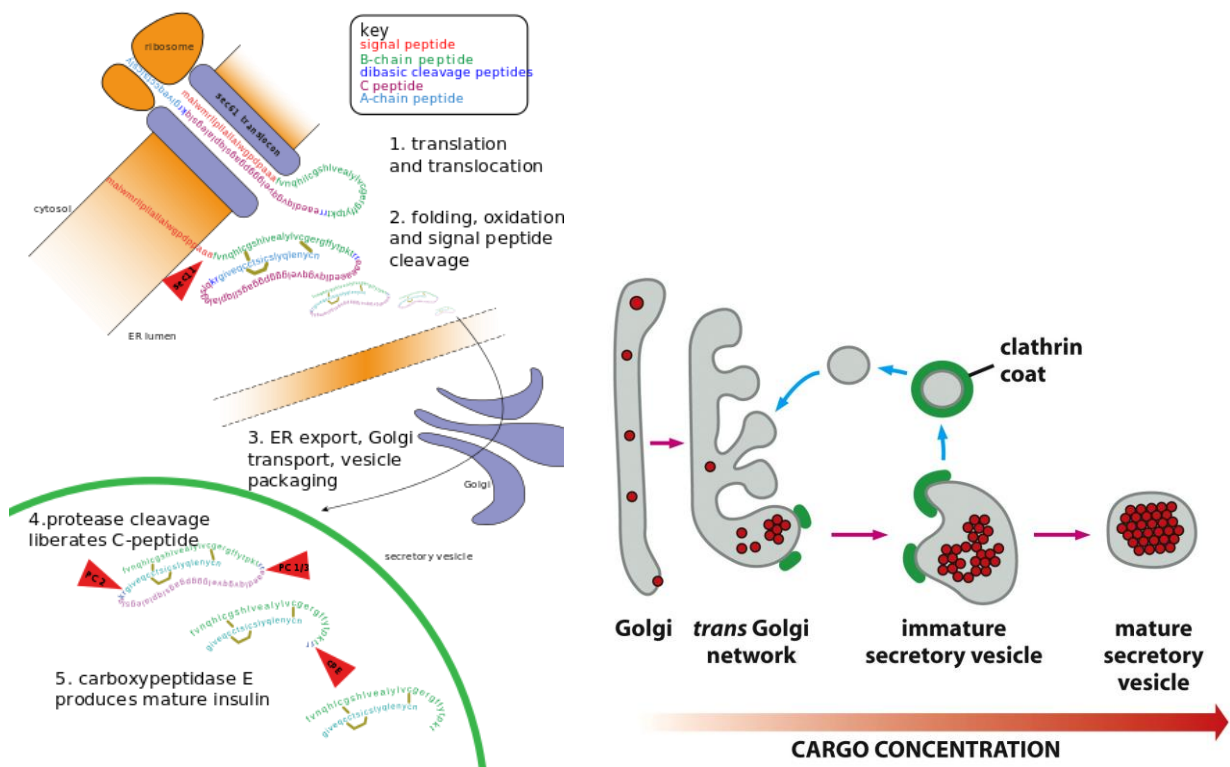
Oppgave D (7 vekttall)

16. **(3)** Aktiv transport krever tilførsel av energi og kan skje mot en konsentrasjonsgradient. I primæraktiv transport er ATP den direkte energikilden. I sekundær aktiv transport er den energikrevende transporten koblet til samtidig transport av et ion i en retning som reduserer ionets potensielle energi. Transporten går fra lav til høy konsentrasjon.
Eksempel: Na^+ / K^+ - pumpen transporterer Na^+ aktivt ut av cellen, samtidig som K^+ transporteres inn. ATP hydrolyse tilfører ionepumpen den energien som trengs for aktiv transport av ionene. Sekundæraktiv transport: Na^+ gradienten som er dannet av Na^+ / K^+ - pumpen driver glukosetransporten.
17. **(4)**
- a. Den viktigste mekanismen som ligger bak skjevfordelingen av Na^+ (mest utenfor cellen) og K^+ ioner (mest inni cellen) er Na/K -pumpen (= Na/K -ATPasen) som bruker energi (ATP) til å pumpe Na^+ ut av cellen og K^+ inn i cellen, og dermed både oppretter og vedlikeholder skjevfordelingen av Na^+ og K^+ ioner.
- b. Betydningen av K^+ konsentrasjonsforskjellen for membranpotensialet: Fordi det er mer K^+ inne i cellen enn utenfor, vil K^+ lekke ut (gjennom ionekanaler: K -kanaler). Dette skaper et underskudd av positive ladninger på membranens innside og er hovedårsaken til hvilemembranpotensialet (som ligger nær likevektspotensialet for $\text{K}^+ = \text{EK}$) i nerveceller.
Betydningen av Na^+ -konsentrasjonsforskjellen for membranpotensialet, er mye mindre enn betydningen av K^+ . Men noen Na^+ -ioner kan lekke inn i cellen, og bidrar til at hvilemembranpotensialet ikke er like negativt som likevektspotensialet for K^+ (EK).
- c. Betydningen av Na^+ -konsentrasjonsforskjellen for aksjonspotensialet i nerveceller: Fordi det er mer Na^+ utenfor cellen enn inni, og membranpotensialet er negativt, vil Na^+ strømme inn (gjennom spenningsstyrte Na -kanaler: Na -kanaler). Dette reduserer underskuddet av positive ladninger på membranens innside (og skaper etter hvert et overskudd), som er hovedårsaken til depolariseringen under aksjonspotensialet (som går mot likevektspotensialet for $\text{Na}^+ = \text{ENa}$) i nerveceller.
Betydningen av K^+ -konsentrasjonsforskjellen for aksjonspotensialet i nerveceller: Fordi det er mer K^+ -inne i cellen enn utenfor, vil K^+ strømme ut (gjennom spenningsstyrte K -kanaler). Dette gjenoppretter underskuddet av positive ladninger på membranens innside (repolarisering). Dette er hovedårsaken til den raske repolariseringen av aksjonspotensialet (som går mot likevektspotensialet for $\text{K}^+ = \text{EK}$) i nerveceller.

Oppgave E (8 vekttall)

18. **(4)**
- a. Insulin syntetiseres som en polypeptidkjede (kalt preproinsulin). Denne polypeptidkjeden har en signalsekvens som fasiliterer ko-translasjonell translokasjon inn i ER. Inne i ER kløyves signalpeptidet av og ved hjelp av chaperone-mediert

foldning dannes proinsulin. Proinsulin fraktes så ved COP-II vesikler fra ER til Golgi og videre gjennom Golgi-cisterner (Figur 1). I trans-Golginettverket gjenkjennes en «signalflekk» (signalpatch; et ikke-lineært sorteringssignal) i proinsulin som fører til at proinsulin sorteres inn i (umodne) sekretoriske vesikler. Proinsulin kløyves så (av peptidaser) til modent insulin som består av to peptidkjeder som holdes sammen av disulfidbindinger. Vesikkeldannelse fra de umodne sekretoriske vesiklene fører til modning av disse og oppkonsentrering av insulin (Figur 2). Insulin-inneholdende sekretoriske vesikler frigis ved eksocytose etter et metabolsk signal (f.eks glukose).



b. Molaritet (mol/L) = konsentrasjon (g/L) / molekylvekten (g/mol)
 0,1 nmol/L = $0,1 \cdot 10^{-9}$ mol/L

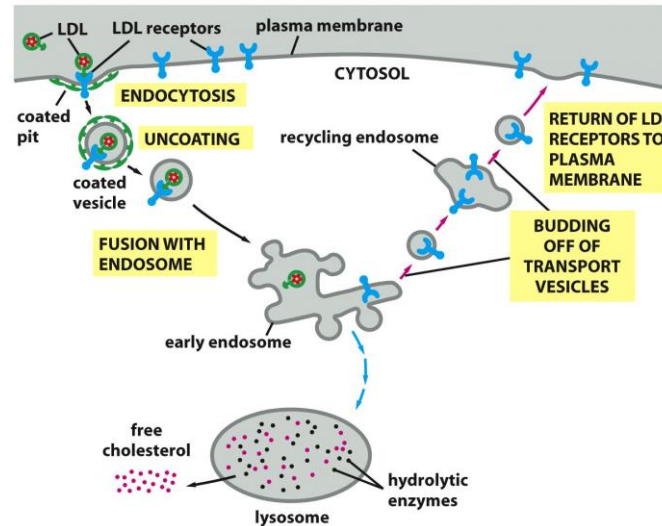
$$0,1 \times 10^{-9} \text{ mol/L} = X / 5800 \text{ g/mol}$$

$$X = 5,8 \cdot 10^{-7} \text{ g/L} = 5,8 \cdot 10^{-7} \text{ mg/mL}$$

19. (4)

a. LDR-R (med bundet LDL) har et sorteringssignal som gjenkjennes av adaptorprotein 2 (AP2), som igjen binder klattrin. LDL-R samles i klattrin-kledde groper («clathrin coated pits») i plasmamembranen, som så avsnøres til klattrin-kledde vesikler ved

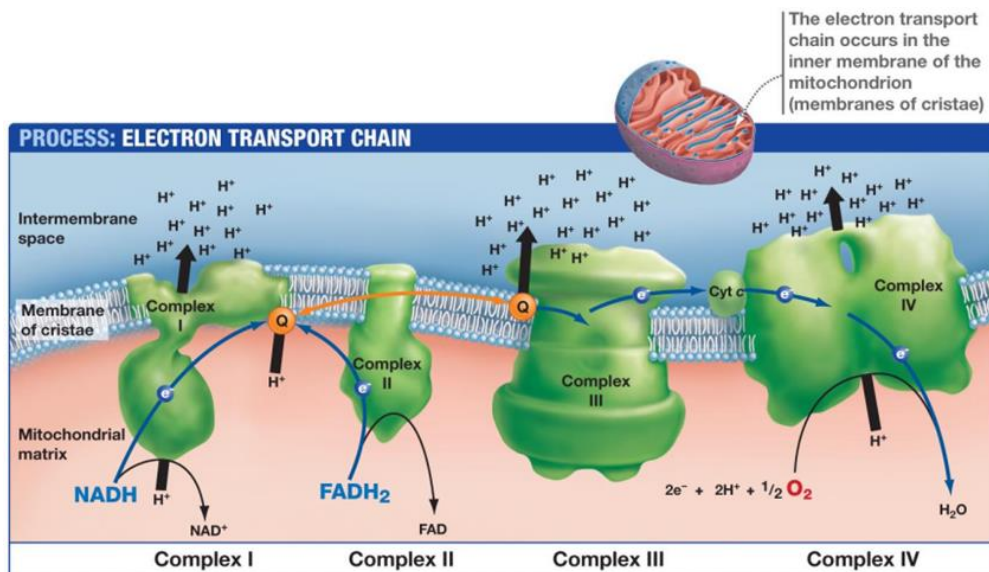
hjelpt av GTPases Dynamin. Klatrin dissosierer så fra membranen og LDL-R vesikkelen kan fusere med tidlige endosomer.



- b. I tidlige endosomer er pH noe lavere enn ekstracellulært, noe som fører til en konformasjonsendring i LDL-R og derved dissosiasjon av LDL partikkelen. LDL-R vil så kunne resirkulere tilbake til plasmamembranen for en ny runde opptak av LDL mens LDL partikkelen fraktes til lysosomet hvor den brytes ned av sure hydrolaser til fritt kolesterol som kan dissosiere til cytosol og brukes i cellens membraner eller forestres og lagres i cellen.
- c. Kolesterol er en viktig bestanddel i alle cellers membraner.

Oppgave F (17 vekttall)

20. (6)
a.



- Indre mitokondriemembran er impermeabel for de fleste små molekyler og ioner, inkludert H^+ . Elektroner fra $\text{NADH} + \text{H}^+$ blir overført til prostetiske grupper i kompleks I. Den overføringen finner sted på mitokondriematriks sin side og følges av transport av protoner gjennom kompleks I fra mitokondriematriks til intermembran-rommet. Hvis elektronene kommer fra FADH_2 , er det prostetiske grupper i kompleks II som tar imot elektronene, uten transport av protoner over indre mitokondriemembran. Elektroner fra både kompleks I eller II blir deretter overført til koenzym Q (ubiquinon), som videresender dem til kompleks III. Passasje av elektronene gjennom kompleks III følges av transport av protoner over indre mitokondriemembran. Elektroner fra kompleks III blir tatt imot av cytokrom-c, som videresender dem til kompleks IV. Passasje av elektronene gjennom kompleks IV følges av transport av protoner gjennom dette komplekset fra mitokondriematriks til intermembranrommet. Oksygen blir sluttakseptor for elektronene i en redoks-reaksjon som fører til dannelse av vann.
- Koenzym-Q er et lipidløselig organisk molekyl som diffunderer innen indre mitokondriemembran. Koenzym-Q tar i mot to elektroner fra kompleks I eller II, men gir bare fra seg ett elektron av gangen til kompleks III. Dette er mulig fordi koenzym-Q danner et stabilt fritt radikal (semiquinon) etter å ha gitt fra seg ett av de to elektronene fra kompleks I eller II.
 - Fullstendig reduksjon av O_2 til $2\text{H}_2\text{O}$ krever overføring av 4 elektroner til O_2 . En liten andel (2-3%) av O_2 molekylene blir ufullstendig redusert, dvs. de slipper løs før det har mottatt 2 elektroner pr O . Når O_2 slippes løs etter et elektron $\rightarrow \text{O}_2^-$ superoksid dannes; superoksid inaktiveres av enzymet superoksid-dismutase: $\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$

Når O_2 slippes løs etter to elektroner $\rightarrow H_2O_2$ hydrogenperoksid dannes;
hydrogenperoksid dekomponeres av enzymet katalase: $2 H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$
Når O_2 slippes løs etter tre elektroner $\rightarrow OH\cdot$ hydroksylradikal dannes;
hydroksylradikalet er ekstremt reaktivt; her finnes ingen enzymatisk beskyttelsesmekanisme.

- d. Frikopleren fungerer ved å frakte H^+ og dermed å forbruke protongradienten over indre mitokondriemembran. Elektronpumpene i kompleks 1,3 og 4 vil prøve å opprettholde protongradienten ved å pumpe flere protoner fra matriks over indre mitokondriemembran. Slik pumping krever akselerert flyt av elektroner gjennom elektrontransportkjeden. Følgelig vil en frikopler gi dramatisk økning i flyten gjennom elektrontransportkjeden og dermed også i forbruket av O_2 .
21. **(3)** Insulin skilles ut når blodglukosenivået øker etter et måltid. Insulin er derfor å betrakte som et metabolsk overskuddssignal som stimulerer anabolismen. Dermed blir næringsstoffer fra maten forbrent (primært karbohydrater) og overskudd av karbohydrater lagret som glykogen, mens fettsyrer lagres som triacylglyserol. Økt forbruk av glukose medfører at blodglukosekonsentrasjonen vil synke mot normalnivået. At insulin stimulerer biosyntese av skjelettmuskel proteiner, passer inn i dette bildet, fordi et overskudd av aminosyrer (fra fordøyet mat) også er tilgjengelig. Skjelettmuskelproteinene vil fungere som en kilde til karbonskjeletter for glukoneogenesen under faste/sult. Glukagon skilles ut når blodglukosenivået faller, dvs. organismen går over i en fastende/sultende tilstand. Glukagon er et metabolsk sult-signal og aktiverer derfor katabolismen, mens anabole reaksjoner inaktiveres. Glukagon aktiverer også glukoneogenesen, som har aminosyrer som primær råmaterial, og som skal syntetisere glukose for å opprettholde normal blodglukosekonsentrasjon. Derfor passer det godt inn i denne metabolske tilstanden at glukagon også aktiverer proteolyse av skjelettmuskelproteiner som jo er den primære kilden for aminosyrene som skal brukes i glukoneogenesen.
22. **(4)**
- a. 3): Et enzym påvirker ikke reaksjonslikevekten (termodynamikken) til en viss reaksjon, men 'reaksjonshastigheten' (kinetikken) ved å senke aktiveringsenergien, dvs. energimengden som kreves for å komme i overgangstilstand (transition state).
- b. 3): Glukoneogenesen krever reduksjonsmiddelet NADH, mens glykolysen krever NAD^+ .
- c. 5): Selve beta-oksidasjonen reguleres ved regulert import av fettsyrer til mitokondriematriks, via malonyl-CoA (stimulert av insulin) som hemmer karnitin-acyltransferaseskyttelen.
- d. 3) er riktig.
23. **(4)**
- a. Indirekte. I sentralnervesystemet foregår det ikke β -oksidasjon, og fettsyrer i blodbanen er følgelig ikke direkte energisubstrater for

sentralnervesystemet. Indirekte kan fettsyrer i blodbanen være kilde for ketonlegemer i leveren under langvarig sult, og dermed være energisubstrater for sentralnervesystemet (se svaret til 24e).

- b. Indirekte. Skjelettmuskelglykogen gir ikke opphav til blodglukose fordi skjelettmuskel mangler glukose-6-fosfatase. Følgelig kan glukose lagret i skjelettmuskelglykogen ikke direkte anvendes av sentralnervesystemet. Dersom glukose-alanin-syklus trekkes inn blir dette mulig, men er nå indirekte fordi dette også impliserer glukoneogenesen i lever/nyrebark.
- c. Direkte. Leverglykogen gir via glykogenolysen opphav til blodglukose og blir derfor til energisubstrat for sentralnervesystemet.
- d. Indirekte. Fettvevets triacylglyserol gir opphav til fettsyrer og glyserol i blodbanen via lipolysen. Fettsyrene er ikke direkte energisubstrater for sentralnervesystemet pga manglende β -oksidasjon i sentralnervesystemet. Glyserol kan gi opphav til blodglukose via glukoneogenesen og slik bli energisubstrat for sentralnervesystemet.
- e. Direkte. Sentralnervesystemet kan anvende ketonlegemer som energisubstrater ved langvarig sult. Akselerert β -oksidasjon i lever og nyrebark gir meget aktiv ketogenese og høye blodkonsentrasjoner av ketonlegemer. Under disse betingelsene kan sentralnervesystemet dekke opp til 80% av sitt energibehov ved å forbrenne ketonlegemer.

Oppgave G (7 vekttall)

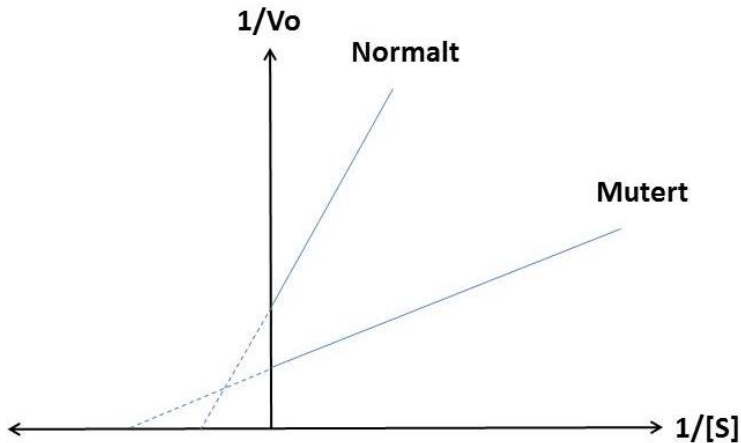
24. (2)

- a. Primærstruktur: rekkefølgen av aminosyrer koplet sammen ved peptidbindinger. Sekundærstruktur: Regulære arrangementer av polypeptidkjeden innen molekylet. α -helix og β -foldestruktur. Stabilisert av H-bindinger. Tertiærstruktur: Den 3-dimensionale struktur av proteinet. Kan inneholde domener som kan foldes uavhengig av resten av molekylet. Kvaternærstruktur: To eller flere polypeptidkjeder koplet sammen.
- b. Kovalente bindingstyper: (i) Peptidbinding mellom aminosyrene i peptidkjeden. (ii) Disulfidbinding mellom to cysteiner. Noen studenter vil kunne nevne kovalente modifiseringer av aminosyrer i proteinet.

25. (2) Glutamat har sur sidekjede (-COOH) som er negativt ladet ved fysiologisk pH, men lysin har basisk sidekjede (-NH₂) som er positivt ladet ved fysiologisk pH. Å bytte ut en negativ med en positiv ladning vil generelt kunne ha effekt på proteiners struktur gjennom endringer i ionebindinger. Siden slutteffekten er endring i enzymaktiviteten er det sannsynlig at posisjon 17 sitter i eller nær enzymets aktive sete.

26. (3) Lavere K_m gir høyere tallverdi for $1/K_m$. Skjæringspunktet med x-aksen = $-1/K_m$. Skjæring lenger fra origo på X-aksen.

Høyere V_{\max} gir lavere $1/V_{\max}$. Skjæringspunktet med y-aksen = $-1/V_{\max}$. Skjæring nærmer seg origo på y-aksen.



Oppgave H (6 vekttall)

27. **(3)** Sensorveiledning. 1) Cadheriner. Viktige celle-celle adhesjonsmolekyler f.eks. i epitel. Binder homofilt. 2) Integriner. Viktige celle-matriks-adhesjonsmolekyler, f.eks. i hemidesmosomer og fokale kontakter. Integriner binder også heterofilt til adhesjonsmolekyler av immunglobulin-typen ved betennelse. 3) Immunglobulinfamilien. Kan binde både homofilt og heterofilt til andre adhesjonsmolekyler. Homofile bindinger finnes særlig i nervesystemet. Heterofile bindinger ses ved betennelse. 4) Selektin. Binder til karbohydratlignende ved betennelse
28. **(3)** Et desmosom er en av de såkalte «spesialiserte cellekontaktene». Det består av et stort antall cadherinmolekyler som bindes homofilt til cadheriner på nabocellen. Cadherinene er via bindingsmolekyler intracellulært bundet til intermediærfilamenter. Desmosomets hovedfunksjon er å gi vevet stor strekkstyrke.

Oppgave I (5 vekttall)

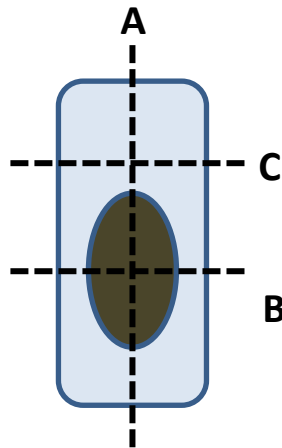
29. **(2)**
- “Teratogent” betyr “har evne til å forårsake misdannelser”.
 - En liste over noen kjente teratogene stoffer: Alkohol, retinsyre, litium, thalidomid, androgene steroider, antikoagulanter (warfarin = coumadin, dicumerol, osv), antibiotika (tetrasyklin, streptomycin), valproat, cytostatika og kvikksølv.
30. **(3)** Sonic hedgehog frigjøres av chorda dorsalis, eller notokord (“notochord” på engelsk) og diffunderer derfra innover i det overliggende nevralkjøret, slik at det

dannes en gradient i nevrallrøret med høyest konsentrasjon ventralt. Ut ifra Shh-konsentrasjon blir så ulike transkripsjonsfaktorer uttrykt hos progenitorcellene i sekvensielle soner. Progenitorcellene blir på denne måten spesifisert til å gi opphav til ulike typer nerveceller langs den dorsoventrale akse av nevrallrøret.

Oppgave J (8 vekttall)

31. (4)

- Sylinderepitel.
- Vannabsorpsjon er drevet av osmotiske gradienter. Sylindereformen, sammen med apikal tight-junctions, gjør det lett å danne slike gradienter ved å pumpe ut natrium basolateralt – dette krever aktivtransport, og sylindereformen gir plass for tallrike mitokondrier.
- Alle disse cellene er sylinderepitelceller, skåret på ulike måter:



32. (4)

- Flerlaget plateepitel.
- Spiserøret er utsatt for både mekanisk slitasje og kjemisk skade på grunn av maten som vi spiser. Flerlaget plateepitel gir god beskyttelse i slike situasjoner – man kan godt miste det ytterste lag med celler uten at det har noe å si for epitelets integritet.
- Nei. Man ser tydelig cellekjerner i det ytterste cellelaget – det peker på at disse cellene er levende, som ikke er tilfellet ved forhornet epitel.
- Papiller. De er bindevevslommer inn i epitellaget (men ikke gjennom basallamina), som inneholder kapillær. Det gir mulighet for å frakte blod nærmere overflaten, og er nødvendig for at alle cellene i epitelet får tilgang til næringsstoffer.
- Mukøse. Cellene i mukøs kjertelvev produserer et polysakkaridrikt sekret (slim) som er nøytralt (det vil si uladet), og som derfor ikke farges med hematoksylin eller eosin. Siden cellene i bildet viser lite farging, antyder det på at de inneholder slimvesikler.

- f. Slim har flere funksjoner i spiserøret. Det beskytter epitel mot mekanisk slitasje ved å «smøre» transport av mat ned til ventrikkelen. Det beskytter også mot kjemisk skade, og mot uttørking av epitellaget. I tillegg, forhindrer slim at mikrober kommer i kontakt med epitelcellene.

Signatur leder av eksamenskommissjon