

Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Vår 2016

Torsdag 7. april 2016 kl. 09:00-14:00

Oppgavesettet består av 10 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 (15 vekttall)

1. Gjør rede for den biologiske funksjonen til enzymet telomerase.

En deaminering av en cytosin (C) i DNA kan repareres ved hjelp av DNA reparasjonsmekanismen baseutkuttingsreparasjon ("base excision repair").

2. Gjør rede for hovedtrinnene i baseutkuttingsreparasjon.

3. Beskriv kort hvordan transkripsjonen kan reguleres i prokaryote celler. Bruk gjerne et eksempel.

4. Redegjør for mekanismene for hvordan DNA-metylering fører til inaktivering av genekspressjon.

5. Gjør rede for mekanismene for transport av proteiner som skal inn i mitokondriematriks etter syntese i cytosol.

En av de to hovedmekanismene for nedbrytning av proteiner er via oppkutting i proteasomet.

6.

a. Nevn minst to årsaker til at proteiner brytes ned i proteasomer.

b. Gjør kort rede for hvordan proteiner merkes for nedbrytning, inklusive komplekset av proteiner som foretar denne prosessen.

c. Beskriv kort oppbyggingen av proteasomet og hvordan proteinnedbrytningen skjer.

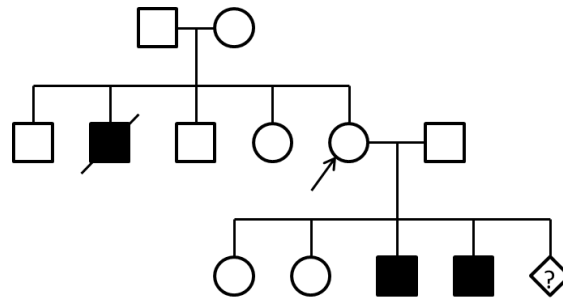
d. Angi prosesser som utløses i cellen ved opphopning av ikke-nedbrutte proteiner.

e. Forklar hvordan manglende proteinnedbrytning kan være klinisk viktig.



Oppgave B (15 vekttall)

En kvinne (vist med pil i diagrammet nedenfor) oppsøker deg på kontoret. Hun har to sønner med epilepsi og psykisk utviklingshemming, men de har ikke fått noen forklaring på hvorfor barna er syke. Hun har i tillegg to friske døtre, alle barna med samme far. Hun hadde også en bror med en lignende sykdom som døde i 5-års alderen. Hun er nå gravid og ønsker informasjon om hvor stor sannsynlighet det er for at barnet får samme sykdom. Slektstreet til familien er vist i diagrammet nedenfor.



7.

- Hva er den mest sannsynlige arvegangen i denne familien? Begrunn svaret.
- Hva er sannsynligheten for at hennes ufødte barn får sykdommen?
- Kvinnens søster vurderer å få barn. Hva er sannsynligheten for at hennes barn får sykdommen?

Etter å ha satt deg inn i symptomene og søkt i databasen OMIM, finner du at mutasjoner i genet ARX kan gi en sykdom som minner om sykdommen til barna i familien. I samråd med foreldrene blir dere enige om å få sekvensert ARX hos barna. Sekvenseringen viser at begge de syke barna har en variant hvor en C i referansegenomet er byttet til en T. Denne varianten fører til at aminosyren prolin (P) blir byttet ut med aminosyren leucin (L) i posisjon 353 i ARX-proteinet (P353L).

- Hva kalles denne typen mutasjoner?
- Hva menes med betegnelsen referansegenom?

Denne mutasjonen er aldri før observert hos menneske. Du sammenligner et utsnitt fra ARX-proteinsekvensen hos noen ulike dyrearter:

	Q	R	R	Y	R	T	T	F	T	S	Y	Q	L	E	E	L	E	R	A	F	Q	K	T	H	Y	P	D	V	F	T
Menneske	Q	R	R	Y	R	T	T	F	T	S	Y	Q	L	E	E	L	E	R	A	F	Q	K	T	H	Y	P	D	V	F	T
Sekvens hos de syke barna	Q	R	R	Y	R	T	T	F	T	S	Y	Q	L	E	E	L	E	R	A	F	Q	K	T	H	Y	L	D	V	F	T
Mus	Q	R	R	Y	R	T	T	F	T	S	Y	Q	L	E	E	L	E	R	A	F	Q	K	T	H	Y	P	D	V	F	T
Zebrafisk	Q	R	R	Y	R	T	T	F	T	S	Y	Q	L	E	E	L	E	R	A	F	Q	K	T	H	Y	P	D	V	F	T
Kråkebolle	Q	R	R	Y	R	T	T	F	T	S	Y	Q	L	E	E	L	E	R	A	F	C	K	T	H	Y	P	D	V	F	T
Bananflue	Q	R	R	Y	R	T	T	F	T	S	F	Q	L	E	E	L	E	K	A	F	S	R	T	H	Y	P	D	V	F	T

P353L



- f. Vil du si at sammenligningen mellom proteinsekvensen i ulike dyrearter styrker eller svekker mistanken om at varianten P353L kan forklare sykdommen til guttene? Begrunn svaret.

8.

I en fødselskohort på 55 000 barn utviklet 21 av barna nevrofibromatose type 1. Dette er en autosomal dominant sykdom med full penetrans, som skyldes mutasjoner i NF1-genet. Bare 10 av barna hadde foreldre som var rammet.

- Hva betyr penetrans i denne sammenhengen?
- Hvor stor andel av de affiserte barna har sykdommen på grunn av nyoppståtte mutasjoner?
- Hva er mutasjonsfrekvensen til *NF1*? Vis utregningen.
- Personer med nevrofibromatose type 1 viser stor grad av fenotypiske forskjeller med ulik alvorlighetsgrad. Hva kalles dette genetiske fenomenet?

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

9. Hvilke typer kromosomavvik kan påvises med aCGH, og hvilke kan ikke påvises med denne metoden?

Oppgave C (14 vekttall)

- Beskriv den vanligste signalveien fra aktivering av en vekstfaktor-reseptor (for eksempel EGFR) til økt celledeling. Inkluder både den intracellulære signalveien og regulering av cellyklusmaskineriet. Bruk gjerne tegninger
- Beskriv to mekanismer for vekstfaktor-formidlet celleoverlevelse. Inkluder både mulige intracellulære signalveier og regulering av apoptosemaskineriet. Bruk gjerne tegninger.
- Gi en kort cellebiologisk forklaring på utsagnet: «Cytokrom-c er avgjørende for cellens liv og død».
- Hvordan kan overdreven soling resultere i økt sannsynlighet for å få hudkreft?

Oppgave D (9 vekttall)

- Beskriv tre ulike mekanismer for passiv molekyltransport gjennom celledmembranen.



Begrepet *sure hydrolaser* brukes som en fellesbetegnelse for enzymer som bryter ned ulike makromolekyler i cellens lysosomer. Pasienter med I-cellesykdom har en mutasjon i genet som koder for enzymet GlcNac-fosfotransferase, som fører til at de sure hydrolasene skilles ut av cellen i stedet for å sorteres til lysosomene.

15.

- Hvorfor kalles slike lysosomale enzymer for sure hydrolaser?
 - Forklar hvordan sure hydrolaser sorteres og transporteres til lysosomet etter sin syntese.
 - Forklar hvorfor en mutasjon i enzymet GlcNac-fosfotransferase fører til at slike enzymer feilsorteres i pasienter med I-cellesykdom.
16. Konsentrasjonen av et gitt lysosomalt enzym er 10 ng/ml. Hva er molariteten til dette enzymet når molekylvekten er 100 kDa (100 000 g/mol)?

Oppgave E (16 vekttall)

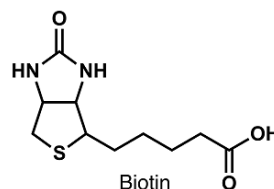
Den intravenøse tilførsel av fruktose til friske personer fører til en langt større økning i nivået av laktat i blodet enn tilførsel av den samme mengden glukose.

17.

- Sammenlign, uten å beskrive detaljerte reaksjonsmekanismer, hvordan glukose og fruktose brukes som substrat i glykolysen.
- Hva er årsaken til at glykolysen skjer raskere etter tilførsel av fruktose?
- Forklar årsaken til at fruktose i større grad enn glukose gir økning av laktat i blodet, og forklar hvorfor det vanligvis er glukose og ikke fruktose som brukes i intravenøs ernæring.

18.

- Hva er biotin?



Avidin har meget høy affinitet for biotin og er en svært spesifikk hemmer av biotinavhengige enzymer.

- Hvilke av de følgende reaksjoner blir hemmet og hvilke blir ikke hemmet ved nærvær av avidin? Beregning av poeng: +0,5 poeng for riktig svar, -0,5 poeng for galt svar og 0 poeng for blankt svar. Laveste poengsum som blir gitt på oppgaven er 0.
 - Fruktose 6-fosfat → Fruktose 1,6-bisfosfat
 - Pyruvat → Oksaloacetat
 - Oksaloacetat → Fosfoenolpyruvat
 - Malat → Oksaloacetat
 - Acetyl CoA → Malonyl CoA
 - Fettsyre → Fettsyre CoA.

19.

- Skisser hvordan NADPH dannes i pentosfosfatshunten (PPP eller HMP). Strukturformler er ikke nødvendig.
- Gi minst to eksempler på reaksjoner i metabolismen hvor NADPH anvendes. Strukturformler er ikke nødvendig.

20. Beskriv hvordan glykogen i hardtarbeidende muskelceller indirekte kan gi opphav til blodglukose.

Oppgave F (6 vekttall)

Tabellen nedenfor angir kokepunkter (midtkolonne) og vannløselighet for tre molekyler, angitt med navn og strukturformler i venstre kolonne.

Etan	$\text{H}_3\text{C} - \text{CH}_3$	-88°C	lite vannløselig
Dimetyleter	$\text{H}_3\text{C} - \text{O} - \text{CH}_3$	-24°C	moderat vannløselig
Etanol	$\text{H}_3\text{C} - \overset{\text{H}_2}{\text{C}} - \text{OH}$	$+78^\circ \text{C}$	fritt blandbart med vann

21.

- Forklar forskjellene i kokepunkt og vannløselighet mellom de tre molekylene.

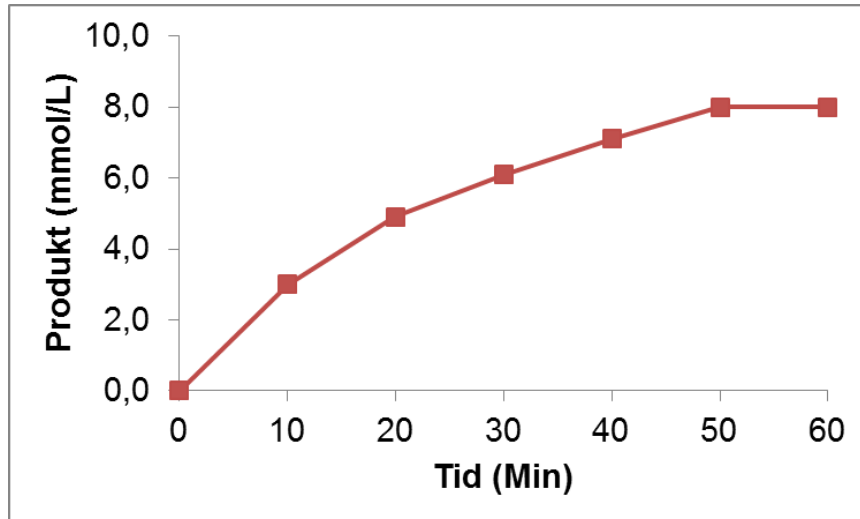
Tabellen nedenfor viser smeltepunktene for fire fettsyrer med strukturen indikert i midtre kolonne.

Palmitinsyre	C16:0	$+63^\circ \text{C}$
Stearinsyre	C18:0	$+71^\circ \text{C}$
Oljesyre	C18:1 (cis)	$+16^\circ \text{C}$
Elaidinsyre (transoljesyre)	C18:1 (trans)	$+45^\circ \text{C}$

- Forklar forskjellene i smeltepunkt for disse fettsyrene.



Figuren nedenfor viser økningen av et produkts konsentrasjon over tid i en enzymkatalysert reaksjon. Enzymet har bare ett aktivt sete og følger klassisk Michaelis-Menten-kinetikk.



22.

- I hvilket tidsintervall er hastigheten høyest? Beregn hastigheten.
- Den høyeste hastigheten i dette reaksjonsforløpet har et spesielt navn. Hva kalles den?
- I hvilket tidsintervall er hastigheten lavest? Beregn hastigheten.
- Når er konsentrasjonen av fritt enzym høyest?
- Når er konsentrasjonen av enzym-substrat-komplekset høyest?
- Beskriv (ved en tegning) hvordan kurven i figuren endres i nærvær av en allosterisk aktivator.

Oppgave G (9 vekttall)

- Beskriv biosyntesen av kollagen fra proalfakjede med start i endoplasmatisk retikulum.
- Beskriv samspillet mellom 3 ulike typer adhesjonsmolekyler ved adhesjonen av hvite blodlegemer til blodåreveggen ved betennelse.

Mikrotubuli er nødvendig for organisering av organellene i cytoplasma.

25.

- Forklar hvordan mikrotubuli bidrar til å opprettholde lokaliseringen av golgikomplekset og endoplasmatisk retikulum.
- Hva skjer med golgikomplekset i en celle hvis man tilsetter et stoff som fører til depolymerisering av mikrotubuli?



Oppgave H (6 vekttall)

26. Hva er forskjellene mellom elektriske synapser og kjemiske synapser?
27. Nevn tre mekanismer for inaktivering/fjerning av frisatt neurotransmitter. For hver mekanisme, angi minst ett eksempel på en neurotransmitter som benytter seg av den aktuelle mekanismen.

Oppgave I (10 vekttall)

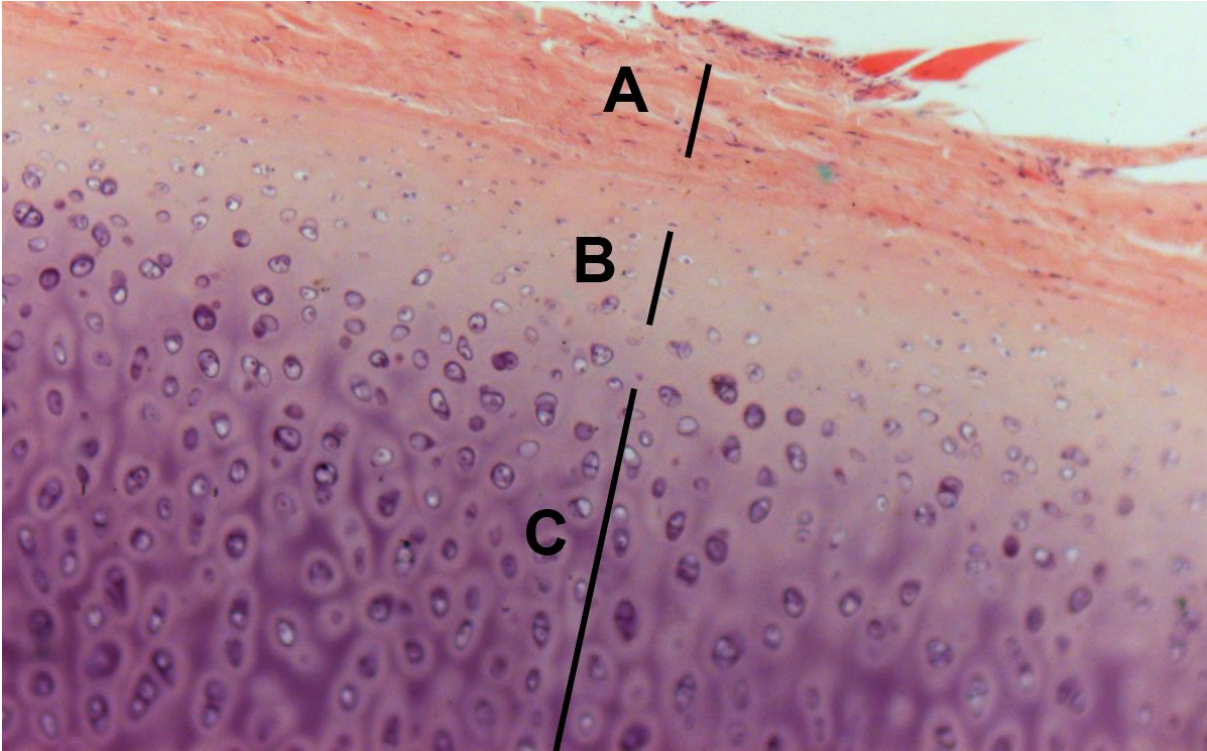
28.
 - a. Gjør kort rede for de to typer vekst som skjer i bruskvev.
 - b. Bildet i vedlegg 1 viser et bruskpreparat farget med hematoksylin og eosin. Forklar hvorfor hematoksylin og eosin farger områdene merket A-C ulikt.
 - c. Beskriv oppbygning av et proteoglykanaggregat. Bruk gjerne tegning.
29.
 - a. Vedlegg 2 viser et snitt fra undersiden av tungen, farget med hematoksylin og eosin og sett med 5x objektiv. Hvilke vevstyper finner vi i områdene merket med D-G (vist i høyere oppløsning i de fire nederste utsnittene)?
 - b. Vedlegg 3 viser utsnitt fra samme preparat sett med 40x objektiv (området merket med firkant i vedlegg 2). Identifiser cellene merket med pilene H-K.
 - c. Hva er det som farges rosa i sirkelen merket L i vedlegg 3?



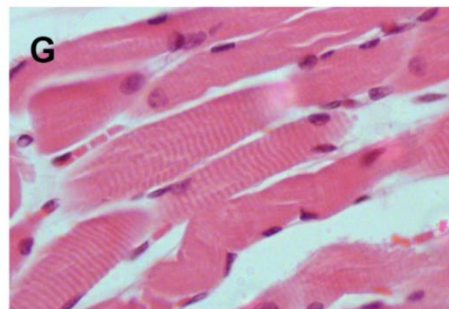
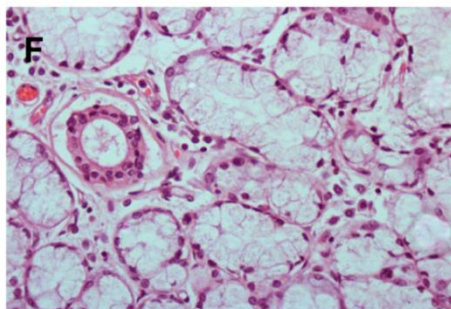
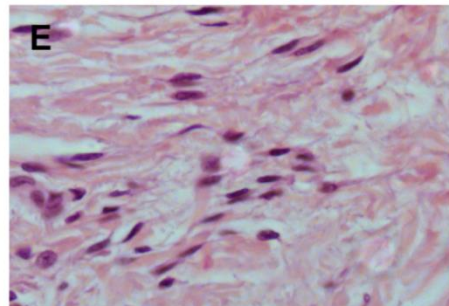
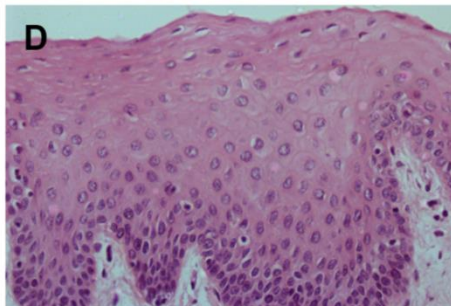
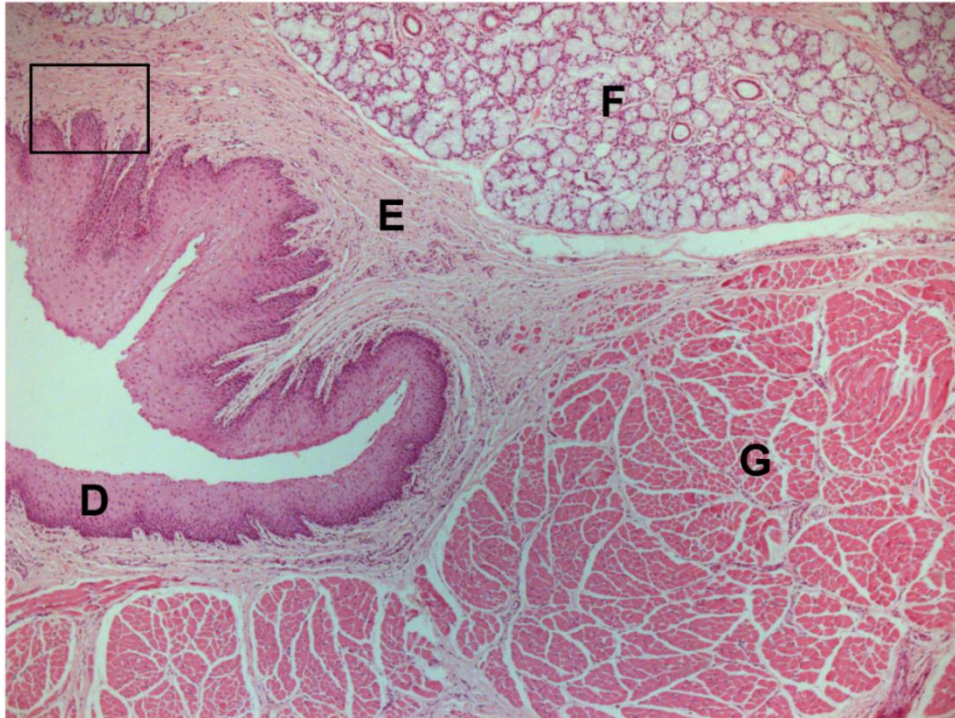
Signatur leder av eksamenskommissjonen



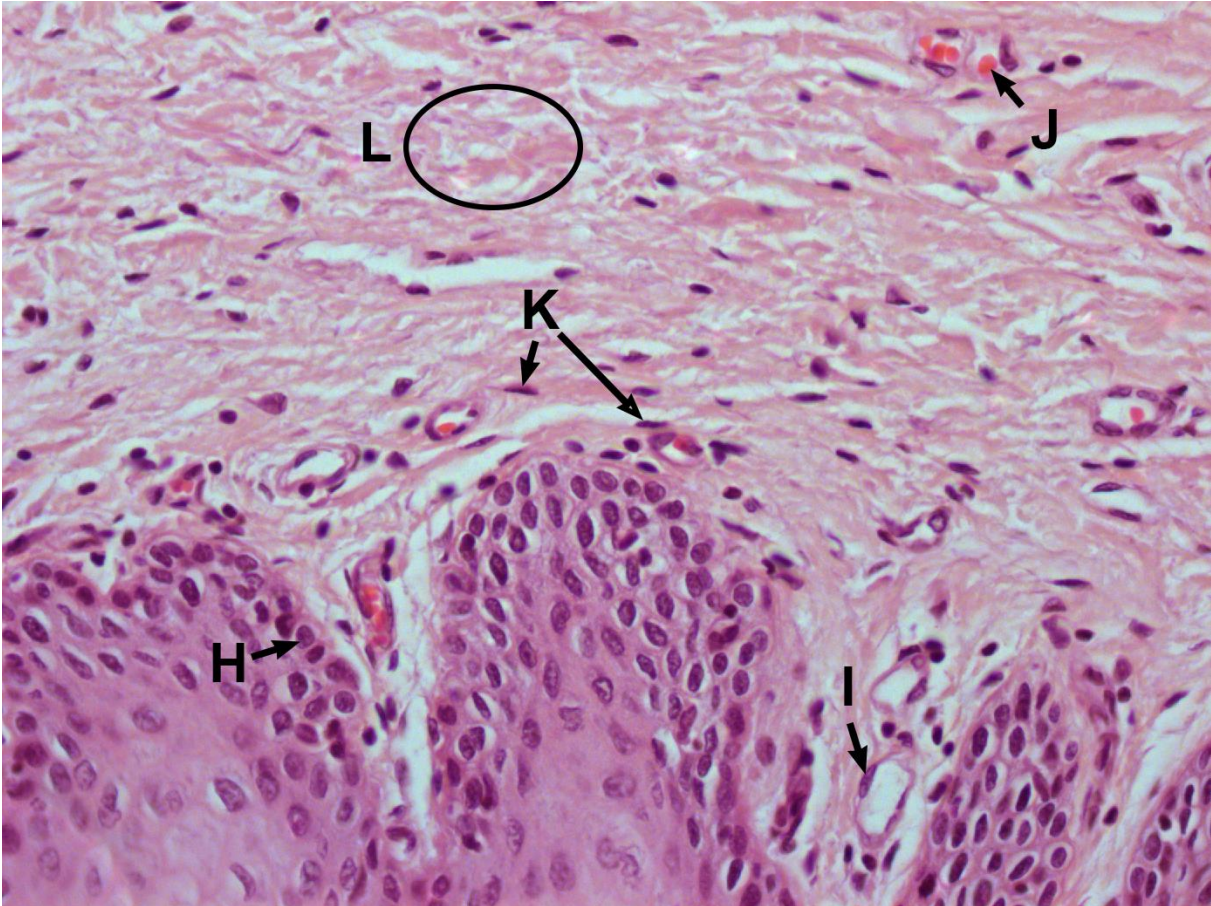
Vedlegg 1, Ordinær eksamen, MED/ODSEM/ERN1100, modul 1, blokk 2, Vår 2016



Vedlegg 2, Ordinær eksamen, MED/ODSEM/ERN1100, modul 1, blokk 2, Vår 2016



Vedlegg 3, Ordinær eksamen, MED/ODSEM/ERN1100, modul 1, blokk 2, Vår 2016



Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Vår 2016

Torsdag 7. april 2016 kl. 09:00-14:00

Sensorveiledning

Oppgave A (15 vekttall)

1. Telomerase er et enzym som hjelper til med å opprettholde lengden til endene av kromosomene (telomerene) ved replikasjon. Det er en form for revers transkriptase og har med seg en RNA-tråd, der en liten del basepares med 3'-enden av DNA-tråden. Resten brukes som templat for å forlenge 3'-enden av «etternølertråden» (lagging strand). Ved å gjenta operasjonen kan telomerase på denne måten legge repeterende DNA-sekvenser til 3'-enden. Den forlengede enden vil deretter fungere som templat for enzymene primase og DNA-polymerase, slik at DNA-polymerasene kan katalysere nysyntese av komplementær DNA-tråd i 5'- til 3'-retning uten forkortning.
2. En unormal base i DNA slik som uracil, som er en deaminert cytosin, kan repareres ved hjelp av base-utkuttingsreparasjon. Dette gjøres ved at den unormale basen først fjernes ved hjelp av en spesifikk glykosylase. Dette skaper et «AP»-sete (apurin/apyrimidin-sete). Endonukleaser og andre enzymer fjerner deoksyribosfosfatgruppen på stedet hvor den unormale basen var lokalisert. DNA-polymerase setter inn rett deoksyribonukleotid og DNA-ligase ligger DNA.
3. I bakterier er gener som koder for proteiner involvert i metabolisme, ofte gruppert sammen på kromosomet, i tillegg til elementer/DNA-sekvenser som regulerer transkripsjon av disse genene (promoter). Genene er regulert som en enhet, og sammensetningen av genene og de regulatoriske elementene kalles et operon. I bakterier er genekspresjonen primært regulert av tilgang på fødestoffer, der to eksempler er tryptofan-operon og laktose-(lac-) operon. (Begge er beskrevet i læreboken. Lac-operonet er i tillegg utførlig redegjort for i undervisningen og er nok det studentene vil bruke som eksempel.)

Lac-operonet har tre proteinkodende gener: der to av dem (lacY og lacZ) koder for proteiner involvert i opptak og nedbrytning av laktose (funksjonen til proteinet kodet for av det tredje genet er ukjent). Hensikten med reguleringen er som følger: Operonet skal være aktivt bare dersom laktose er tilgjengelig som næringsstoff, men ikke dersom også glukose er det, som er det foretrukne næringsstoffet. Dette løses gjennom to regulatorproteiner som binder seg til promoterregionen for Lac-operonet og regulerer transkripsjonen.



Det første er et aktivatorprotein som i fravær av glukose binder seg til promoteren og rekrutterer RNA-polymerasen til å starte transkripsjon. Det andre er et repressorprotein som blokkerer RNA-polymerasen og hindrer transkripsjon. Når laktose er tilgjengelig, bindes ikke repressorproteinet.

(Besvarelser som har med disse punktene får full score. Noen vil utdype dette videre, som følger: De to proteinene registrerer ikke tilstedeværelse av glukose og laktose direkte. Aktivatorproteinet kalles CAP og binder seg til en sekvens i promoterregionen kalt CAP-setet, men bare dersom det selv har bundet syklisk AMP (cAMP). Poenget her er at cAMP dannes når glukose ikke er tilgjengelig. Repressorproteinet binder seg til en sekvens i promoterregionen kalt «operatoren», men i nærvær av laktose blir en mindre mengde laktose omdannet til allolaktose, som binder repressorproteinet og forhindrer binding til operatoren.

Vi får derved følgende fire muligheter:

1. Laktose og glukose tilgjengelig, operonet slått av: Laktose → allolaktose → repressor ikke bundet. Men ikke cAMP → ACP ikke bundet
 2. Kun glukose tilgjengelig, operonet slått av: Ikke laktose → ikke allolaktose → repressor bundet. Og ikke cAMP → ACP ikke bundet.
 3. Hverken laktose eller glukose tilgjengelig, operonet slått av. cAMP → ACP bundet. Men ikke laktose → ikke allolaktose → repressor bundet.
 4. Kun laktose tilgjengelig, operonet slått på. Laktose → allolaktose → repressor ikke bundet. Og cAMP → ACP bundet.)
4. Metylering av DNA utføres av DNA-metyltransferase og skjer på en cytosin (C) i en CpG-dinukleotid. Metylering av flere cytosiner i en promoter fører til rekruttering av proteinkomplekser. Disse inneholder proteiner som modifierer kromatin (histon-modifiserende enzymer) [her skal kunne studentene nevne histon-metyleringsenzymer / histon-metyltransferaser] som metylerer spesifikke lysiner på histoner, samt enzymer som fører til kondensering av kromatin/DNA. Både histonmetylering og kompakt kromatin- (DNA-) struktur hindrer binding av transkripsjonsfaktorer til DNA. Da er genet inaktivert (eller kan ikke aktiveres).
5. Proteiner som skal transporteres inn i mitokondriematriks inneholder signalsekvenser, det vil si en spesifikk rekkefølge av aminosyrer som bestemmer at proteinet skal transporteres inn i mitokondriene. Disse signalsekvensene gjenkjennes av reseptorer på mitokondrieoverflaten. Proteinene må defoldes ved hjelp av chaperoner for å kunne transporteres gjennom translokasjonskanaler i mitokondrienes ytter- og innermembran. I mitokondriematriks vil de foldes til riktig struktur ved hjelp av chaperoner. I noen tilfeller vil også signalsekvensen kappes av.
6. a. Vi kan grovt dele inn i tre hovedgrunner til at proteiner brytes ned: **1.** Feilfoldete proteiner (f. eks. med eksponerte hydrofobe områder). **2.** Skadete proteiner



(denaturerte eller med unormale aminosyrer, f. eks. oksiderte sidekjeder). **3.**

Normale proteiner som er regulert ved nedbrytning (f. eks. proteiner som bare trengs i kort tid eller i bestemte stadier av cellyklus).

- b. «Degraderingssignaler» eksponert av proteinene som skal brytes ned, gjenkjennes av et proteinkompleks som hekter på et lite protein, kalt ubikvitin. Flere ubikvitiner hektes på i serie etter hverandre til en «polyubikvitinhale». Det er tre proteiner involvert, kalt E1, E2 og E3. E3, også kalt ubikvitin-ligase, er hovedansvarlig for å gjenkjenne degraderingssignalene. Siden det er mange ulike degraderingssignaler, har vi mange ulike E3-enzymmer.
- c. Proteasomet beskrives gjerne som en «kjøttkvern», dvs den er rørformet, med inngang fra begge ender. Endestykkene gjenkjenner polyubikvitinhalene og fanger opp proteinene, som foldes ut (ATP-krevende prosess) og føres inn i midtstykket, der de klippes opp av proteaser.
- d. Opphopning av ikke-nedbrutte proteiner utløser intracellulære signaler som enten bidrar til å løse problemet ved syntese av molekulære chaperoner eller aktivering av autofagi, eller leder til celledød ved apoptose.
- e. Celledød grunnet mangelfull protein-nedbrytning rammer først og fremst vev som i liten grad fornyes ved celledeling. Dette gjelder spesielt nervevev og er årsak til en rekke ulike såkalte «nevrodegenerative sykdommer».

Oppgave B (15 vekttall)

7.

- a. X-bundet recessiv arvegang er mest sannsynlig. Begrunnelse: Det er kun gutter som er affisert. Det er ikke far til sønn nedarving av sykdommen. Foreldrene til probanden (kvinnen på kontoret) er friske, noe som taler mot dominant arvegang. Sannsynligheten for at kvinnens barn skal få samme sykdom som kvinnens bror hvis det hadde vært en autosomal recessiv arvegang er veldig liten så lenge det ikke er inngifte i familien, noe som taler i mot autosomal recessiv arvegang
- b. Sannsynligheten for at hun skal få et barn med sykdommen gitt at det er X-bundet recessiv arv og gitt at hun er bærer (to syke barn fra før tilsier dette), er gitt ved:

$$P(\text{hun får en gutt}) \times P(\text{barnet arver mutasjonen}) = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4} = 25\%$$
- c. Sannsynligheten for at kvinnens søster får barn med sykdommen er gitt ved:

$$P(\text{kvinnen er bærer}) \times P(\text{hennes barn er en gutt}) \times P(\text{barnet arver mutasjonen på X kromosomet}) = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8} = 12,5\%$$
- d. Mutasjoner som fører til at en aminosyre endres, kalles missense-mutasjoner.



- e. Referansegenomet er et haploid genom man har blitt enige om å bruke som referanse når man vil identifisere genetisk variasjon. I det alt vesentlige er dette genomet sammensatt av genomene som ble kartlagt i det humane genomprosjektet.
- f. Det styrker mistanken fordi mutasjonen hos guttene er konserverert gjennom evolusjonen (samme aminosyre i denne posisjonen hos mange ulike dyrearter). Aminosyrer som er konserverert gjennom evolusjonen underbygger en antagelse om at det er viktig å ha akkurat denne aminosyren i denne posisjonen.
- 8.
- a. Penetrans angir hvor stor andel av personer med en genotype (mutasjon) som får fenotypen.
- b. $11/21$ har fått sykdommen som et resultat av nyoppståtte mutasjoner, dvs 0,524 (52,4%).
- c. Mutasjonsfrekvensen kan man regne ut fra barna som har nyoppståtte mutasjoner i autosomt dominante sykdommer med full penetrans slik som ved nevrofibromatose type 1. Mutasjonsfrekvensen = antall syke med to friske foreldre / $2x$ totalt antall fødsler =
 $11 / 2 \times 55\ 000 = 11 / 110\ 000 = 1 \cdot 10^{-4}$ (1 / 10 000)
- d. Variabel ekspressivitet.
9. Kopitallsavvik kan påvises ved aCGH, dvs delesjoner og duplikasjoner og amplifikasjoner. Balanserte kromosomavvik, slik som balanserte translokasjoner og inversjoner, kan ikke påvises med aCGH. I tillegg påviser ikke aCGH lokaliseringen av ekstra kopier, for eksempel ved duplikasjoner.

Oppgave C (14 vekttall)

10. En vekstfaktor som f.eks EGF aktiverer cellyklusmaskineriet ved å utløse intracellulære signaleringskaskader gjennom binding til reseptorer kalt reseptor tyrosin kinaser (RTK). Ved bindingen danner to og to reseptorer dimere, tyrosinkinase i den cytoplasmatiske halen aktiveres og de to monomere kryssfosorylerer hverandre på spesifikke tyrosinsidekjeder. Fosforylert tyrosin fungerer som bindingssete for proteiner som danner større proteinkomplekser rundt reseptorhalen. Disse aktiverer i sin tur ulike intracellulære signalveier. Et sentralt protein i disse kompleksene er det monomere G-proteinet RAS, som aktiveres ved at bundet GDP byttes ut med GTP (ved hjelp av et adaptorprotein i komplekset). Aktivert RAS fører igjen til aktivering av tre proteinkinaser som virker i sekvens: MAPKKK som fosforylerer og aktiverer MAPKK som i sin tur fosforylerer og aktiverer MAPK. noe som fører til amplifisering/forsterking av signalet ved «kaskadereaksjon». Aktivert MAPK er en effektorkinase som fosforylerer mange proteiner. Blant disse er transkripsjonsfaktorer som derved blir aktivert eller inhibert.



Aktivisering av denne signalveien vil **indirekte** kunne resultere i økte nivåer av cykliner, reduserte nivåer av CKler, og/eller optimal fosforylering av CDKer. Dette fører til økt fosforylering av pRB, slik at transkripsjonsfaktoren E2F frigjøres fra pRB/E2F-komplekset. E2F vil i sin tur transkribere S-fasegener. Cellen har da passert R-punktet i G1, og cellen går inn i S-fase og gjennom resten av celledelingscyklus til celledeling.

11. Vekstfaktorer kan også hindre apoptose. Dette kan skje på minst to måter. I begge tilfeller vil binding av vekst-/overlevelsesfaktoren til RTK resultere i dimerisering og aktivisering ved kryssfosforylering, som beskrevet i oppgave 10. **1.** Videre aktivisering av RAS/MAPK-signalveien kan resultere i økt ekspresjon av anti-apoptotiske proteiner, eller redusert ekspresjon av pro-apoptotiske proteiner. Dette kan skje ved økt/ redusert transkripsjon av genene for disse proteinene, eller ved redusert/økt degradering av proteinene. Balansen mellom pro- og anti-apoptotiske proteiner forskyves dermed i retning av de anti-apoptotiske (se oppgave 12). **2.** Etter dimerisering og aktivisering av reseptoren vil alternativt PI3-kinase bindes til fosforylerte tyrosinsidekjeder. Derved utløses en signalvei der PI3-kinase fosforylerer membranbundne inositolfosfolipider som fungerer som ankre for proteinkinaser. En av proteinkinase kalles AKT. AKT blir fosforylert og derved aktivert så det slipper taket i lipidankrene. Frigjort AKT fosforylerer det pro-apoptotiske proteinet Bad, som dermed frigjør det anti-apoptotiske proteinet BCL2 fra komplekset. BCL2 vil så bindes til det pro-apoptotiske proteinet BAX og dermed hindre at BAX induserer apoptose (se oppgave 12). Resultatet er at cellen overlever.
12. Cellen trenger ATP for å leve, og ATP genereres via oksidativ fosforylering. Cytokrom-c befinner seg i rommet mellom indre og ytre mitokondriemembran, som en av elektronbærerne i elektrontransportkjeden. Massiv celledød fører ofte til skade på mitokondriene slik at mye cytokrom-c lekker ut av mitokondriene. Dermed kan ikke elektrontransportkjeden generere ATP, og cellen dør ved nekrose. Dersom cellen får signaler som stimulerer programmert celledød, utløses endringer i mitokondrienes ytre membran slik at det pro-apoptotiske proteinet BAX danner porer. Cytokrom-c (kun få molekyler) lekker gjennom porene ut i cytosol og utløser her dannelse av et proteinkompleks (apoptosomet) som aktiverer første caspase i caspase-kaskaden. Dette resulterer i at cellen dør ved apoptose.
13. Solen avgir UV-lys som via blant annet tymin-dimerer kan gi DNA-skade i hudcellene. Hvis skaden ikke repareres, vil dette kunne føre til mutasjoner i hudcellenes proto-onkogener og/eller tumor-suppressorgener. Slike mutasjoner vil kunne øke sjansen for at kreft oppstår. UV-lys er dermed karsinogent.



Oppgave D (9 vekttall)

14. **1.** Diffusjon gjennom lipidlaget. Fettløselige stoffer kan løse seg i lipidlaget, som da kan passeres ved diffusjon. Dette er transport med stoffets konsentrasjonsgradient (fra høy til lav konsentrasjon), der eksempler er steroidhormoner, fettsyrer, NO, CO₂ og O₂. **2.** Diffusjon gjennom vannfylte proteinkanaler. Ionekanaler består av gjennomgående proteiner som danner vannfylte kanaler tvers gjennom membranen og virker som diffusjonsveier for hydrofile stoffer. Den passive transporten av ioner gjennom ionekanalene styres både av konsentrasjonsforskjellen og elektrisk spenningsforskjell mellom innsiden og utsiden av cellen. Den elektrokjemiske gradienten bestemmer i hvilke retning den passive transporten vil skje, forutsatt at ionene har mulighet for å trenge gjennom kanalene. **3.** Binding til transportproteiner (fasilitert diffusjon = med konsentrasjonsgradienten). Flere hydrofile molekyler er for store til å passere gjennom ionekanaler og transporteres passivt gjennom membranen ved hjelp av transportproteiner. Når et molekyl bindes til et transportprotein på den ene siden av membranen sluses molekylet gjennom membranen vha konformasjonsendring av transportmolekylet, som frigjør molekylet på den andre siden av membranen.
- 15.
- Sure hydrolaser: sure fordi de kun fungerer ved lav pH (pH ca 5 i lysosomet), hydrolaser fordi de katalyserer hydrolyse av en kjemisk binding ($A-B + H_2O \rightarrow A-OH + B-H$).
 - Sure hydrolaser fungerer i lysosomets indre (lumen). De syntetiseres på ER-assosierte ribosomer og translokteres inn i ER hvor signalsekvens kuttes av. Enzymenes fraktes fra ER til Golgi. I Golgikomplekset (GK) merkes de sure hydrolasene med mannose-6-fosfat (M6P). (Dette skjer ved at en signalflekk (ikke-lineært signal) gjenkjennes av enzymet N-acetylglukosamin-1-fosfat-transferase, som katalyserer påsetting av en GlcNac-fosfat til en terminal mannose i det N-bundne oligosakkaridet. Deretter fjernes GlcNac og man sitter igjen med et protein merket med M6P). I trans-Golgi nettverket (TGN) gjenkjennes proteiner merket med M6P av mannose-6-fosfat-reseptor (M6PR) (et transmembranprotein). Lysosomale hydrolaser bundet til M6PR sorteres så inn i vesikler i TGN (ved hjelp av adaptor-protein-1 og klatrin) som fusjonerer med tidlige endosomer. Siden pH i tidlige endosomer er lavere enn pH i TGN vil de sure hydrolasene miste affinitet for M6PR og fraktes videre til lysosomet (via sene endosomer).
 - Pasienter med I-celle-sykdom har en mutasjon i genen som koder for enzymet GlcNac-fosfotransferase, som fører til at sure hydrolaser ikke gjenkjennes og merkes med M6P i cis-Golgi, og derfor ikke kan binde M6PR i TGN. Proteiner som ikke har



noen spesiell merkelapp for sortering i TGN, blir fraktet i vesikler til plasmamembranen (default transport). Siden de sure hydrolasene finnes i vesikkellumen, skilles de ut av cellen (hvor de ikke vil fungere pga høyere pH).

16. Molariteten er definert som mol løst stoff/volum av løsningen. Når konsentrasjonen (c) er 10 ng/ml og molekylvekten er 100 kDa (100 000 g/mol) blir molariteten:

$$M (\text{enzym}) = \frac{1 \times 10^{-5} \text{ g/l}}{1 \times 10^5 \text{ g/mol}} = 1 \times 10^{-10} \text{ M} = 0,1 \text{ nM}$$

Forklaring på verdier benyttet:

$$c(\text{enzym}) = 10 \text{ ng/ml} = 10 \text{ } \mu\text{g/l} = 1 \times 10^{-5} \text{ g/l}$$

$$100 \text{ 000 g/mol} = 1 \times 10^5 \text{ g/mol}$$

Oppgave E (16 vekttall)

17.

a. Glukose:

De første trinnene i glykolysen er

1. glukose \rightarrow glukose-6-fosfat (katalysert av heksokinase/glukokinase)
2. glukose-6-fosfat \rightarrow fruktose-6-fosfat
3. fruktose-6-fosfat \rightarrow fruktose-1,6-bisfosfat (fosfofruktokinase-1, PFK1)
4. fruktose-1,6-bisfosfat \rightarrow dihydroksyacetofosfat (DHAP) + glyseraldehyd-3-fosfat (G3P) (aldolase)

Fruktose:

De første trinnene i nedbrytning av fruktose er

1. fruktose \rightarrow fruktose-1-fosfat (ketoheksokinase = fruktokinase, hovedsakelig bare i leveren)
2. fruktose 1-fosfat \rightarrow dihydroksyacetofosfat (DHAP) + glyseraldehyd (som blir til glyseraldehyd-3-fosfat; G3P) (aldolase B)

Vi ser av dette at fruktose kommer senere inn i glykolysen enn glukose (trinn 6).

- b. Fruktose blir omdannet fortere til pyruvat og laktat da det er færre mellomledd fra fruktose til glyseraldehyd-3-fosfat enn fra glukose til glyseraldehyd 3-fosfat.
- c. Fosfofruktokinase 1, som er nøkkelenzymet i regulering av glykolysen (PFK1), blir «forbipassert» (bypassed) via fruktose-1-fosfatveien i leveren. Reguleringen av blodglukosekonsentrasjon blir derfor mindre spesifikk. Mens overskudd glukose vil kunne lagres som glykogen, vil overskudd fruktose tendere til å bli lagret som fett. Noen studenter kommer kanskje til å nevne at bruk av fruktose som intravenøs



næring ville gi samme resultater som i arvelig fruktoseintoleranse (HFI): opphopning av fruktose-1-fosfat, som fører til lave konsentrasjoner av ATP og uorganisk fosfat (Pi).

18.

- a. Biotin kalles også vitamin-B7 eller vitamin-H (Hår og Hud). Vitamin-B7 er vannløselig og lett tilgjengelig og finnes i store mengder i næring og i bakterier fra tarmen. Biotin er kovalent bundet til enzymer involvert i karboksyleringsreaksjoner og fungerer derfor som prostetisk gruppe (koenzym).
- b. Reaksjonene ii. og v. er hemmet ved nærvær av avidin.

19.

- a. NADPH dannes ved to reaksjoner i begynnelsen (den oksidative delen) av pentosefosfatshunten. I den første (katalysert av det kliniske viktige enzymet glukose-6-fosfatdehydrogenase) oksideres aldehydgruppen i glukose-6-fosfat til en syregruppe. I den neste skjer en oksidativ dekarboksylering, der syregruppen frigjøres som CO₂ og det dannes en pentose (ribulose-5-fosfat). Ved begge reaksjonene doneres de frigjorte elektronene til NADPH.

- b. NADPH brukes som elektrondonor i syntesereaksjoner:

- Fettsyresyntese (fettsyre-syntase).
- Nukleotidsyntese (thioredoxin reduktase).
- Syntese av steroidhormoner, D-vitamin og gallesyrer (cytokrom-P450-monooksygenaser) i mitokondriene.
- Reduserende aminering av α-ketoglutarat til glutamat
- Detoksifisering:
 - Dannelse av redusert glutation-G-SH (glutation-reduktase).
 - Hydroksylering av xenobiotika (fremmedstoffer) (cytokrom-P450-monooksygenaser) i glatt ER.
- Dannelse av superoksidanion ($\bullet\text{O}_2^-$) (NADPH-oksidase) i nøytrofile granulocytter/makrofager.
- Dannelse av nitrogenoksid (NO) (NO-syntase) i endotelceller/nervceller.

(Oppgaven ber om minst to eksempler. To korrekte eksempler gir full score, men gale forslag bør trekke ned.)

20. Cori-syklus. Ved høy muskelaktivitet blir glykogenlagrene brukt, og den resulterende glukose 6-fosfat blir omdannet til pyruvat (glykolyse). Etter langvarig muskelarbeid hopper pyruvat seg opp, siden den ikke lenger kommer inn i sitronsyresyklus. Pyruvat blir da omdannet til laktat i muskelceller, for så å bli eksportert til leveren hvor den



brukes som substrat i glukoneogenesen. Glukose som blir dannet som følge av dette, blir eksportert via blodbanen tilbake til muskelceller, der den brukes for å danne ATP i hardtarbeidende muskler.

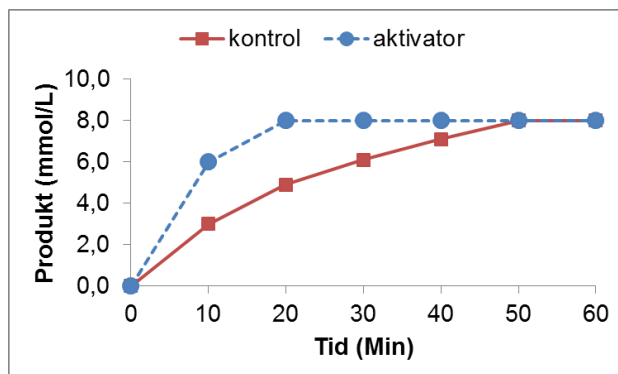
Oppgave F (6 vekttall)

21.

- Etan er et rent apolart molekyl, der molekylene har lite affinitet for hverandre eller for vann. Hvilket forklarer lavt kokepunkt og liten vannløselighet. Etanol har en polar ende, hvor det kan dannes H-bindinger både mellom etanolmolekylene og mellom etanol og vann. Hvilket forklarer høyt kokepunkt og fri blandbarhet med vann. Som strukturformelen viser er dimetyleter litt polart (med litt negativ overskuddsladning mot oksygenatomet), men det kan ikke danne H-bindinger med andre dimetylermolekyler. Smeltepunktet er derfor høyere enn for etan, men mye lavere enn for etanol. Det kan være H-akseptor (men ikke H-donor) for vannmolekyler, derfor moderat vannløselighet.
- Fettsyremolekylene tiltrekker hverandre grunnet induerte dipolbindinger (London-krefter) mellom hydrokarbonkjedene, sterkere jo lengre kjedene er. Hvilket forklarer høyere smeltepunkt for stearinsyre enn for palmitinsyre. Affiniteten avtar sterkt med avstand (d i sjette potens) mellom lipidkjedene. Oljesyre (med cis-dobbeltbinding) gir knekkdannelse som øker avstanden mellom kjedene, derfor mye lavere smeltepunkt. I transoljesyre blir det ikke slik knekkdannelse, så smeltepunktet er høyere.

22.

- Mellom 0 og 10 min; $0,3 \text{ mmol/L/min}$ (mM/min ; eller mM min^{-1})
- Utgangshastighet (Initial Velocity) (V_0) noen ganger også (V_i)
- Mellom 50 og 60 min; 0 mmol/L/min
- Helt i starten, dvs innen for intervallet 0 – 10 min. Dersom reaksjonen er irreversibel eller produktet kontinuerlig fjernes (oftest situasjonen *in vivo*) også i intervallet 50-60 min.
- Mellom 0 og 10 min, men spørsmålet viser seg ved nærmere analyse å være vanskelig, så svar innen senere intervaller (unntatt de siste) godtas også.
-



Oppgave G (9 vekttall)

23. Proalfakjede syntetiseres i ER. Deretter hydroksyleres utvalgte proliner og lysiner til hydroksylysin og hydroksyprolin. Dernest glykosyleres selekterte hydroksylysiner. Videre dannes en trippel-heliks med propeptider i begge ender til prokollagen. Prokollagen med propeptider transporteres ut av cellen. Ekstracellulært klippes som regel propeptidene av og fibriller og fibre dannes. Kollagenfibriller og -fibre stabiliseres av kovalente bindinger mellom lysiner.
24. Betennesceller må transporteres ut gjennom karveggen ved betennelse. **1.** Aktiverte selektiner på endotel binder til karbohydratligander på f.eks granulocyt. Dette bremser granulocytens vandring langs endotelcellen (rulling). **2.** Aktiverte adhesjonsmolekyler av immunoglobulinfamilien (ICAM) på endotel binder til integrin på granulocytten. Dette fører til full oppbremsing av granulocytten på endotelcellene.

Oppgave H (6 vekttall)

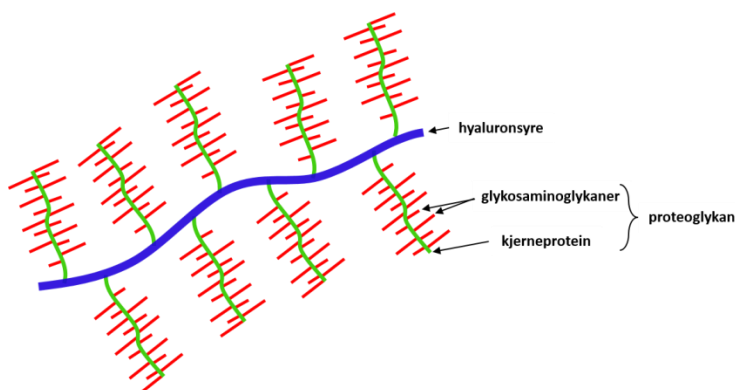
- 25.
- Mikrotubuli (MT) har polaritet, med minus-enden i sentrosomet og pluss-enden mot plasmamembranen. Mt-assosierte motorproteiner deles i to klasser: kinesiner, som frakter last mot pluss-enden, og dyneiner, som frakter last mot minus-enden. Golgikomplekset er festet til dynein, og blir dermed transportert inn mot sentrosomet, som ligger ved cellekjernen – derfor ligger GK nær til cellekjernen. ER er kontinuerlig med kjernehylsteret og festet til kinesin, og blir dermed strukket ut gjennom cellen.
 - Golgikomplekset kollapser og blir til vesikler som er spredt gjennom hele cellen.
26. I elektriske synapser er cellene sammenkoblet via ionekanaler/gap junctions/konneksiner slik at elektriske ladninger kan forflytte seg direkte fra en celle til den neste. I kjemiske synapser er cellene adskilt av en (synapse)-spalte og signaloverføringen består i at en kjemisk forbindelse/transmitter/nevrotransmitter/transmittersubstans/signalstoff frisettes fra den presynaptiske cellen/avsendercellen og diffunderer over synapsespalten der nevrotransmitteren aktiverer reseptorer i mottakercellen (den postsynaptiske cellen).
27. Mekanismer: **1.** Opptak ved hjelp av transportør-proteiner: Glu, GABA, Glysin, Dopamin **2.** Enzymatisk nedbrytning: Acetylkolin, Peptider, Dopamin **3.** Spontan dekomponering. Eksempel på transmitter: Nitrogenoksid.



Oppgave I (10 vekttall)

28.

- a. **Interstitiell vekst:** kondrocytter deler seg i brusklaget. Siden de er innkapslet, krever det å flyte fra hverandre oppløsning av ekstracellulærmatriks. Hvilket ikke skjer. Cellene samles derfor i isogene grupper hvor hver celle i gruppen stammer fra den samme cellen.
- Apposisjonell vekst:** vekst fra overflaten. Fibroblaster i perikondriet blir til kondroblaster som begynner å legge ned ny matriks på bruskooverflaten. Etter hvert blir de innkapslet i moden matriks, og kalles da for kondrocytter.
- b. **A:** Dette er perikondriet. Fast uregelmessig bindevev. Eosin (rødt fargestoff) binder til positivt ladde sidekjerder i kollagenfibrene her (type-I-kollagen).
- B:** Område med apposisjonell vekst. Kondroblaster produserer ny brusk-ECM. Brusk-ECM er umoden og har ikke samme konsentrasjon av proteoglykanaggregater som i modent vev (eller mister under preparasjon av snittene). Derfor farges ikke med hematoksylin (blå/lilla fargestoff). [Mindre viktig: kollagen fibre, men type II, ikke type I, og vevet farges heller ikke sterkt med eosin].
- C:** Modent bruskev. Kondrocytter innkapslet i ECM. Flettverk av type II kollagen som holder igjen proteoglykanaggregater under snittpreparasjon. Disse proteoglykanaggregatene er sterkt negativt ladde og binder til hematoksylin (blå/lilla).
- c. Proteoglykaner består av en proteinkjerne med en eller flere glykosaminoglykan-kjeder koblet på. Noen proteoglykaner (primært aggrecan i brusk) kan danne proteoglykanaggregater. Dette skjer ved at en stor mengde proteoglykaner fester seg til en hyaluronsyremolekyl. Disse aggregatene kan ha en molekylær vekt opptil 200.000.000 Da.



29.

- a. **D:** Flerlaget plateepitel, **E:** Løst bindevev, **F:** Kjertelvev (slimkjertler), **G:** Tverrstripet muskel
- b. **H:** epitelcelle (basalcelle), **I:** endotelcelle, **J:** erytrocytt (rød blodcelle), **K:** Fibroblaster/fibrocytter.
- c. **L:** kollagen



Signatur leder av eksamenskommissjon

