

Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – vår 2016

Onsdag 1. juni 2016 kl. 09:00-14:00

Oppgavesettet har 8 sider, inkludert vedlegg 1 og 2.

Viktige opplysninger:

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

Oppgave A (18 vekttal)

1. Beskriv oppbygginga av nukleosomar.
2. Gjer punktvis greie for DNA-replikasjon i eukaryote celler.
3. Gjer greie for moglege forandringar av DNA og histon ved genetisk preging (imprinting).
4. Beskriv reaksjonen som katalyserast av ribonukleotidreduktase.
5. Gjer greie for forskjellar i oppbygginga av primærtranskript og modent mRNA mellom eukaryote og prokaryote celler.
6.
 - a. Kva slags sekundærstrukturar kan dannast av peptidkjeder, men ikkje av kjeder av α -ketosyrer (alfaketosyrer)? Grunnje svaret.
 - b. Aminosyra prolin har heilt spesiell struktur, som gjer at den ikkje kan inngå i desse sekundærstrukturane. Forklar kvifor.
 - c. Kva er grunnen til at atoma som inngår i peptidbindinga ligg flatt i same plan?
 - d. Kva slags konsekvens har dette spesielle trekket ved peptidbindinga for posisjonane av sidekjedene i dei to samanbundne aminosyrene?



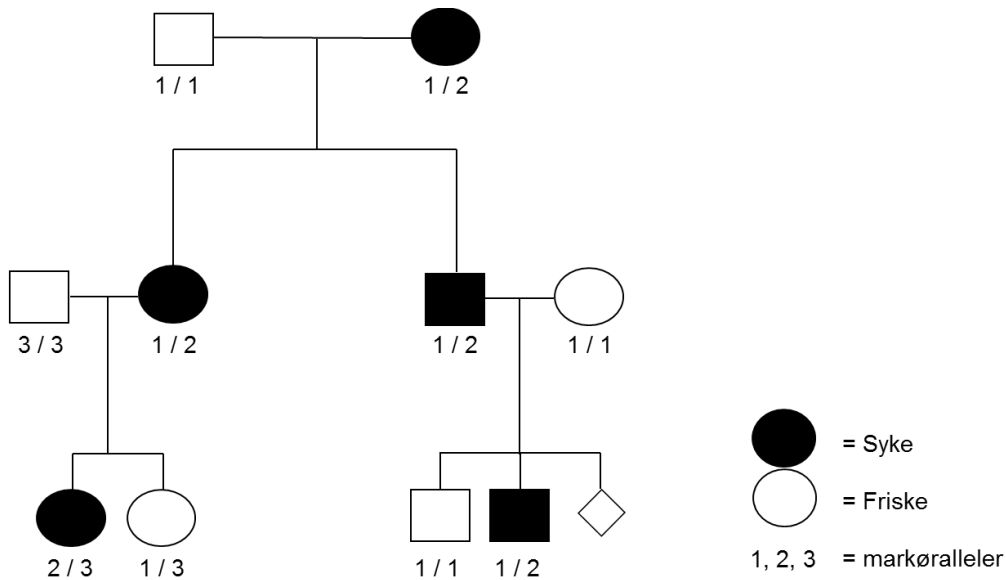
Sjukdomen cystisk fibrose skyldast mutasjonar i CFTR-genet som kodar for CFTR-proteinet. Dette er eit protein som spenner over membranane fleire gongar. Hyppigaste sjukdomsframkallande mutasjon er *delF508*, der proteinet manglar aminosyra fenylalanin i posisjon 508. Eksperimentelt er det vist at denne varianten ikkje når overflata av cella.

7.

- Forklar kort mekanismen for korleis det normale CFTR-proteinet blir sett inn i cellemembranen.
- Gje ei mogleg forklaring på kvifor *delF508*-varianten av CFTR-protein ikkje når celleoverflata.

Oppgåve B (14 vekttal)

Figuren nedanfor viser familien Hansen der mange personar er råka av von Willebrands sjukdom. Genotypen for ein genetisk markør som er nært kopla til sjukdomsgenet er også vist i figuren.



8.

- Kva er den mest sannsynlege arvegangen i denne familien? Grunnlegg svaret.
- Er det mogleg å bruke denne genetiske markøren for å undersøkje om det nyfødde barnet har arva sjukdomsallelet? Grunnlegg svaret.

Ved samanlikning av DNA-sekvensar frå to individ finst dei følgjande hovudklassar av normal genetisk variasjon: enkeltbasevariasjon, mikrosatelittar, minisatelittar og strukturell variasjon inkludert kopitallsvariasjon.

9. Gje ei kort skildring av kvar av klassane.

Ei kromosomundersøking av ein frisk person påviser karyotypen 46,XY, t(3;6)(p13;p14).

10.

- a. Forklar kort kva karyotypenemninga skildrar.
- b. Forklar kort kva som skjer ved synapse (paring) i meiosen hjå denne personen, og kva gameter som vil kunne bli danna. Teikn gjerne ein figur.

Mikromatrise-basert "Comparative genomic hybridization" (array CGH, aCGH) kan brukast til å påvise kromosomavvik.

11. Forklar kort prinsippet for aCGH.

Oppgåve C (12 vekttal)

12. Beskriv den cellulære lokalisasjonen og oppbygginga av

- a. heteromere G-protein
- b. heteromere G-protein-kopla reseptorar.

13. Beskriv to intracellulære signalveggar som formidlar signalet frå ein aktivert heteromer G-protein-kopla reseptor. Kva sekundære bodbringarmolekyl kan dannast? Bruk gjerne teikningar.

14. Forklar korleis pRB er sentral i cellesyklus-kontrollpunktet (R-punktet) i G1.

Celler kan undergå ulike former for celledød.

15.

- a. Beskriv dei morfologiske/strukturelle endringane i cella ved den typen celledød som er knytt til ATP-mangel.
- b. Beskriv to ulike mekanismar for fysiologisk/programmert celledød.

Oppgåve D (11 vekttal)

16. Kva meiner vi med aktiv og sekundæraktiv membrantransport? Gje døme på kvar av dei.

17. Korleis passerer vatn gjennom plasmamembranen? Gje minst to døme.



Botulinumtoksin er den aktive komponenten i legemiddelet Botox. Dette toksinet fungerer ved å kløyve SNARE-protein. Botulinumtoksin er svært giftig og dødeleg ved injeksjon av 1.3–2.1 ng/kg.

18. Kva er hovudfunksjonen til SNARE-protein og korleis fungerer dei?
19. Molekylvekta for botulinumtoksin er 150 kDa (150 000 g/mol). Kva er molariteten til ei injeksjonsløyseing med 3 ng/ml botulinumtoksin?

Oppgåve E (15 vektal)

20.
 - a. Beskriv reaksjonen som dannar alanin frå pyruvat (strukturformlar er ikkje nødvendige). Kva heiter enzymet som katalyserer reaksjonen?
 - b. I kva slags metabolske vegar er denne reaksjonen viktig?
21. Gjer kort greie for katabolismen av feittsyrer. Inkludèr reguleringsmekanisamar.
22.
 - a. Beskriv reaksjonane som katalyserast av respektive glykogensyntase og glykogenfosforylase (strukturformlar er ikkje nødvendige).
 - b. Beskriv mekanismane for regulering av desse to enzyma.

For ein viss reaksjon er: $\Delta H = 162 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ og $\Delta S = 200 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. Temperaturen er: 37°C .

23.
 - a. I likninga $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$, er T temperaturen i Kelvin med $T(\text{K}) = T(^{\circ}\text{C}) + 273$. Kva er ΔG , ΔH og ΔS ?
 - b. Rekn ut ΔG for reaksjonen ved 37°C . Er reaksjonen spontan ved denne temperaturen?

Oppgåve F (5 vektal)



Figuren viser ein reaksjonsveg i alkoholmetabolismen. Den går frå etanol til eddiksyre som deretter går inn i andre reaksjonar. Opphoping av mellomproduktet acetaldehyd, fører til hovudverk, kvalme, auka hjartefrekvens og oppkast (fyllesjuke). Opphoping av eddiksyre har ingen store negative biverknader. Mange asiatar er svært vare for små mengder alkohol på grunn av mutasjonar i genet som kodar for alkoholdehydrogenase.



Alkoholdehydrogenase har følgjande kinetiske eigenskapar;

| Substrat | Km (mM) | Vmax ($\mu\text{M}/\text{min}$) |
|----------|---------|-----------------------------------|
| Etanol | 0,1 | 0,26 |
| Oktanol | 0,008 | 0,22 |

24.

- Kva substrat har høgast affinitet for enzymet? Grunnge svaret.
- Kva substrat blir raskast omsett til produkt ved ei blanding av begge substrata i tilhøvet 1:1?

I Japan har mange personar ein mutasjon i alkoholdehydrogenasegenet som gjev enzymet følgjande kinetiske eigenskapar:

| | Km (mM) | Vmax ($\mu\text{M}/\text{min}$) |
|----------------------|---------|-----------------------------------|
| Person utan mutasjon | 0,1 | 0,26 |
| Person med mutasjon | 0,12 | 21 |

- Kva er forskjellane i kinetiske eigenskapar mellom dei to enzyma?
- Korleis kan forskjellen forklare kvifor personar med slike mutasjonar lettare blir fyllesjuka?

Oppgåve G (5 vekttal)

- Beskriv oppbygging og funksjonar av basalmembranen.
- Beskriv kort ulike klassar av kollagen og deira lokalisasjon.

Oppgåve H (7 vekttal)

- Gjer greie for mekanismene som dannar og opprettheld cella sitt kvilemembranpotensial.

Nervcellene ines akson er enten myeliniserte eller umyeliniserte .

- Beskriv kort korleis nerveimpulsar leiast langs eit akson, og korleis dette skjer ulikt i myeliniserte og umyeliniserte aksonar.



Oppgave I (3 vekttal)

29.

- a. Definér omgrepet mesenkym.
- b. Kva meiner vi med ektomesenkym?
- c. List opp minst 3 derivat (celletypar eller vevstypar) som nevrallista gjev opphav til.

Oppgave J (10 vekttal)

30. Cytoskjelettet er eit system som består av tre hovudtypar filament. Namngje dei tre hovudtypane, og beskriv rollene deira ved celledeling.

Biletet i vedlegg 1 er eit elektronmikroskopibilete av ein hepatocytt.

31. Identifiser strukturane merkte med pilene A-D.

Vedlegg 2 viser to bilete frå to ulike område i same preparat frå glandula sublingualis. Snittet er farga med hematoksylin og eosin.

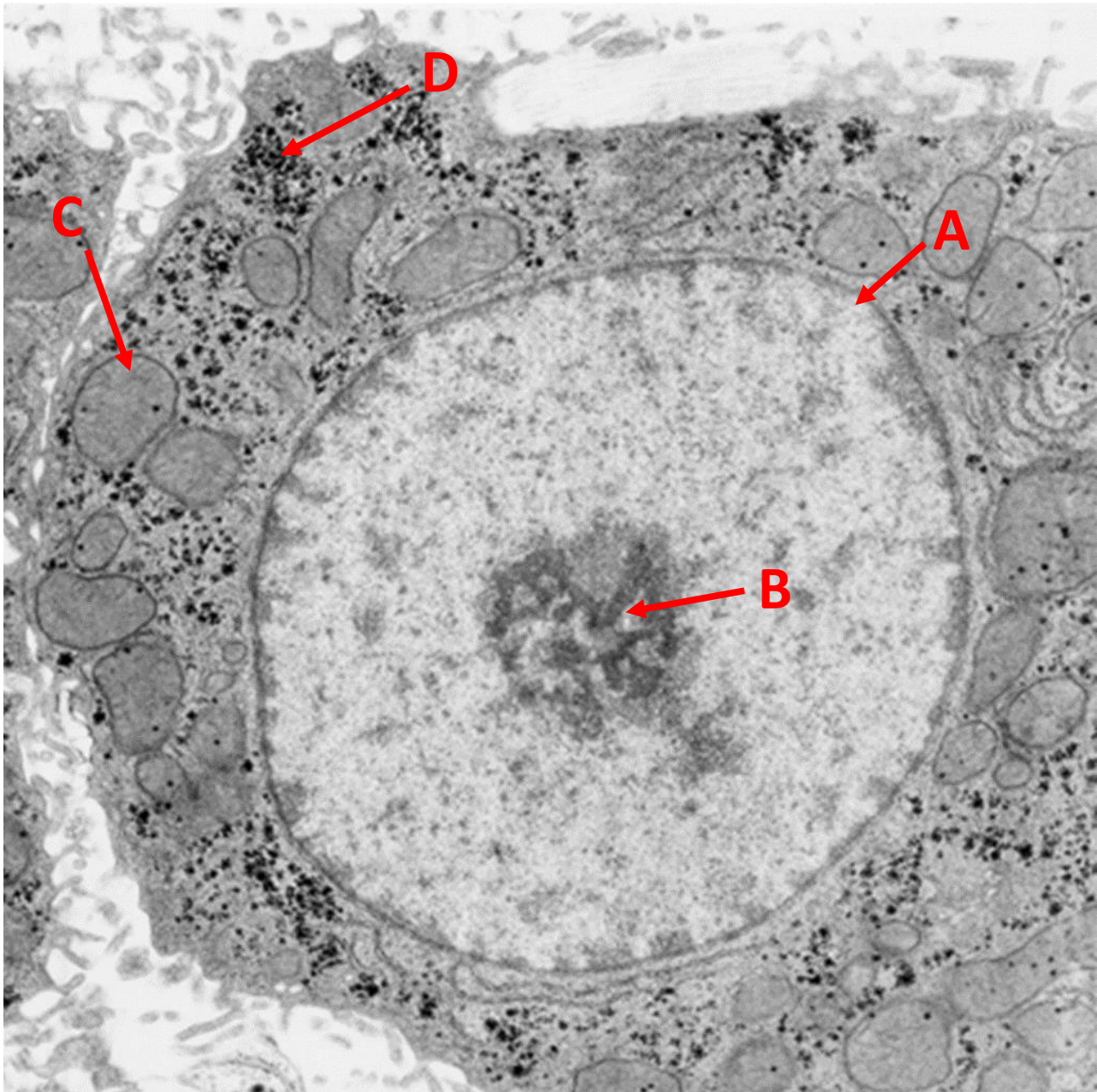
32.

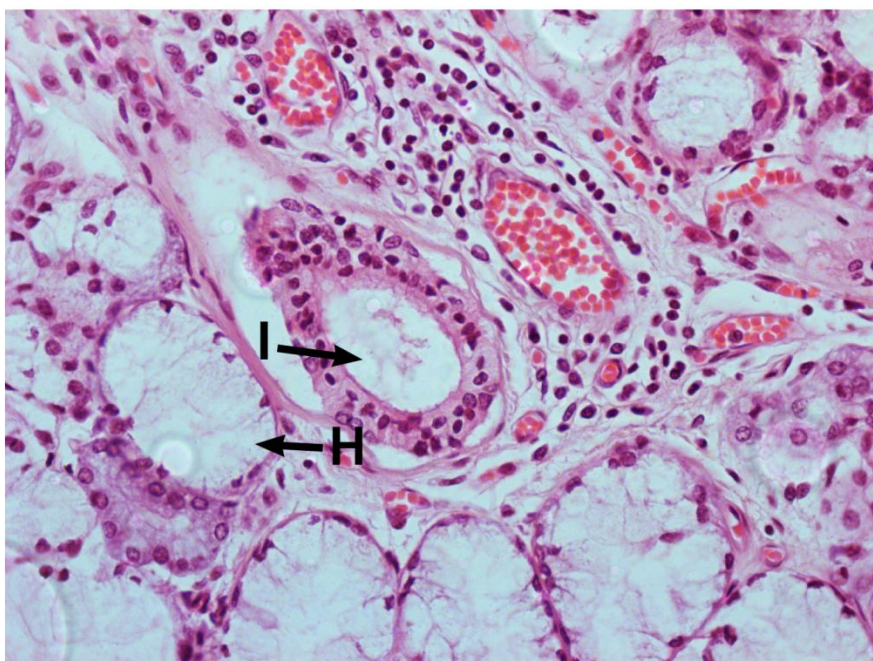
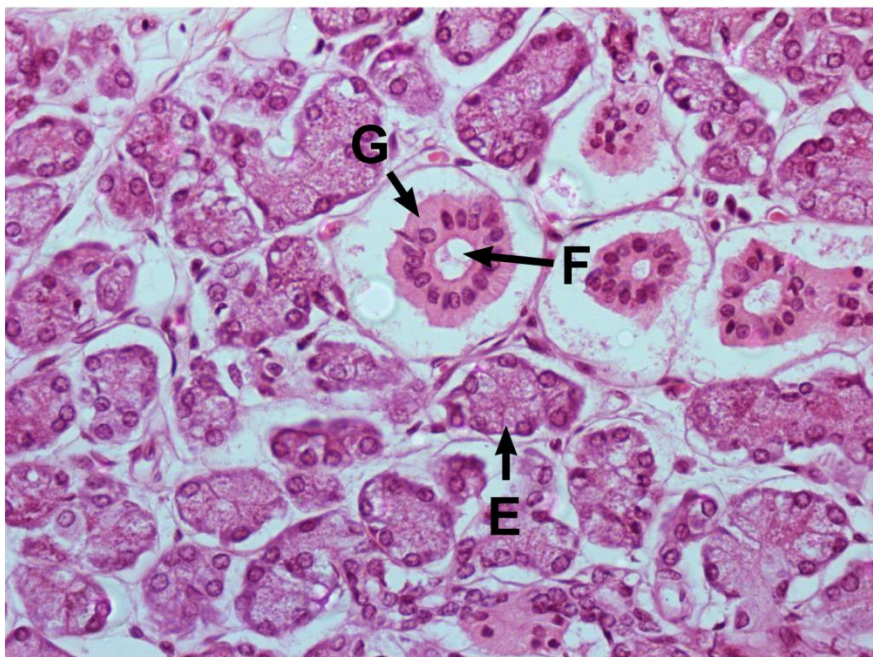
- a. Identifiser strukturane merkte med pilene E-I.
- b. Forklar fargeforskjellen mellom cytoplasma i cellene merkte E og H.
- c. Beskriv minst tre ulike typar sekresjon i eksokrine kjertlar.



Signatur leiar av eksamenskommissjonen







Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Vår 2016

Onsdag 1. juni 2016 kl. 09:00-14:00

Sensorveiledning

Oppgave A (18 vekttall)

1. Et nukleosom består av en kjerne med åtte histonmolekyler (to av hver av H2A, H2B, H3 og H4) og DNA (146 basepar) kveilet 1,5-2 ganger rundt histonkjernen. I *Essential Cell Biology* av Alberts *et al.* beskrives at også linker DNA og histon H1 kan bli sett på som en del av nukleosomet.
2. Følgende elementer bør være med i en besvarelse:
 - DNA-replikasjonen foregår i S-fasen av cellyklus.
 - En rekke proteiner er med på å finne startstedene for replikasjonen og initiere den.
 - DNA-helikaser og DNA-topoisomeraser.
 - Multiple startsteder for replikasjonen.
 - Replikasjonsgaffel.
 - Leading strand og lagging strand.
 - En kort RNA-tråd lages og fungerer som primer for DNA-polymerasen.
 - DNA-polymeraser katalyserer polymerisering i 5'- til 3'-retning.
 - Okazaki-fragmenter på "lagging strand".
 - Korrekturlesning ved hjelp av 3'- til 5'-eksonukleaseaktivitet.
 - DNA-ligase.
 - (I noen stamceller blir endene av kromosomene replikert ved hjelp av telomeraser.)
3. Det er 2 hovedmekanismer for genetisk pregning (imprinting): **1)** DNA-metylering (metylgruppe på cytosin), **2)** Histonmodifikasjoner (metyleringer, acetyleringer og fosforyleringer).
4. Ribonukleotidreduktasen katalyserer dannelsen av deoksiribonukleotider. Substratene for ribonukleotidreduktasen er ADP, GDP, CDP og UDP. Produktene er deoksiribonukleotidene dADP, dGDP, dCDP og dUDP. Denne reduksjonen skjer ved hjelp av koenzymet tioredoksin, og avspalting av vann. Den reduserte formen av tioredoksin gjendannes ved hjelp av enzymet tioredoksin-reduktase. Det forventes at studentene kan overgangen fra NDP til dNDP. Det forlanges ikke at studentene skal gjøre rede for funksjonen til tioredoksin.
5. Prokaryot mRNA-struktur:
 - Ingen cap på 5'-enden.
 - Ofte flere åpne leserammer som koder for forskjellige proteiner.
 - Ingen intronsekvenser i primærtranskriptet.
 - Ingen poly-A-hale.



Eukaryot mRNA-struktur:

- Cap på 5'-enden.
- Én åpen leseramme som koder for ett protein.
- Som oftest intronsekvenser i primærtranskriptet.
- Introner spleises vekk / fjernes. Kan for et primærtranskript gjøres på ulike måter og dermed gi opphav til ulike varianter av proteinet («spleisevarianter»).
- Ofte poly-A-hale.
- RNA kan bli modifisert [*her bør studentene nevne RNA-redigering (editing)*]

6.

- a. Alfahelikser og betaplater. Krever hydrogenbindinger mellom karbonylgruppene og nitrogenatomene i kjedens «ryggrad». I en kjede av α -ketosyrer bundet sammen med esterbinding har vi ikke noen H-donorgruppe til å danne hydrogenbindingene.
- b. Det er to grunner. Den første og mest opplagte er at sidekjeden danner en ring der N bundet til α C-atomet inngår. Sidekjeden erstatter dermed binding av et H-atom, slik at N-atomet i prolin ikke kan fungere som H-donor. Den andre er at det på grunn av ringen dannes en «knekk» i peptidkjeden som ikke er forenlig med alfa-heliksstrukturen. Prolin kan derfor finnes på den ene enden av en alfaheliks, men ikke inne i den. (Det gir fullt poeng om en av disse to grunnene angis.)
- c. Peptidbindingen har partiell dobbeltbindingskarakter. De tre bindingene som ikke inngår i dobbeltbindingen ligger derfor i ett plan og peker 120 grader fra hverandre (maksimerer avstanden mellom valenselektronene, som frastøter hverandre).
- d. Gitt c) og at det ikke er fri rotasjon med dobbeltbindinger får vi cis-/transisomeri. Sidegruppene er nesten alltid i transposisjon. (De to gruppene som ikke inngår i peptidbindingen er henholdsvis et hydrogenatom og aminosyrenes sidegruppe. Sidegruppene er mye større en H-atomet og vil sterisk frastøte hverandre. Transposisjon maksimerer avstanden mellom sidegruppene).

7.

- a. Syntese av transmembran- (TM-) proteiner starter på frie ribosomer, men inneholder en hydrofob «signalsekvens» (aminosyrer med hydrofobe sidekjedene). Dermed dirigeres ribosomet med proteinet som er i ferd med å dannes til RER hvor proteinet tres gjennom en kanal mens videre syntese pågår («ko-translasjonell overføring eller translokasjon»). (Her er det ikke nødvendig å gå inn på mekanismen med «signal-recognition particle» og «dokkingproteiner»). Signalsekvensen kan være i begynnelsen av eller inne i proteinet. Den hydrofobe delen blir liggende inne i membranen (danner alfa-heliks med de hydrofobe sidekjedene vendt mot omgivende lipidlag). Orienteringen gjennom membranen avhenger av ladningen til ladete aminosyrer på hver side av signalsekvensen. CFTR-protein er eksempel på multipasserings-TM-protein, som inneholder flere hydrofobe sekvenser som vekselvis virker som «startoverføringssignaler» og «stoppoverføringssignaler» gjennom membranen. Disse sekvensene blir dermed til TM-deler av membranprotein, som slynger seg inn og ut gjennom membranen flere ganger. De hydrofile sekvensene



utgjør begynner- og sluttdelen av proteinet og mellom TM-delene løkker som stikker ut i væsken vekselvis på ut- og innsiden av cellemembranen.

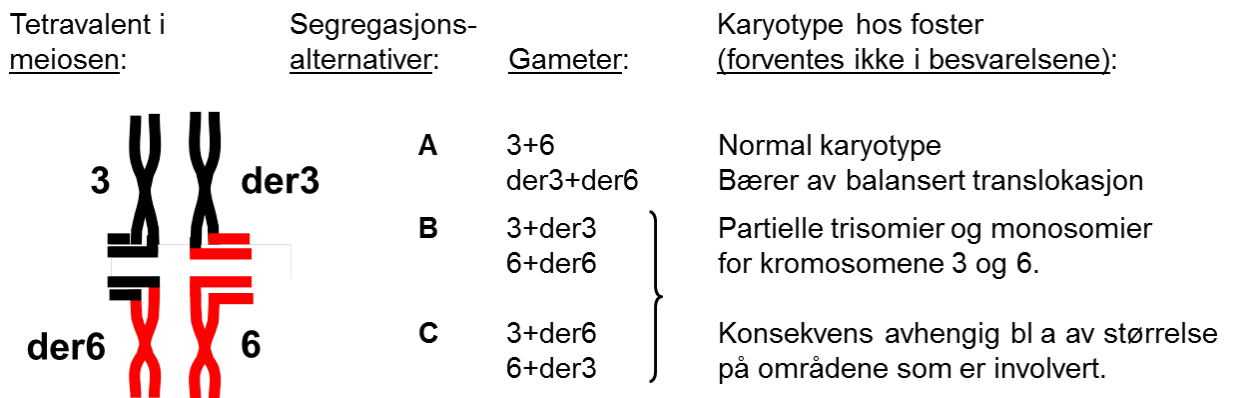
- b. delF508-varianten blir ikke «godkjent» av apparatet av molekylære chaperoner som assisterer folding og samtidig fungerer som kvalitetskontroll for foldingen. Mangelen på fenylalanin i den aktuelle posisjonen (på cytosolsiden av membranen), gjør at det ikke er mulig for proteinet å innta en «akseptabel» konformasjon. Proteiner blir derfor degradert og når aldri overflaten.

Oppgave B (14 vekttall)

- 8.
- a. 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.
- b. Det er mulig å benytte denne genetiske markøren for å undersøke om det nyfødte barnet har arvet sykdomsallelet. Sykdomsallelet og markørallel 2 er lokalisert på samme homolog i denne familien, slik at fasen er kjent. I tillegg er far til barnet heterozygot for markørallelet (1/2). Det vil si at barnet får sykdommen hvis det er heterozygot for markørallelet (1/2), men ikke hvis det er homozygot for markørallelet (1/1). Forutsetningen er at det ikke har forekommet overkrysning mellom markørallelet og sykdomsallelet, noe som er en rimelig forutsetning siden allelene er nært koblet.
9. De følgende hovedklassene av normal genetisk variasjon er nevnt i forelesninger: **1)** Enkeltbasevariasjon, SNV, involverer et enkelt basepar, **2)** Mikrosatelitter/short tandem repeat (STR) er korte repetisjonsenheter (ofte 1-10bp), gjentatt etter hverandre i et locus. F. eks. (CA)_n der n varierer fra allel til allel. **3)** Minisatelitter/variable number of tandem repeat (VNTR) er lengre repetisjonsenheter (ca 10bp-100bp), gjentatt etter hverandre i et locus. F. eks. (CGGCGGGAGG)_n der n varierer fra allel til allel. **4)** Strukturell variasjon som er nevnt i forelesninger er inversjoner og kopitallsvariasjon. Ved kopitallsvariasjon er områder på opptil flere hundre tusen basepar kopiert to eller flere ganger på samme sted i genomet, og antallet kopier varierer mellom individer i populasjonen.
- 10.
- a. Karyotypebetegnelsen beskriver en mann som er bærer av translokasjonskromosomer som inneholder materiale fra to ikke-homologe kromosomer, i dette tilfellet kromosom 3 og 6. Det ene translokasjonsbruddpunktet er i det cytogenetiske båndet 13 på den korte armen av kromosom 3, og det andre er i bånd 14 på den korte armen av kromosom 6.
- b. Mannen vil danne gameter med ubalansert kromosominnhold. Dette fordi det ved homolog parring av translokasjonskromosomene med de normale kromosomene



dannes en tetravalent i metafasen i den 1. meiotiske delingen (se figuren under). Ved 2:2 segregasjon av kromosomene som er involvert i translokasjonen, dannes de seks gametene som er vist i figuren. I tillegg kan det skje non-disjunksjon med 3:1 og 4:0 fordeling av kromosomene.



11. Prinsippet for aCGH:

- Det benyttes en matrise hvor et stort antall unike DNA-molekyler er immobilisert. For alle probene i matrisen er DNA-sekvensene kjent, og sekvensenes lokalisering i det humane genomet er kjent.
- Ved aCGH merkes vanligvis DNA fra to individer med hver sin fluorescerende farge, f. eks. pasient-DNA og kontroll-DNA med hhv grønt og rødt. Dette blandes, denatureres og hybridiseres til DNA-probene på matrisen.
- Etter vask skannes matrisen og forholdet mellom intensiteten av hver farge i hvert punkt på matrisen måles.
- Når prober viser et sterkere rødt enn grønt signal i eksempelet, indikerer dette en deleksjon av et område i pasientens genom som tilsvarer området som er dekket av probene. Tilsvarende indikerer prober som viser et sterkere grønt signal, økt kopitall av området i pasientens genom som tilsvarer området som er dekket av probene.

Oppgave C (12 vekttall)

12. Både den heteromere G-protein-koblede reseptoren og det heteromere G-proteinet sitter i membranen. Reseptoren har syv transmembrandomener, en N-terminal som er lokalisert ekstracellulært og en intracellulær C-terminal. Reseptoren har et ekstracellulært bindingsdomene for ligand og et intracellulært bindingsdomene for et heteromert G-protein.

Det heteromere G-proteinet består av tre subenheter, $\alpha\beta\gamma$. Både α -subenheten og $\beta\gamma$ -subenheten er festet til membranen via lipidankere. α -subenheten inneholder et bindingssete for GTP/GDP og har også GTPase-aktivitet.



13. Når en heteromert G-protein-koblet reseptor aktiveres ved binding av ligand, vil det heteromere G-proteinet bindes til reseptoren. Dette fører så til oppsplitting av det heteromere G-proteinet i en α -subenhet og en $\beta\gamma$ -subenhet, som begge slipper taket i reseptoren og diffunderer lateralt i membranen. α -subenheten kan nå aktivere (eller inaktivere) enzymet adenylatsyklase som lager cAMP fra ATP. cAMP aktiverer PKA (proteinkinase-A) som kan fosforylere en rekke proteiner. En spesiell type α -subenhet (evt. en $\beta\gamma$ -subenhet) kan aktivere et annet enzym som sitter i membranen, fosfolipase-C. Fosfolipase-C spalter et fosfolipid (PI-4,5-bisfosfat) til IP₃ (inositol 1,4,5-trisfosfat) og diacylglycerol (DAG). Diacylglycerol åpner Ca²⁺-kanaler i endoplasmatisk retikulum, slik at Ca²⁺-nivået i cytosol øker. Ca²⁺ kan aktivere en rekke enzymer som f.eks. CaM-kinase, PKC og NO-syntase.

De sekundære budbringerne som dannes ved aktivering av en heteromert G-protein-koblet reseptor er derfor cAMP, diacylglycerol, IP₃ og Ca²⁺.

14. pRB er et «lomme-protein» i cellekjernen hvis funksjon er å binde transkripsjonsfaktorer (eks. E2F). I G1 (før R-punktet) er pRB ufosforylert og i kompleks med E2F. Ved vekstfaktor-mediert aktivering av CDKer i løpet av G1, blir pRB fosforylert på flere ulike aminosyrer. Dette fører til at E2F frigjøres fra pRB og bindes til promoteren i en rekke S-fasegener (for eksempel DNA-polymerase, tymidin-kinase, cyclin-E og -A). De transkriberte og translatiserte S-fasegenene vil så føre cellen inn i S-fase, og cellen har passert R-punktet i G1. R-punktet i G1 kan dermed sies å være fosforylering av pRB.
- 15.
- Ved ATP-mangel vil cellen dø ved nekrose. Morfologiske endringer karakteristisk for nekrose er at cellene sveller og plasmamembranen lyseres slik at cytosol-komponenter kommer ut i cellens omgivelser. Dette fører til betennelse i omkringliggende vev. Prosessen er passiv, dvs krever ikke ATP, og DNA degraderes vilkårlig.
 - Celler kan dø ved apoptose på to ulike måter. Ved dødsreseptor-mediert apoptose, vil en dødsligand (eks FASL eller TNF) bindes til sin reseptor. Dette fører til konformasjonsendringer i dødsdomenene (DD) i reseptoren, slik at DD interagerer med DD i et linker-protein (FADD). Konformasjonsendringer i linker-proteinet vil føre til interaksjon og aktivering av den første caspasen i caspase-kaskaden. Resultatet er degradering av en rekke viktige proteiner i cellen (for eksempel ICAD, PAPR), og cellen dør ved apoptose. Den vanligste formen for apoptose er mitokondriemediert. Her vil et apoptose-signal (for eksempel DNA-skade, høye nivåer av Ca²⁺) føre til at BAX- (eller BAK-) proteiner dimeriseres og danner porer i ytre mitokondriemembran. Dermed lekker cytochrom c ut i cytosol og danner kompleks (apoptosom) med APAF1, en caspase (caspase 9) og ATP. Caspasen blir aktivert og spalter/aktiverer neste caspase i kaskaden. Resultatet er som beskrevet over – dvs. spaltning av proteiner som fører til celledød ved apoptose.

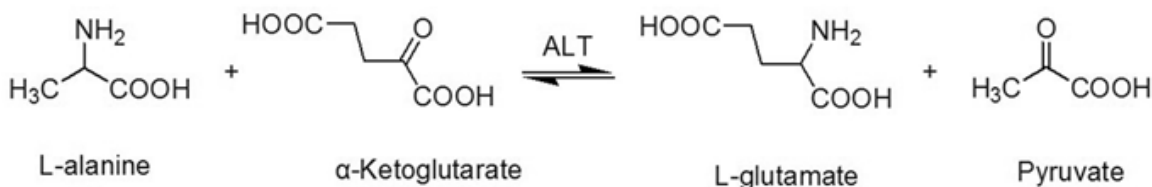
Oppgave D (11 vekttall)

16. Aktiv transport krever tilførsel av energi og kan skje mot en konsentrasjonsgradient. I primæraktiv transport er ATP den direkte energikilden. I sekundæraktiv 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.
17. Selv om vannmolekylene er polare kan de diffundere gjennom lipidmembranen. Dette er fordi vannmolekylene er så små at de beveger seg mellom lipidmolekylene. Plasmamembranen virker som en semipermeabel membran. Vann transporteres passivt til den siden av membranen der løsningen har høyest osmolaritet (der vannkonsentrasjonen er lavest). Diffusjon av vann gjennom vannfylte proteinkanaler (ionekanaler med hydrasjonsskall). Plasmamembranen har spesielle proteinkanaler (vannkanaler, aquaporiner (AQP)) som er særlig permeable for vann. Vannkanalfamilien består av 13 forskjellige isoformer som ligner på hverandre.
18. Hovedfunksjonen til SNARE-proteiner er å fasilitere membranfusjon. SNARE-proteinene i de to membranene, hhv v-SNARE (vesikkel-SNARE) og t-SNARE (for target-SNARE) danner et trans-SNARE kompleks når v- og t-SNARE-proteinene kommer nær hverandre (ved at RAB og tjøringsproteiner «tethering-proteins») bringer membranene nær hverandre). SNARE-proteinene har heliksstruktur. Når heliksene veves sammen, frigis energi som er tilstrekkelig for membranfusjon (samtidig som vannmolekyler presses til siden).
19. Molariteten er definert som mol løst stoff/liter av løsningen. Når konsentrasjonen (c) er 3 ng/ml og molekylvekten er 150 kDa (150 000 g/mol) vil molariteten være:

$$M(\text{botulinumtoksin}) = \frac{3 \times 10^{-6} \text{ g/l}}{1,5 \times 10^5 \text{ g/mol}} = 2 \times 10^{-11} \text{ M} = 0,02 \text{ nM} = 20 \text{ pM}$$
 Forklaring på verdier benyttet:
 $c(\text{enzym}) = 3 \text{ ng/ml} = 3 \text{ } \mu\text{g/l} = 3 \times 10^{-6} \text{ g/l}$

Oppgave E (15 vekttall)

20.
a.



Enzymet heter alanin-aminotransferase (ALT/ALAT).



b.

- Katabolisme av aminosyrer:
Alfa amino-grupper fra alanin blir fjernet for å danne glutamat.
- Glukose-alanin syklus (Cahill syklus)
- Anabolisme av aminosyrer:
Syntese av alanin fra pyruvat.

21.

- Aktivering i cytosol (fettsyre-CoA-syntetase, krever ATP).
- Transport av Acyl-CoA til mitokondriene (fettsyre-karnitinskyttel (-shuttle)).
- β -oksidasjon: dehydrogenering – hydrering – dehydrogenering – tiolyse. Denne sekvensen av fire reaksjoner kan repeteres n ganger, avhengig av antall karbonmolekyler i fettsyren som oksyderes.

For hver runde av β -oksidasjon blir det dannet 1 acetyl-CoA (som kan gå inn i sitronsyresyklus), samt 1 $\text{FADH}_2 + 1 \text{NADH} + \text{H}^+$ som brukes til å danne ATP via elektrontransportkjeden.

Regulering: Malonyl-CoA hemmer Acyl-CoA import i mitokondriene via fettsyre-karnitineskyttelen: β -oksidasjon av fettsyrer er hemmet når cellen (hovedsakelig i leveren) danner fettsyrer da malonyl-CoA er substrat i fettsyresyntese.

22.

a.

Glykogenfosforylase:

Glykogen (n enheter) + $\text{PO}_4^{3-} \rightarrow$ Glykogen (n-1 enheter) + Glukose 1-fosfat

Glykogensyntase:

Glykogen (n enheter) + UDP-glukose \rightarrow Glykogen (n+1 enheter) + UDP

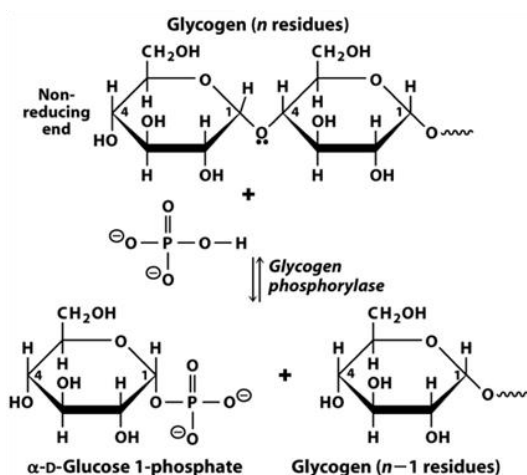


Figure 12-12 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

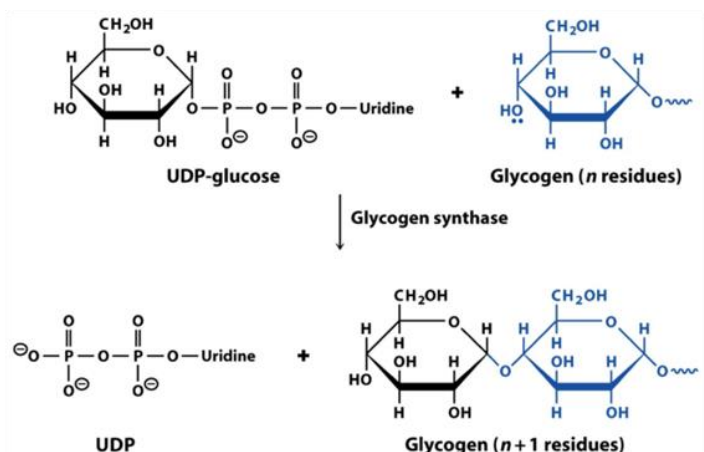


Figure 12-11 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.



b.

Allosterisk:

Glukose 6-fosfat hemmer glykogenfosforylase og stimulerer glykogensyntase.

ATP hemmer glykogenfosforylase.

Glukose hemmer glykogenfosforylase i lever.

AMP stimulerer glykogenfosforylase i muskelceller.

I tillegg bidrar kalsium til aktivering av glykogenfosforylase ved proteinfosforylering (se under kovalent modifikasjon).

Kovalent modifikasjon:

Glykogensyntese og -nedbrytning er regulert på en koordinert og invers måte.

Nærvær av glukagon og adrenalin fører til aktivering av proteinkinase A (PKA) som ved fosforylering hemmer glykogensyntase og aktiverer glykogenfosforylase.

Nærvær av insulin i blodet fører til aktivering av proteinfosfatase 1 (PP1) som aktiverer glykogensyntase og hemmer glykogenfosforylase.

Enzymnivå:

Insulin oppregulerer nivået av glykogensyntase.

23.

a.

Entalpi: ΔH , endring i varme (ved konstant trykk).

Entropi: ΔS , endring i graden av uorden.

Fri energi: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$: endring i energi som kan frigjøres («kjemisk potensiale»).

b.

$$T = 37 + 273 = 310\text{K}$$

$$\Delta S = 200 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1} = 0,200 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = 162 - 310(0,200) = 162 - 62 = 100 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Siden $\Delta G > 0$ er ikke reaksjonen spontan ved 37°C .

Oppgave F (5 vekttall)

24.

- Oktanol har 13 ganger høyere affinitet enn etanol fordi K_m er en funksjon av enzymets affinitet for substratet.
- Oktanol, fordi det har en høyere affinitet til enzymet. V_{max} er nesten identisk for begge de to substratene. Oktanol metaboliseres nesten 13 ganger mer effektivt enn etanol i denne reaksjonen.
- Mutasjonen medfører at enzymet har nesten 100 ganger høyere V_{max} enn normalt enzym, mens K_m bare er litt høyere (altså litt lavere affinitet). Omsetning av substrat til produkt er 100 raskere i en person med mutasjonen.
- I en person med mutasjonen er produksjon av acetaldehyd nesten 100 ganger raskere, mens konvertering til eddiksyre skjer i samme takt som normalt. Dette fører til en opphopning av acetaldehyd i kroppen som gjør disse personene raskt får



ubehagene assosiert med acetaldehyd, og de er svært følsomme for alkohol. (De beste studentene vil skrive om katalytisk effektivitet; k_{cat}/K_m ; men det er ikke nødvendig for å få maksimal poengsum).

Oppgave G (5 vekttall)

25. Basalmembranen er en tynn hinne som omkranser ulike vev og strukturer. Den består av et nettverk primært av laminin, kollagen IV, nidogen (entaktin) og perlecan. Disse molekylene er direkte eller indirekte bundet til hverandre. Basalmembranen binder til ekstracellulær matriks og gir vevet styrke, former vevet den omkranser, virker som et celle- og molekylfilter og er viktig ved regenerasjon.
26. Kollagenene deles i 3 ulike funksjonelle klasser: **1) Fiberdannende, 2) Nettverksdannende, 3) Organiseringskollagener.** De fiberdannende danner sterke fibre som gir vevet stor strekkstyrke. Svært vanlig f.eks i sener og ligamenter. Her er propeptider klippet av. De nettverksdannende kollagenene danner et nettverk, f.eks i basalmembranen. Her er propeptidene beholdt slik at fibriller ikke dannes. De har også områder uten heliks-struktur, noe som medfører at de er bøyelige. Organiserings-kollagenene binder kollagenfibriller til hverandre og til ekstracellulær matriks. De har også beholdt propeptidene slik at fibriller ikke dannes.

Oppgave H (7 vekttall)

- 27.
- i. To betingelser må være tilstede for å skape et membranpotensial: **1) Membranen må være selektivt permeabel for ionene som finnes intracellulært og ekstracellulært, og 2) det må eksistere en konsentrasjonsforskjell mellom innsiden og utsiden for minst et av ionene.**
 - ii. Hvilemembranpotensialet i de aller fleste celler er et diffusjonspotensial som oppstår fordi membranpermeabiliteten for K^+ ioner er relativt høy og K^+ diffunderer ut av cellen ned sin konsentrasjonsgradient. Denne utstrømningen motvirkes av de negative ladningene som blir "etterlatt" av K^+ . Membranpotensialet blir derved negativt. Dersom membranen var permeabel kun for K^+ ville utstrømningen opphøre når membranpotensialet nådde likevektspotensialet for K^+ , definert av Nernst-ligningen.
 - iii. Na^+ vil også kunne diffundere inn i cellen ned sin konsentrasjonsgradient, men permeabiliteten til Na^+ ioner er mye lavere enn for K^+ ioner. Hvilemembranpotensialet (ca. -70 mV) ligger derved mellom likevektspotensialene for Na^+ (ca. +55 mV) og K^+ (ca. -90 mV), men nærmest likevektspotensialet for K^+ fordi permeabiliteten for K^+ er størst (hos nerveceller, 10 ganger større enn permeabiliteten for Na^+ i hvile).
 - iv. Av mindre betydning er Na^+/K^+ pumpen, som er elektrogen (transporterer 3 Na^+ ut mot 2 K^+ inn) og bidrar derved til en netto utadrettet strøm som gjør hvilemembranpotensialet 2-5 mV mer negativt enn det ellers ville ha vært (dette bidraget blir borte hvis pumpen hemmes med ouabain).

Ytterligere forklaring kreves ikke, men svaret styrkes hvis følgende aspekter er nevnt i tillegg:

Siden hvilemembranpotensialet avviker både fra likevektspotensialet for K^+ og likevektspotensialet for Na^+ , vil disse ionene fortsette å diffundere. Denne transporten ville redusere konsentrasjonsgradientene over tid (minutter eller timer, avhengig av cellens størrelse) hvis ikke Na^+/K^+ pumpen transporterte ionene tilbake igjen. I fravær av pumpens effekt, ville membranpotensialet sakte men sikkert bevege seg mot Donnan likevekt, som kan være stabil så lenge membranen kan motstå de osmotiske kreftene som ville oppstå.

Et stabilt membranpotensial betyr at netto ionetransport over membranen er lik null. Na^+/K^+ pumpen transporterer 3 Na^+ ut mot 2 K^+ inn. Det betyr at 3 Na^+ ioner diffunderer inn for hver 2 K^+ ioner som diffunderer ut. Forskjellen forklares ved at selv om permeabiliteten til Na^+ er mye lavere enn til K^+ , er "drivkraften" på Na^+ mye større, slik at produktet er større for Na^+ enn for K^+ (drivkraften på et ion er summen av diffusjonskraften som skapes av konsentrasjonsgradienten og den elektrostatiske kraften som skapes av membranpotensialet; begge er innadrettet når det gjelder Na^+ , mens de motvirker hverandre når det gjelder K^+).

Na^+/K^+ pumpen transporterer overskuddet av Na^+ ut igjen og hindrer intracellulær Na^+ akkumulering og osmotisk sprenging av cellen. Planteceller er utstyrt med cellevegg, og kan utnytte denne osmotiske kraften til å oppnå mekanisk stivhet (Gibbs-Donnan-likevekt).

28.

Nerveimpulser ledes ved videreføring av et aksjonspotensial. Aksjonspotensialet oppstår først i aksonets hals ved at membranpotensialet depolariseres til terskelverdien. Dette medfører en eksplosiv økning i antall åpne spenningsstyrte Na^+ -kanaler. Den store depolariseringen til aksjonspotensialet sprer seg til membranområder lenger ut i aksonet slik at terskelen også nåes der. Depolarisering til terskel kan derved foregå som en kjedereaksjon langs aksonet.

Depolariseringen opp til terskel tar tid (grunnet membranens kapasitans), og det er dette som begrenser ledningshastigheten. Depolariseringen skjer gjennom utladning av membranen (fjerning av elektriske ladningspar - såkalt kapasitativ strøm). En positiv ladning – et Na^+ -ion - tilført på innsiden - nøytraliserer en negativ ladning og tillater en positiv ladning å forlate membranen utsiden. En gitt strømstyrke må vedvare en viss tid før tilstrekkelige utladning skjer slik at terskelen nåes. I umyeliniserte aksoner vil depolariseringen svekkes relativt raskt over avstand fordi utladningen skjer langs hele membranen, og aksjonspotensialet må fornyes med svært korte mellomrom ved hjelp av de spenningsstyrte Na^+ -kanaler. Myelinisering gir økt strømstyrke og hastighet på depolariseringen i en lengere avstand fra det aktive aksjonspotensialet, og derfor økt ledningshastighet. Terskelen nåes lett så langt unna som neste Ranvier-skjennelse, der de spenningsstyrte Na^+ -kanaler er strategisk plassert med høy tetthet slik at aksjonspotensialet kan forplante seg videre fra den ene skjennelsen til den neste (det finnes få spenningsstyrte Na^+ -kanaler under myelinet; hadde myelinisering vært kontinuerlig, uten avbrudd med konsentrerte Na^+ kanaler, ville depolariseringen ikke nådd helt ut til aksonets terminaler).

Tilleggsinformasjon:

Merk at konformasjonsendringen som åpner de spenningsstyrte Na^+ kanaler skjer relativt raskt i forhold til depolariseringen, og er derved ikke avgjørende for ledningshastigheten (andre ionekanaler, f. eks. spenningsstyrte K^+ kanaler, har langsommere kinetikk).

Aksjonspotensialet propageres kun i én retning grunnet den absolutte refraktærperioden, der de spenningsstyrte Na^+ -kanaler ikke kan åpnes igjen før membranen repolariseres. Men hadde en



depolarisering nådd terskel først i den andre enden av aksonet, ville impulsledning foregått i motsatt retning, mot nervecellens cellelegeme (såkalt antidromisk ledning).

Oppgave I (3 vekttall)

29.

- a. Mesenkym er løst organiserte celler som ligger mellom etablerte epitellag i fosteret og fosterets organer. De har evne og anledning til cellevandring, til dels over relativt lange avstander.
- b. Ektomesenkym er mesenkymceller som har ektodermal opprinnelse, dvs de mesenkymcellene som stammer fra nevrallist.
- c. Nevralisteceller gir opphav til (3 av disse må nevnes):
 - Melanocytter.
 - Perifere ganglier (sensoriske ganglier).
 - Perifere ganglier (autonome ganglier).
 - Enteriske nerveceller i tarmsystemet.
 - Binyremargsceller som frigjør adrenalin til blodet (endokrine celler).
 - Schwannceller som danner myelin rundt perifere nerver.
 - Kondrocytter som danner brusk (og senere benvev) i mesteparten av den fremre delen av kraniet og mandibula (ansiktsskjelettet).
 - Knoklene i det indre øret.
 - Glatte muskelceller i hode- og halsområdet.
 - Pulpa i tannanleggene.
 - Deler av thymus, thyroidea og parathyroidea.
 - Bindevev som danner septum i truncus arteriosus i hjertet.
 - Endotel i aorta.

Oppgave J (10 vekttall)

30. **1)** Mikrotubuli – danner delingsspindel i mitosen, **2)** Aktin – nødvendig, sammen med myosin, for cytokinese, **3)** Intermediære filamenter – nukleære laminner danner et flettverk som støtter kjernehylsteret. Dette flettverket må løses opp i prometafase og bygges opp igjen i telofase (reguleres ved fosforylering/defosforylering av laminene).
31. **A:** cellekjerne, **B:** nukleolus, **C:** mitokondrie, **D:** glykogenkorn.
32.
 - a. **E:** Serøs endestykke (kjertelcelle), **F:** lumen (i en utførselsgang), **G:** epitelcelle (i utførselsgangen) – utførselsgang kan godtas for enten F eller G, men ikke begge to. **H:** mukøs endestykke (kjertelcelle), **I:** lumen i en utførselsgang.
 - b. **E** peker på en serøs kjertelcelle som produserer et proteinrikt sekret. Proteinene farges med både eosin (rød) og hematoksylin (blå) mens ribosomer farges med hematoksylin. Sammen gir det et lillafarget cytoplasma. **H** er en mukøs kjertelcelle som produserer et mucinrikt sekret. Mucin består hovedsakelig av nøytrale



karbohydrater som hverken binder eosin eller hematoksylin. Derfor er slike celler lite farget.

- c. Merokrin (ekkrin sekresjon) er den mest vanlige form for sekresjon. Sekretet består hovedsakelig av proteiner som frigjøres fra cellen ved eksocytose av vesikler fra den apikale overflaten. Apokrin sekresjon brukes til lipidprodukter (f.eks. melk), og skjer ved at en del av den apikale cellemembran avsnøres med sekretet. Holokrin sekresjon innebærer avgivelse av hele cellen (cellen løses opp, og sekret frigjøres) – brukes hovedsakelig i talgkjertler.

Signatur leder av eksamenskommisjonen

