

Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Vår 2019

Torsdag 16. mai 2019 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 9 sider, inkludert vedlegg 1-4.

Viktige opplysninger: Vekttall for hvert spørsmål er oppgitt i parentes.

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

Oppgave A (12 vekttall)

1. (3) Vedlegg 1 viser et elektronmikroskopibilde av en endokrin kjertelcelle som produserer et peptidhormon. Pilene A-F viser seks membranbundne strukturer. Navngi strukturene.
2. (6) I vedlegg 2 vises tre forskjellige typer epitelvev i bilde A-C. Besvar for hvert bilde følgende spørsmål:
 - i. Hvilken type epitelvev er dette?
 - ii. Hvor finner man slikt vev? (trengs kun ett eksempel)
 - iii. Hvilken type modifisering har vevet/cellene på den apikale overflaten?
 - iv. Hvordan bidrar modifiseringen til vevets funksjon?
3. (3) *Laminer finnes i cellekjernen og utgjør en del av cytoskjelettet. Visse filamenter i cytoskjelettet har «polaritet».*
 - a. Hva menes i denne sammenhengen med polaritet, og hvilken fordel innebærer det?
 - b. Har laminer polaritet? Begrunn svaret.
 - c. Beskriv hvordan laminer modifiseres under mitose, og hva modifiseringene medfører.

Oppgave B (12 vekttall)

4. (2) *Et tenkt gen som gir opphav til et protein, inneholder 4 eksoner og 3 introner.*
Ekson 1: 300 basepar
Intron 1: 4000 basepar
Ekson 2: 110 basepar
Intron 2: 750 basepar
Ekson 3: 250 basepar
Intron 3: 9000 basepar
Ekson 4: 450 basepar

ATG som gir AUG i mRNA-sekvensen og som er start for translasjonen er basepar 198-200 i ekson 1. Stoppkodon for translasjonen tilsvarer basepar 9-11 i ekson 4.



- a. Hvor mange nukleotider består primærtranskriptet (pre-mRNA) av?
- b. Hvor mange aminosyrer inngår i proteinet som mRNA koder for?
5. (3) Translasjon kan deles inn i initiering, elongering og terminering. Gjør kort rede for trinnene under elongeringen.
6. (2)
 - a. Forklar hva nukleolus er, og gjør kort rede for hvilken rolle den har.
 - b. Hvilke to steg gjennomgår prekursor rRNA før inkorporering i ribosomale subenheter?
7. (3)
 - a. Gjør kort rede for hvordan et nukleosom er bygget opp.
 - b. Hvor på histonene finner vi de fleste posttranslasjonelle modifikasjonene?
 - c. Gi et eksempel på en postranslasjonell histonmodifikasjon som er tilstede på gener som er transkripsjonelt aktive.
 - d. Gi et eksempel på en histonmodifikasjon som er tilstede på gener som er transkripsjonelt inaktive ('silenced').
8. (2)
 - a. Hva er en enhancer?
 - b. Forklar med en enkel illustrasjon, hvordan en enhancer fungerer.

Oppgave C (13 vekttall)

9. (2) Forklar hvordan imprinting (preging) av gener kan føre til at en identisk delesjon kan gi to ulike fenotyper avhengig av hvilken forelder man har arvet delesjonen av.
10. (3)
 - a. Hva kjennetegner autosomal dominant arvegang?
 - b. Forklar hva som menes med variabel ekspressivitet og redusert penetrans ved autosomalt dominante sykdommer.
11. (4) *Schizofreni er en multifaktoriell sykdom som etter tvillingstudier er vist å ha en arvbarhet på 0,7.*
 - a. Hva forteller arvbarheten oss om bidraget fra genetiske og miljømessige faktorer?
 - b. Vil arvbarheten være lik for personer fra Norge og fra India? Begrunn svaret.
 - c. Vil arvbarheten direkte forutsi risikoen for å bli rammet av schizofreni om man er søsken til en med sykdommen? Begrunn svaret.



12. (4) *Etter en G-båndsanalyse av kromosomer fra en blodprøve fra en kvinne foreligger resultatet som er vist i vedlegg 3.*

Forklar, ved å angi de mulige gametene, hvorfor denne kvinnen har en økt risiko for å få et barn med kromosomavvik.

Oppgave D (12 vekttall)

13. (3) *En far kommer med sitt barn til ditt legekontor. Barnet har skjelettforandringer som er forenlig med vitamin D-mangel, men en blodprøve viser at barnet likevel har normale vitamin D-verdier. Etter en genetisk undersøkelse finner du missens-mutasjoner i sinkfinger-domenene på begge allelene som koder for vitamin D-reseptoren.*

Vil behandling med vitamin D være hensiktsmessig for denne pasienten? Begrunn svaret.

14. (3)
- Beskriv en signalvei som øker konsentrasjonen av IP_3 (inositol trisfosfat) i cellen. Bruk gjerne en tegning.
 - Hva er den direkte konsekvensen av en økning i intracellulær IP_3 -konsentrasjon? Forklar mekanismen.
15. (5)
- Beskriv funksjonen og reguleringen av henholdsvis cykliner, CDKer og CKler.
 - Angi om genene som koder for cykliner, CDKer og CKler er henholdsvis potensielle onkogener eller tumor-suppressorgener. Begrunn svaret.
16. (1) Forklar hvorfor apoptose ikke medfører betennelse i omkringliggende vev.

Oppgave E (10 vekttall)

17. (4) *Proteiner kan fraktes videre til andre steder i cellen ved hjelp av vesikkeltransport.*

Beskriv de generelle mekanismene og proteinene involvert i dannelse, transport og fusjon av en vesikkel fra en donor-membran til en akseptor-membran.

18. (1) Nevn tre ulike transportveier til lysosomet.
19. (2) 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)?
20. (3) *Vedlegg 4 inneholder to elektronmikroskopibilder.*
- Hvilke elementer er spesielt fremtredende i cytoplasmaet til de to ulike cellene vist med piler på elektronmikroskopibildene A og B?
 - Angi et resonnement der du bruker bildene til å anta hvilke funksjoner eller prosesser som foregår i disse to ulike cellene.



Oppgave F (5 vekttall)

21. (2) Angi struktur og funksjon til et desmosom.
22. (3) Beskriv hvordan integriner kan signalere to veier ('innside-ut' og 'utside-inn'-signalering).

Oppgave G (16 vekttall)

23. (4)
 - a. Hvilke molekyler kan være kilder til blodglukose ved sult?
 - b. Forklar hvorfor manglende aktivitet av glykogenfosforylase er en mindre alvorlig enzymatisk defekt enn manglende glukose-6-fosfatase-aktivitet.
24. (8) *Elektrontransportkjeden består av forskjellige proteinkomplekser.*
 - a. Beskriv kort elektrontransportkjedens kompleks sammensetning og angi hvordan NADH H⁺ og FADH₂ reoksideres (du skal ikke beskrive oppbygningen av individuelle komplekser). Bruk tegning.
 - b. Hvilken funksjon har koenzym-Q (ubiquinon) i elektrontransportkjeden?
 - c. Forklar hvorfor det dannes superoksid (O₂^{•-}), H₂O₂ og hydroksylradikaler (OH[•]) under normal respirasjon, og angi to enzymatiske mekanismer for eliminering av disse produktene.
 - d. Forklar hvordan en frikopler øker flyten av elektroner gjennom elektrontransportkjeden.
25. (4)
 - a. Beskriv funksjonen til karnitin i katabolismen av lange fettsyrer (reaksjonene i β-oksidasjonen skal ikke beskrives).
 - b. Hva er den molekylære forklaringen på at β-oksidasjon og fettsyresyntese ikke foregår samtidig i en celle.

Oppgave H (7 vekttall)

26. (4) *Pyruvat dehydrogenase (PDH) katalyserer reaksjonen:*
$$\text{Pyruvat} + \text{CoA} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{Acetyl-CoA} + \text{CO}_2 + \text{NADH H}^+$$

PDH-komplekset er sammensatt av mange polypeptider (subenheter).
 - a. Forklar kort hva som menes med proteiners primær-, sekundær-, tertiær- og kvaternærstruktur.
 - b. Hvilke bindinger mellom aminosyresidekjeder medvirker til stabilisering av disse strukturene?



27. (3)

- a. Tegn et Lineweaver-Burk plot.
- b. Hvordan bestemmer du Km-verdien (Michaelis konstant) og den maksimale reaksjonshastighet (V_{max}) fra et slikt plot?
- c. Hvordan endres plottet hvis du dobler mengden enzym. Angi ditt resonnement. Bruk gjerne tegningen.

Oppgave I (10 vekttall)

28. (3) Beskriv aktiv transport og sekundær aktiv transport gjennom plasmamembranen ved hjelp av eksempler.

29. (4)

- a. Tegn et typisk aksjonspotensial. Vis på tegningen hvor følgende potensialnivåer ligger: Hvilemembranpotensial, terskel, likevektspotensialet til Na^+ , likevektspotensialet til K^+ .
- b. Marker på samme tegning når spenningsavhengige Na^+ -kanaler åpner seg, og når spenningsavhengige K^+ -kanaler åpner seg.

30. (3) I siste fase av aksjonspotensialer kan man se en tydelig hyperpolarisering. Forklar hvordan dette skjer.

Oppgave J (3 vekttall)

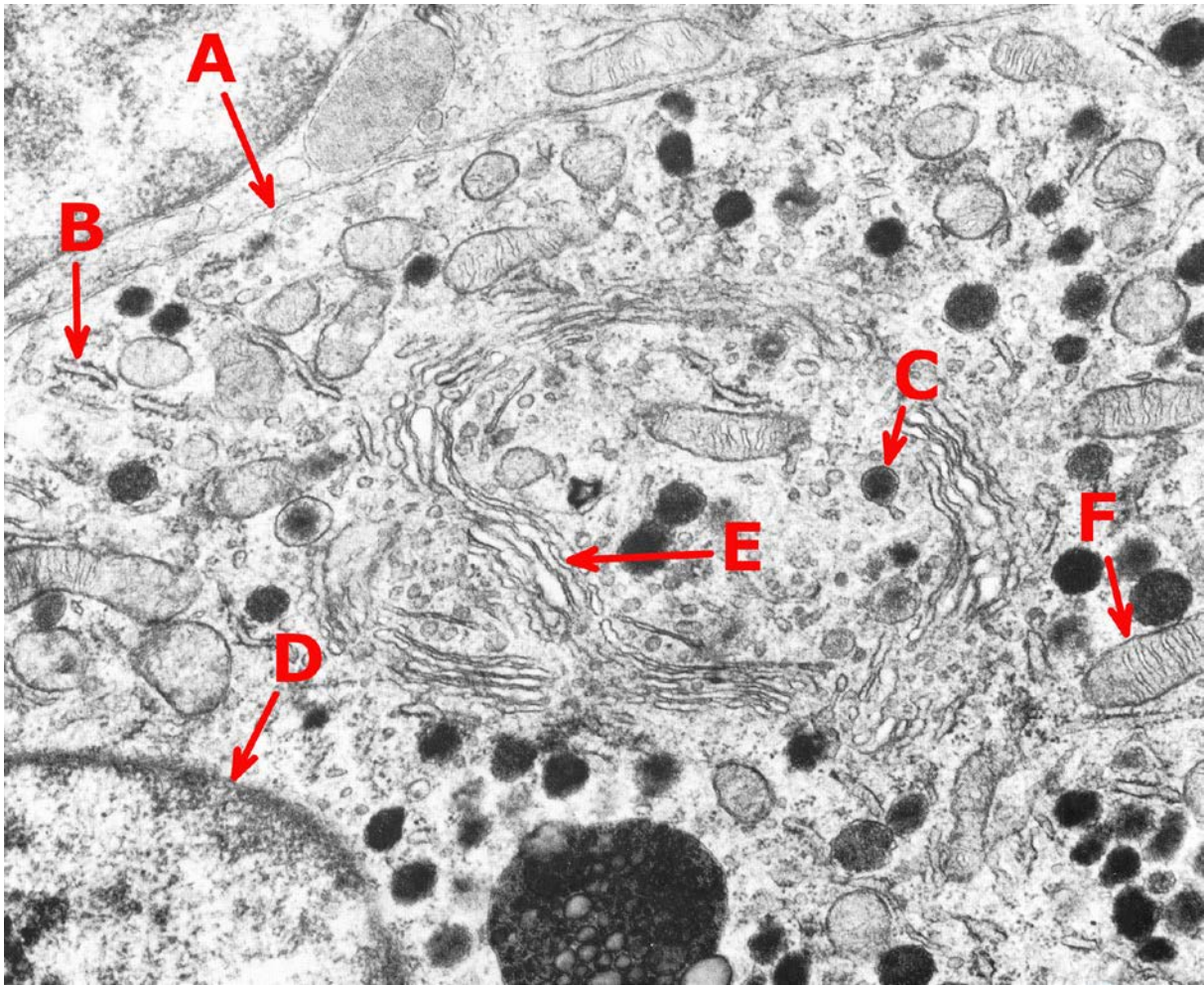
31. (3)

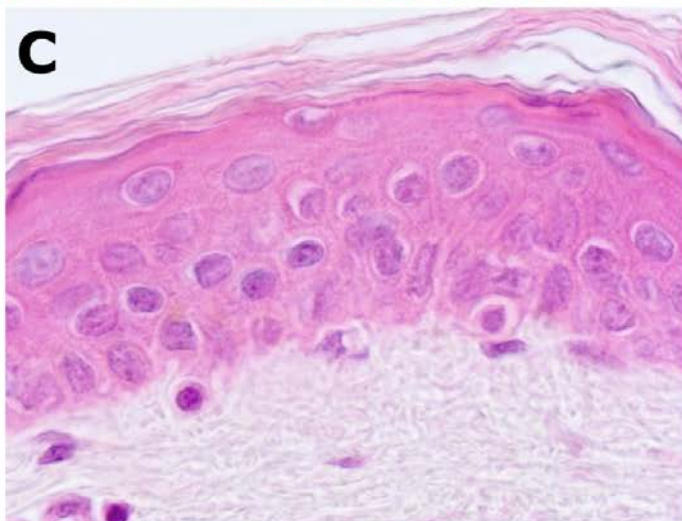
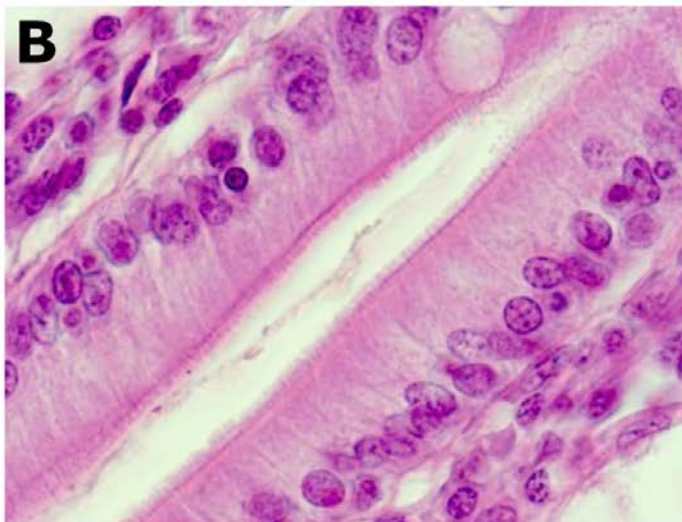
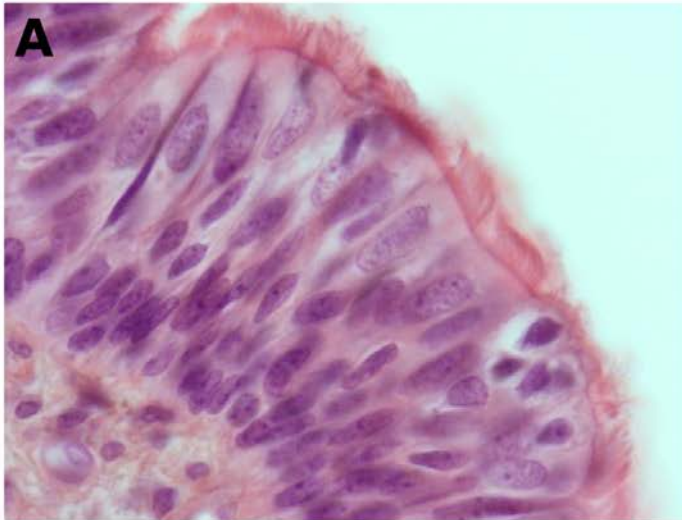
- a. Hva menes med regionalisering innen embryologien?
- b. Hvilket kjent signalmolekyl frigjøres fra chorda dorsalis (ryggstrengen) i forbindelse med dorsoventral regionalisering av nevrallrøret? Beskriv hvordan dette signalmolekylet virker inn på nevrallrøret for å etablere regionaliseringen. Bruk gjerne tegninger.



Signatur leder av eksamenskommisjon







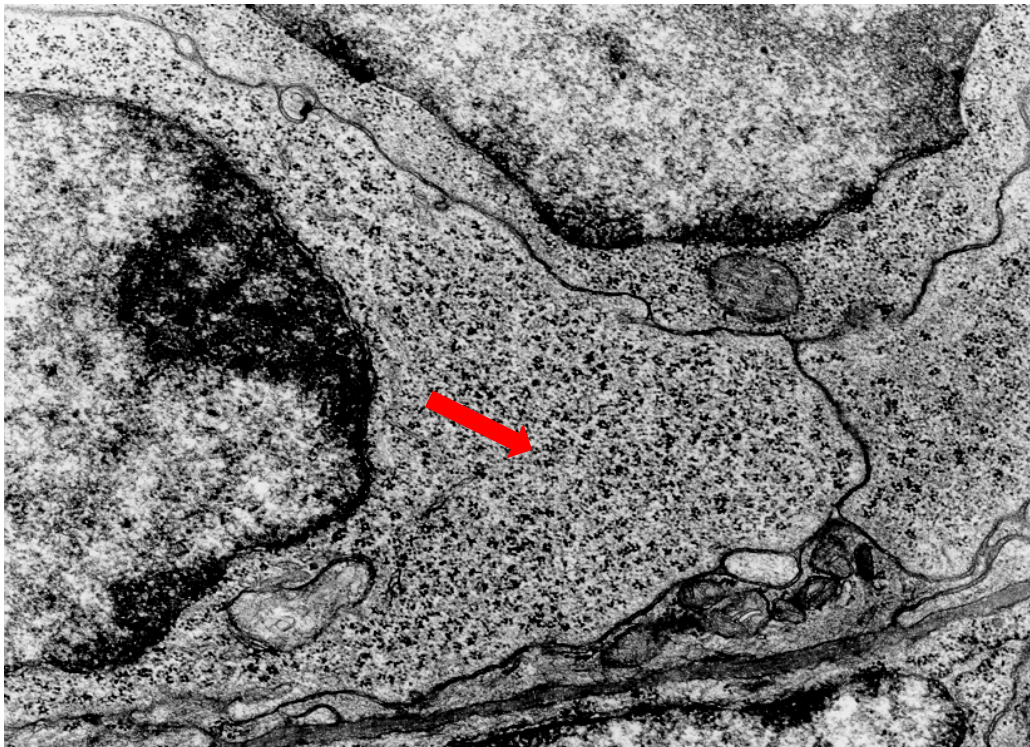
Vedlegg 3, kontinuasjonseksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – vår 2019



Bilde A



Bilde B



Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Vår 2019

Torsdag 16. mai 2019 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 10 sider, inkludert vedlegg 1-4.

Viktige opplysninger: Vekttall for hvert spørsmål er oppgitt i parentes.

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

SENSORVEILEDNING

Oppgave A (12 vekttall)

1. (3) A: Plasmamembranen; B: Ru endoplasmatisk retikulum; C: Sekretkorn; D: Cellekjernen/kjernehylsteret; E: Golgi kompleks; F: Mitokondrie

2. (6)

A:

- i. Enlaget, flerradert / psevdostatifisert / psevdolagdelt epitel
- ii. Øvre deler av luftveistreet (trachea, bronkier og bronkioler) og neseslimhinnen
- iii. Flimmerhår (cilier)
- iv. Støv og patogener i luften som vi puster inn blir fanget opp av slim, og må da fjernes fra luftveiene. Ciliene børster slimet opp mot svelget (mukociliær transport: Slimet produseres av enkeltstående begerceller i epitelet og av kjertler i bindevevet under epitelet).

B:

- i. Enlaget sylinderepitel
- ii. Det aktuelle bildet er fra tynntarm, men andre og like gode forslag er galleblære og tykktarm. I tillegg må kjertler, utførselsganger, endometrium etc. også godtas.)
- iii. Mikrovilli (synlig som en tynn såkalt «børstesøm»)
- iv. Effektiv absorpsjon krever en stor overflate (plass til transportørproteiner). Mikrovilli bidrar til å øke overflaten betydelig (opptil 300 ganger).

C:

- i. Flerlaget forhornet plateepitel
- ii. Hud (tynn hud: Studenter kunne også nevne deler av epitel i munnhulen)
- iii. Forhorning/keratinisering
- iv. Beskytter mot mekanisk slitasje og kjemiske skade, samt gjør huden vanntett.

3. (3)

- a. Polaritet oppstår fordi filamentene er bygget opp av asymmetriske proteiner som samtlige har samme orientering. Dette egenskapet er særlig viktig for funksjon til motorproteiner, som bruker polaritet for å kunne reise i en bestemt retning. Laminer tilhører intermediære filamenter. Grunnet oppbygning av



intermediære filamenter, med subenheter som har motsatt orientering, har ikke laminer polaritet.

- b. Laminer fosforyleres under prometafase – dette fører til oppløsning av kjernehylsteret (noe som er helt nødvendig for at delingsspindelen skal få tilgang til kromosomene). Senere i mitose, under telofase, blir laminer defosforylert, slik at kjernehylsteret da kan gjenoppbygges.

Oppgave B (12 vekttall)

4. (2)

- a. $300+4000+110+750+250+9000+450$ nukleotider = 14860 nukleotider
 b. $((300-197)+110+250+8)/3$ aminosyrer = 157 aminosyrer

5. (3) Elongeringen av translasjonen bør deles inn i 3 trinn:

- i. tRNA med riktig antikodon i forhold til mRNA og riktig aminosyre i 3'-enden binder seg til A-setet på ribosomet. Dette krever GTP og proteiner (EF i prokaryote celler og eEF i eukaryote celler).
- ii. Dannelse av peptidbinding mellom aminosyrene bundet til tRNA i P- og A-setet. Dannelse av peptidbindingen blir katalysert av et ribozym.
- iii. Det siste trinnet i elongeringen kalles translokasjon. Her foregår det en relativ forflytning av mRNA i forhold til ribosomet på 3 nukleotider. Dette krever GTP og proteiner (EF i prokaryote celler og eEF i eukaryote celler).

Disse tre trinnene vil bli gjentatt for hele den åpne leserammen.

6. (2)

- a. Nukleolus er et spesielt område i den eukaryote cellekjernen hvor det lages ribosomalt RNA og subenhetene i ribosomene settes sammen. Nukleoli er såkalte ribosomfabrikker.
- b. Pre-rRNA blir kjemisk modifisert (metylering 2OH + pseudouridine isomerisering) og deretter prosessert ved kløyving til 18S, 5.8S og 28S rRNA.

Kjemisk modifikasjon og prosessering av rRNA

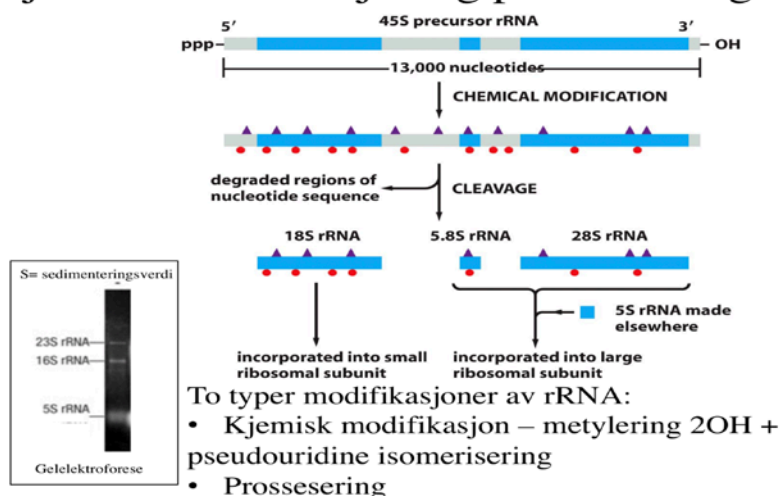


Figure 6-40 Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)



7. (3)

- a. Et nukleosom består av en histonoktamer med to av hver av histonene H2A, H2B, H3 og H4 og 146/147 bp DNA. En tetramer av H3/H4 og to dimerer med H2A/H2B.

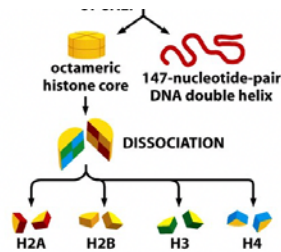
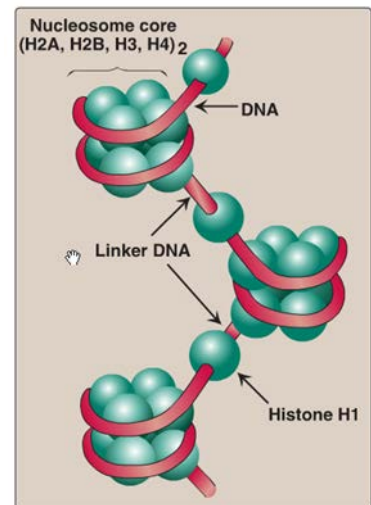
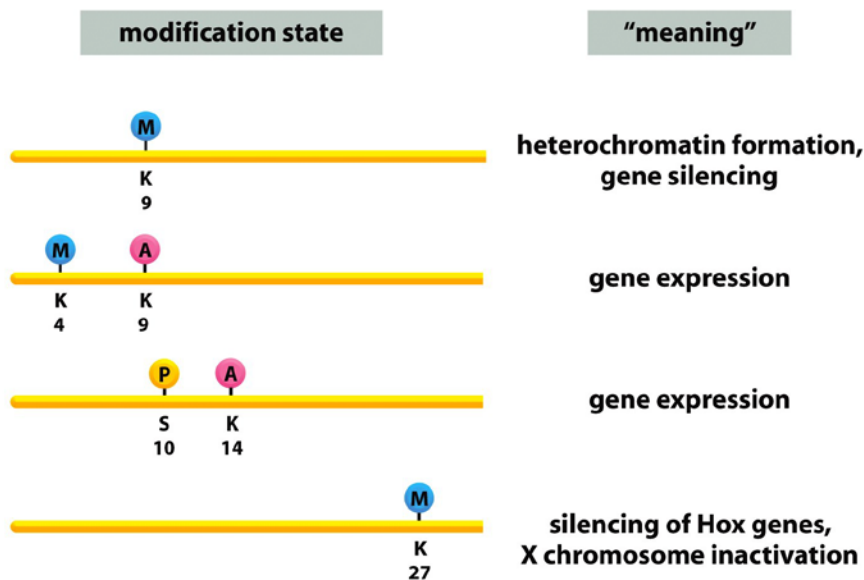


Figure 4-23 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



- b. Flest postranslasjonelle modifikasjoner finner sted på n-terminale og c-terminale histonhaler som stikker ut av nukleosomstrukturen (halene er også godkjent svar).
- c. Aktiv genekspressjon: Histon acetylering av lysiner. Korrekt svar er også H3K9ac, H3K4me3, H3K4me1, H3K36me3 eller H3K14ac.
- d. Transkripsjonelt inaktive gener: histon deacetylering (acetylering er fjernet ved hjelp av HDAC). Korrekt svar er også H3K27me3 eller H3K9me3.

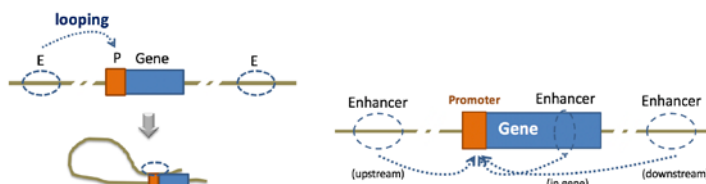


8. (2)

- a. En enhancer er en regulatorisk sekvens. Enhanceren øker genuttrykk til genet.

- b. En enhancer kan ligge oppstrøms, nedstrøms eller i intron av genet. Oftest ligger det oppstrøms. Enhanceren interagerer med promoteren gjennom looping (Looping er mediert av transkripsjonsfaktorer).

Interaction occurs by **chromatin looping**

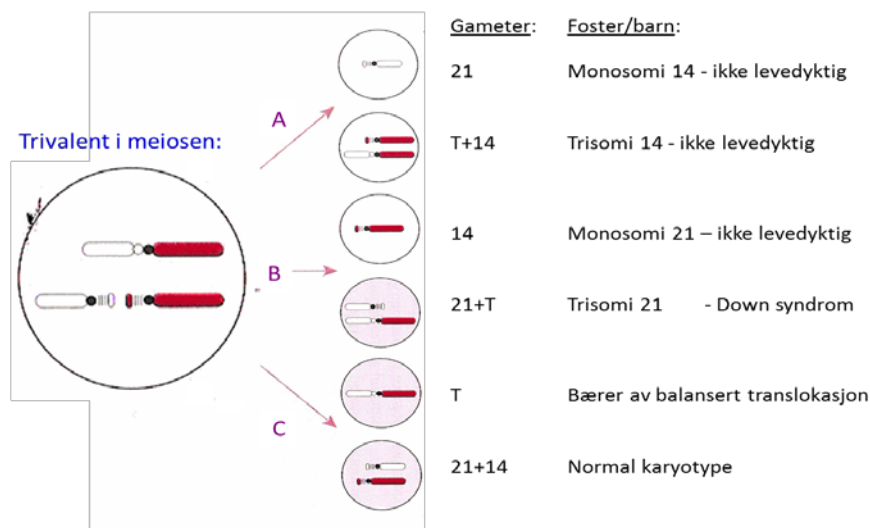


Oppgave C (13 vekttall)

9. (2) Kun ett av allelene av et imprintet gen er transkripsjonelt aktivt, avhengig av om allelet er nedarvet fra far eller mor. Det gjør at konsekvensen av en delesjon av et område som inneholder imprintede gener vil være ulik avhengig av om delesjonen er på det paternelle eller maternelle kromosomet. Et kjent eksempel som også er brukt i forelesningene er delesjoner på kromosom 15 hvor det er flere gener som er imprintet og hvor det for noen av genene er det maternelle allelet som er transkripsjonelt aktivt mens det for andre genene i samme området er det det paternelle allelet som er transkripsjonelt aktivt. Delesjoner av dette området på paternell kromosom 15 vil føre til at avkommet får Prader Willi syndrom fordi noen av genene i dette området på det maternelle kromosomet er inaktivert ved imprinting. Altså mangler uttrykk av disse genene fullstendig i pasienten. Tilsvarende vil en delesjon er på maternell kromosom 15 gi Angelman syndrom idet det maternelle allelet mangler og det paternelle er imprintet.
10. (3)
- a. Kjennetegn ved autosomt dominant arvegang er: 1) det er tilstrekkelig med et sykdomsallel for å få sykdommen, 2) Sykdomsallelet befinner seg på et av autosomene (kromosom 1-22), 3) sykdommen finnes i hver generasjon ("vertikalt arvemønster"), 4) 50 % risiko for å få sykt barn hvis en av foreldrene er syke (gitt 100% penetrans), 5) Det er ingen kjønnsforskjell i forekomst av sykdommen, 6) To friske foreldre forventes ikke å få syke barn (med mindre det oppstår en ny, de novo, mutasjon)
- b. Variabel ekspressivitet betyr at en og samme mutasjon kan gi ulik alvorlighetsgrad av sykdommen. Redusert penetrans betyr at ikke alle som arver sykdomsallelet blir syke. Penetransen angir hvor stor andel av dem som arver sykdomsallelet som blir syke.
11. (4)
- a. Arvbarhet lik 0,7 betyr at schizofreni kan forklares hovedsakelig (70%) av genetisk variasjon, men at variasjon i miljøfaktorer også er medvirkende (30%). Arvbarheten er et mål på hvor mye av variasjonen i en fenotype i en populasjon som kan tilskrives genetiske varianter.

- b. Arvbarheten er spesifikk for en gitt populasjon, siden variasjonen og frekvensen av genetiske risikofaktorer og miljøet vil kunne variere fra populasjon til populasjon.
- c. Nei. Arvbarheten sier ikke noe om hvor mange genetiske sårbarhetsvarianter som finnes for fenotypen. Dermed vet man heller ikke hvor stor sannsynlighet det er for et søsken å dele den genetiske sårbarheten med sin affiserte søster/bror. Det er ikke samsvar mellom grad av arvbarhet og antall risikogenvarianter eller effektstørrelsen på disse.
12. (4) Siden det er kun ett normalt kromosom 21 i karyogrammet fra denne friske kvinnen, vil studentene måtte lete etter den andre kopien av 21q. Kvinnen er bærer av et robertsonsk translokasjonskromosom mellom kromosom 14 og 21.

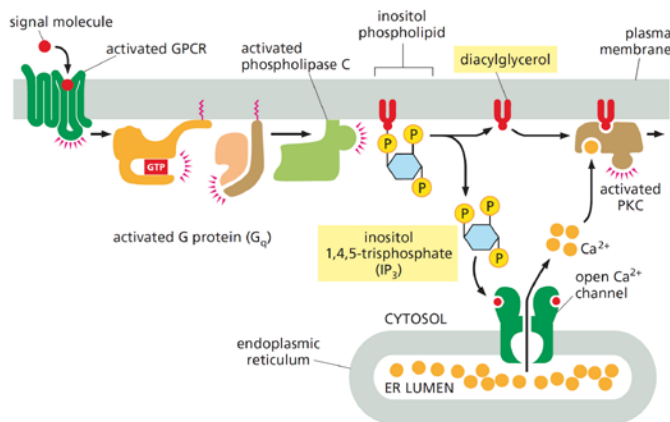
I den 1. meiotiske delingen hos denne kvinnen vil det dannes en trivalent ved homolog paring mellom translokasjonskromosomet og de normale kromosom 14 og 21. Seks forskjellige gameter vil kunne bli dannet ved 2:1-fordeling av kromosomene slik det er vist i figuren nedenfor. Kvinnen har dermed kraftig økt risiko for å få barn med Downs syndrom.



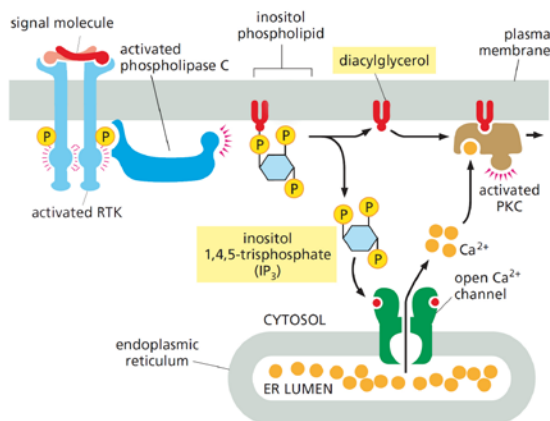
Oppgave D (12 vekttall)

13. (3) Vitamin D-reseptoren er en intracellulær reseptor og transkripsjonsfaktor som binder til DNA og regulerer genuttrykk av flere målgener som er viktig for bl.a. kalsiumfiksering og beindannelse. Aktiviteten til vitamin D-reseptor stimuleres direkte ved binding av vitamin D. En mutasjon i et sinkfinger-domene vil føre til at reseptoren ikke lenger binder til DNA, og reseptoren kan dermed ikke formidle signalet videre og regulere biologiske prosesser, selv om reseptoren binder hormonet. Pasienten vil derfor ikke ha noen nytte av vitamin D-behandling.
14. (3)
- a. Det er to mulige riktige svar på første spørsmål:

- i. Aktivert Gq-koblet GPCR → aktivert PLC (fosfolipase c) → aktiv PLC spalter PIP₂ (fosfatidylinositol 4,5-bisphosphate) til DAG (diacylglycerol) og IP₃ (inositol trifosfat).



- ii. Aktivert reseptor tyrosine kinase → aktivert PLC (fosfolipase c) → aktiv PLC spalter PIP₂ (fosfatidylinositol 4,5-bisphosphate) til DAG (diacylglycerol) og IP₃ (inositol trifosfat).



- b. Begge disse signalveiene vil føre til økt intracellulært IP₃ som i begge tilfeller vil binde til IP₃-sensitive kalsiumkanaler i endoplasmatisk retikulum → frisetting av Ca²⁺. Noen studenter vil nevne at kalsium på samme måten kan frisettes fra mitokondrier. Dette skal gi full poenguttelling. Andre igjen vil beskrive nedstrømseffekter som aktivering av ulike Ca²⁺-regulerte signalveier/prosesser. Dette er ikke påkrevd.

15. (5)

- a. **Cykliner** er en del av cellyklusmaskineriet, ved at de er nødvendige regulatoriske subenheter av cyklin-avhengige kinaser (CDKer). Ulike cykliner bindes til ulike CDKer. Cycliner er proteiner med syklisk ekspresjon gjennom cellyklus, og reguleringen skjer ved økning eller minskning av protein-nivåene. Økning i nivåene skjer ofte ved økt vekstfaktor-mediert transkripsjon, men kan også involvere økt protein syntese eller vekstfaktor-mediert redusert

degradering. Nivået av cykliner reduseres oftest ved økt degradering av proteinene, i en prosess som involverer ubikvitinering og degradering i proteasomer.

CDKer er serin/treonin-kinaser som er aktive i ulike deler av cellesyklus. Deres funksjon er å fosforylere ulike substrater i cellen, slik som for eksempel pRB, slik at cellen kan passere de ulike fasene av cellesyklus. CDKene reguleres ikke på ekspresjonsnivå, men på aktivitetsnivå. En aktiv CDK har bundet cyklin, er fosforylert på spesifikke aminosyrer, men må være defosforylert på visse andre aminosyrer. En aktiv CDK er heller ikke bundet til en CKI.

CKler er hemmere av CDKer, og de uttrykkes i ulike deler av cellesyklus. Reguleringen av dem skjer på ekspresjonsnivå, og de reguleres ved syntese (transkripsjon og proteinsyntese) og ved degradering i proteasomer. Aktiviteten av CDKer hemmes ved binding av en spesifikk CKler.

- b. **Cykliner** er potensielle onkogener, da mutasjoner som øker ekspresjonsnivået av dem bidrar til kreft. Dette skjer ved at det økte nivået av et gitt cyklin øker aktivering av sin respektive CDK, som så fosforylerer pRB. Dette vil i sin tur resultere i at R-punktet i G1 passerer uavhengig av vekstfaktorer. Celledelingen øker, og nye mutasjoner vil da kunne skje og bidra til kreftutvikling. **CDKer** er også potensielle onkogener. Mutasjoner i CDKer som resulterer i økt aktivering av kinasen, vil som nevnt ovenfor resultere i vekstfaktor-uavhengig passering av R-punktet i G1, økt celledeling, og økt sjanse for nye mutasjoner.

CKler er potensielle tumor-suppressorgener, ved at mutasjoner som reduserer ekspresjonsnivået av dem kan bidra til kreftutvikling. Ved slike mutasjoner vil det ikke være tilstrekkelig mengde CKI tilgjengelig til og bindes til CDKene, og CDKene blir dermed ikke inaktivert når de skal. Dermed fortsetter CDKene å være aktive, også uavhengig av vekstfaktorer. Resultatet blir som beskrevet ovenfor – vekstfaktor-uavhengig passering av R-punktet i G1, økt celledeling, økt sjanse for nye mutasjoner, og dermed økt sjanse for kreft.

16. (1) Her forventes det at studenten nevner følgende hovedårsak: Ved apoptose skrumper cellene, og cellen fragmenteres og dør med intakt cellemembran. Dermed vil ikke cytoplasmaet lekke ut av de døde cellene og inn i omkringliggende vev og forårsake betennelse. Det kan også nevnes at betennelse forhindres ved at apoptotiske celler gjenkjennes og fortæres av makrofager.

Oppgave E (10 vekttall)

17. (4)
- a. **Vesikkeldannelse**; involverer i) cargo seleksjon: fasilitert av binding av sorteringssignaler i cargo til adaptorproteiner, ii) membran-remodellering: fasilitert av binding av adaptorproteiner til lipider i membranen og til kappeproteiner (f.eks klatrin (Golgi, PM), COPII (ER->Golgi), COPI (Golgi->ER)), iii) vesikkelavsnøring; fasilitert av f.eks dynamin (GTP hydrolyse) og iv) vesikkel-uncoating: fjerning av kappeproteiner (f.eks fasilitert av fosfatasen synaptojanin) slik at adaptorproteinene mister affinitet for membranen, som igjen fører til at kappeproteinen faller av.



Vesikkeltransport; vesikler kan transporteres langs microtubuli (fasilitert av motorproteiner; Kinesin mot pluss-enden eller dynein mot minus-enden) eller langs aktin filamenter (fasilitert av f.eks myosin-V)

Vesikkelfusjon; fusjon av en vesikkel (fra donor-kompartiment) med et mottaker-kompartiment er en selektiv prosess som involverer docking, tethering og membranfusjon. Dette reguleres av spesifikke Rab proteiner (Rab-GTP bundet til donor-vesikkel, kompartiment-spesifikke Rab proteiner), tethering-proteiner (i mottakermembran, binder ofte til Rab-GTP) og SNARE proteiner (spesifikke transmembran proteiner i donor (v-SNARE) og mottaker (t-SNARE) som danner heliske strukturer (trans-SNARE kompleks) som fasiliterer membranfusjon).

18. (1)

Følgende tre intracellulære transportveier bidrar til levering av molekyler til lysosomet: i) endocytose (ekstracellulært materiale og plasmamembran reseptorer), ii) autofagi (cytoplasmisk materiale, f.eks mitokondrier og aggregerte proteiner), iii) transport fra trans-Golgi nettverket (TGN) (f.eks lysosomale enzymer).

19. (2) 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) vil molariteten være:

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

Forklaring på verdier benyttet:

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

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

20. (3)

- a. Bilde A viser en plasmacelle (kreves ikke besvart), den dominerende organelle ru endoplasmatisk retikulum. Det ses i liten grad lagringsvesikler. Bilde B viser en lymfoblast (kreves ikke besvart) der cytoplasma inneholder et stort antall frie ribosomer. Mer spesifikt kan man se at ribosomene sitter i klynger (polyribosomer) fordi de leser av samme mRNA tråd.
- b. Cellen i bilde A driver sekresjon av løselige proteiner ved eksocytose. Det kan man anta fordi mengden rER er langt større enn det som trenges for å vedlikeholde proteiner i plasmamembran, endosomer og lysosomer. Det bør videre angis at sekresjonen mest sannsynlig er konstitutiv (foregår kontinuerlig) og ikke regulert, fordi man ikke ser et stort antall vesikler. Cellen i bilde B er i celledeling. Frie ribosomer produserer proteiner som skal til cellekjernen, cytoplasma, mitokondrier og peroksisomer. Et så stort antall ribosomer som i denne cellen betyr at det lages svært mye protein til «eget bruk» i cellen. Dette skjer ved celledeling fordi cellen skal fordoble sine organeller, cytoskjelett og enzymer.

Oppgave F (5 vekttall)



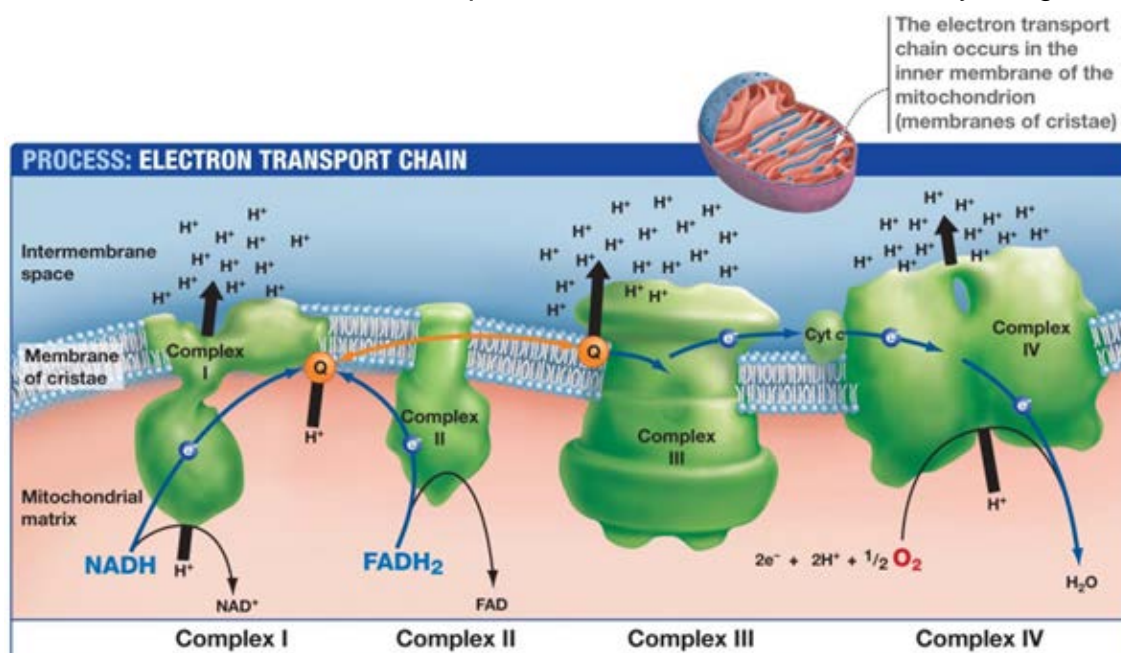
21. (2) Desmosom er en spesialisert cellekontakt som primært bidrar til stor strekkstyrke av f.eks epitelvev. Et desmosom består av adhesjonsmolekyler i cadherin familien (desmocollin og desmoglein, forventes ikke navngitt). Disse adhesjonsmolekylene festes til tilsvarende molekyler på nabocellen. Adhesjonsmolekylene går gjennom cellemembranen og festes der til festemolekyler. Disse fester igjen til intermediærfilamenter (keratin i epitel) som gir vevet stor styrke.
22. (3) Integriner er ikke bare adhesjonsmolekyler, men også viktige signalmolekyler. I inaktiv fase er integrinene samlet og sammenkrøllet på celleoverflaten. Ved aktuelle stimuli aktiveres intracellulære signaler som gjør at de to integrinmolekylene separeres noe og de rettes ut på cellemembranen. De er nå klare til å binde ligand på celleoverflaten. Dette kalles inside-ut signalering. Når integrinet binder ligand overføres det et signal til den intracellulære delen som igjen sender signalene videre nedover i cellen som f.eks fører til migrasjon. Dette kalles outside-inn signalering.

Oppgave G (16 vekttall)

23. (4)
- Leverglykogen, glyserol fra triglyserider (via glukoneogenese i leveren og i nyrebarken), glukogene aminosyrer (via glukoneogenese i leveren og i nyrebarken). Muskelglykogen kan føre til glukose i blodet via laktat ved høy aktivitet, Cori syklus), dvs. ikke på en direkte måte. Noen studenter kommer kanskje til å nevne at de tre siste karbon atomer fra oddetallede fettsyrer (propionyl CoA) kan gi opphav til glukose ved å gå inn i sitronsyresyklusen som succinyl CoA. Dette svaret forventes ikke av studentene.
 - Glukose-6-fosfatase mangel: ingen evne til å «buffer» blodglukose både med glukose fra glykogenolysen og med glukose fra glukoneogenesen. Derfor livstruende. Glykogenfosforylasemangel: defekt i glykogenolysen og dermed manglende evne til å «buffer» blodglukose med glukose fra glykogenolysen. Bufring av blodglukose med glukose fra glukoneogenesen intakt.
24. (8)
-



Indre mitokondriemembran er impermeabel for de fleste små molekyler og ioner,



inkludert H⁺. Elektroner fra NADH + 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 FADH₂, er det prostetiske grupper i kompleks II som tar imot elektronene, uten transport av protoner over den 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.

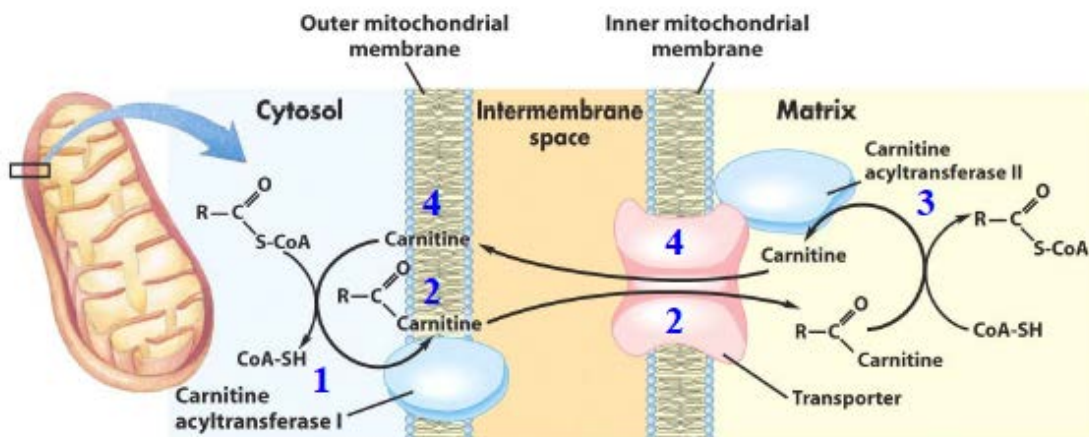
- b. Koenzym-Q er et lipidløselig organisk molekyl som diffunderer innen indre mitokondriemembran. Koenzym-Q tar imot to elektroner fra kompleks I eller II, men gir bare fra seg ett elektron av gangen til kompleks III. Dette er mulig fordi koenzymQ danner et stabilt fritt radikal (semiquinon) etter å ha gitt fra seg ett av de to elektronene fra kompleks I eller II.
- c. Fullstendig reduksjon av O₂ til 2H₂O krever overføring av 4 elektroner til O₂. En liten andel (2-3%) av O₂ molekylene blir ufullstendig redusert, dvs. de slipper løs før det har mottatt 2 elektroner pr O. Når O₂ slippes løs etter et elektron: O₂⁻ superoksid dannes; superoksid inaktiveres av enzymet superoksid-dismutase: O₂⁻ + 2H⁺ → H₂O₂

Når O₂ slippes løs etter to elektroner: H₂O₂ hydrogenperoksid dannes; hydrogenperoksid dekomponeres av enzymet katalase: 2 H₂O₂ → 2H₂O + O₂

Når O_2 slippes løs etter tre elektroner: $OH\cdot$ 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 .
25. (4)
- a. Karnitin medvirker ved transport over den mitokondrielle membranen. Se bildet under:

FA - Carnitine Shuttle



- b. Malonyl-CoA fungerer som en allosterisk hemmer av karnitin- acyltransferase I. Den cellulære konsentrasjonen av malonyl-CoA er bare høy nok til at denne hemmende effekten uttrykkes når det foregår aktiv de novo fettsyresyntese i levercellen. Det betyr at fettsyrer som dannes under de novo fettsyresyntese ikke kan transporteres inn i mitokondriene for β -oksidasjon, men blir anvendt i lipidsyntesen.

Oppgave H (7 vekttall)

26. (4)
- a. Primærstruktur: Aminosyrer koplet sammen i kjede ved peptidbindinger (kovalente).
Sekundærstruktur: Regulære arrangementer av polypeptidkjeden innen molekylet.
 α -heliks: Spiralstruktur. Stabilisert av H-bindinger.

β -foldestruktur: Bølgeblikk-liknende struktur der parallelle kjeder stabiliseres av H-bindinger mellom kjedene.

Tertiærstruktur: Den 3-dimensjonale struktur av proteinet. (Kan inneholde såkalte domener, dvs. fundamentale underavdelinger av molekylet med motiver, som kan folde seg uavhengig av resten av molekylet).

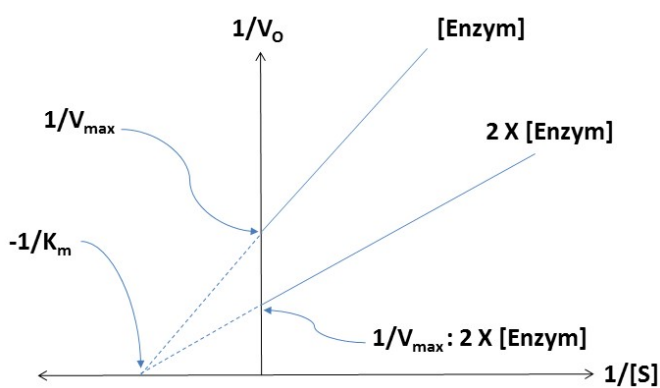
Kvaternærstruktur: To eller flere polypeptidkjeder koplet sammen i et større aggregat.

- b. Bindingstyper: H-binding, ionebinding, Hydrofob (apolar) binding (interasjon), disulfidbinding, van der Waalske krefter (dette overlapper med midlertidige induuerte dipoler og Londonkrefter).

27. (3)

a.

Lineweaver Burk plott:



- b. Mål opprinnelig enzymaktivitet (V_0) ved forskjellige substratkonsentrasjoner og trekk $1/[S]$ på x-aksen og $1/V_0$ på Y-aksen.
 $-1/K_m$ bestemmes i skjæringspunktet mellom linjen og X-aksen.
 $1/V_{max}$ bestemmes i skjæringspunktet mellom linjen Y-aksen.
- c. Dersom enzymmengde dobles, dobles V_{max} ($V_{max} = k_2 [\text{Enzym}]$).
Dermed blir $1/V_{max}$ halvert i forhold til tidligere.
 K_m er en konstant for systemet og uavhengig av enzymkonsentrasjonen.
Derfor er $-1/K_m$ uforandret i plottet.
Linjen skjærer dermed X-aksen på samme sted, men Y-aksen i halv avstand fra origo.

Oppgave I (10 vekttall)

28. (3) Passiv transport via bærerprotein skjer ved fasilitert diffusjon. Det vil si at stoffet som transporteres følger konsentrasjonsgradienten (går fra høy til lav konsentrasjon). Dette krever ikke tilførsel av energi. Eksempel: Noen glukosetransportører driver fasilitert diffusjon.

Både primær og sekundær aktiv transport er transport av stoffer mot konsentrasjonsgradienten og krever derfor tilførsel av energi.

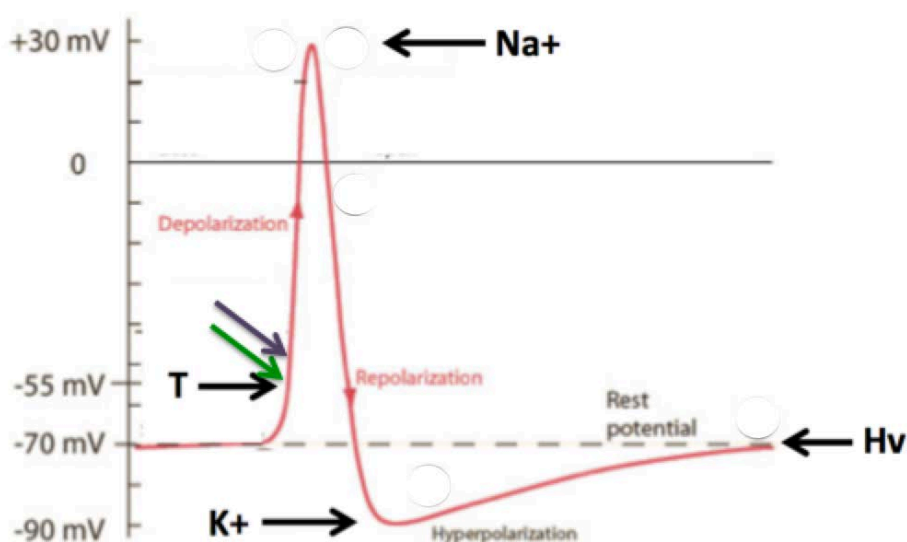


I primær aktiv transport, tilføres energi ved spalting av ATP. Et typisk eksempel på et bærerprotein som bruker primær aktiv transport er Na^+/K^+ -ATPasen, hvor både Na^+ og K^+ transporteres mot konsentrasjonsgradienten. Andre eksempler er Ca^{2+} -ATPasen og H^+/K^+ -ATPasen.

I sekundær aktiv transport benyttes den elektrokjemiske gradienten som drivkraft. Det vil si at energien som kreves for å transportere ett stoff mot konsentrasjonsgradienten, gis ved samtidig transport av et annet stoff med konsentrasjonsgradienten. Et eksempel er $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -utveksleren, hvor Ca^{2+} pumpes ut av cellen mot konsentrasjonsgradienten i bytte mot Na^+ som kommer inn i cellen med konsentrasjonsgradienten. Andre eksempler: Na^+/H^+ -utveksleren, $\text{Na}^+/\text{glukose}$ -kotransportøren.

29. (4)

- a. Figuren under viser et aksjonspotensial der pilen merket Na^+ viser likevektspotensialet for Na^+ , pilen merket K^+ viser likevektspotensialet for K^+ , pilen merket Hv viser hvilemembranpotensialet, og pilen merket T viser terskelen.



- b. Den grønne skråstilte pilen viser tidspunktet da Na^+ -kanaler åpner seg, og den fiolette skråstilte pilen viser tidspunktet da K^+ -kanaler begynner å åpne seg.

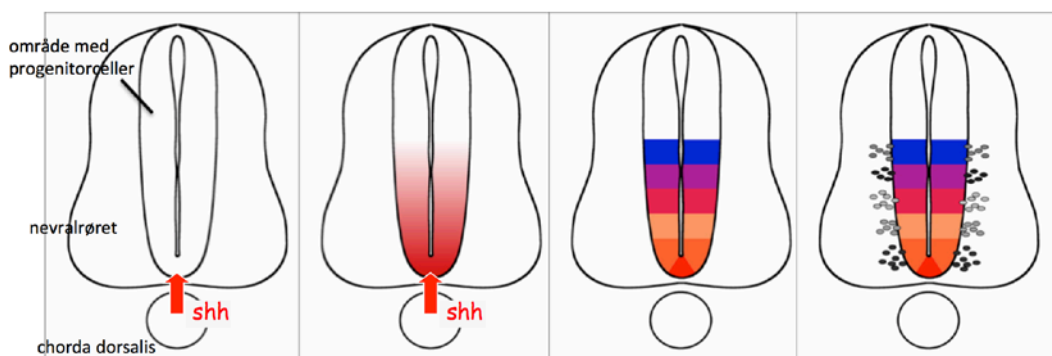
30. (3) K^+ vil alltid strømme igjennom cellemembranens K^+ -kanaler i henhold til forholdet mellom membranpotensialets nivå til enhver tid (det er jo dynamisk under et aksjonspotensial) og likevektspotensialet til K^+ . I slutfasen av aksjonspotensialet er cellemembranen svært permeabel for K^+ , mer permeabel enn ved hvile. K^+ vil da kunne strømme godt og membranpotensialet vil drives mot likevektspotensialet til K^+ . Dersom hvilemembranpotensialet ligger over likevektspotensialet til K^+ , vil membranpotensialet drives til et mer negativt nivå (mot likevektspotensialet til K^+) under tilstanden med høy K^+ -permeabilitet. Dette gir den kjente hyperpolariseringen. Når aksjonspotensialet er slutt og

tilstanden med høy K^+ -permeabilitet er over kommer membranpotensialet tilbake til hvilemembranpotensialet.

Oppgave J (3 vekttall)

31. (3)

- Regionalisering er prosessen som får et ellers homogent vevs- eller organanlegg til å danne regioner som utvikler seg videre til ulike organer eller organdeler.
- Sonic hedgehog (Shh). Det dannes en gradient av Shh der progenitorceller i den mest ventrale delen av nevrallrøret opplever den høyeste konsentrasjonen av Shh, og progenitorceller som ligger mer og mer dorsalt opplever lavere og lavere konsentrasjoner. Shh binder til reseptorer som aktiverer en intracellulær signalvei som resulterer i genekspressjonsendringer - genene som aktiveres avhenger av Shh konsentrasjonen. Derved blir progenitorceller ved ulike posisjoner langs den dorsoventrale akse av nevrallrøret styrt til å differensiere seg til forskjellige nervecelletyper. Se tegningen nedenfor.



Signatur leder av eksamenskommissjon

