

Kontinuasjoneksamen, modul 1, blokk 2 – høst 2024

Fredag 15. november 2024 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 10 oppgaver (A-J) med underspørsmål.

Viktige opplysninger:

Vekttall for hvert spørsmål er oppgitt i parentes.

Håndtegningsark (Scantron) leveres ut i salen. Husk å fylle ut oppgavens kode nøyte på Scantronarket. I tillegg til å markere tydelig hvilken oppgave du besvarer, skal alle ark inneholde kandidatnummer, emnekode og antall sider.

Referer også til tegningen i besvarelsen til de oppgavene hvor du leverer tegning.

Tillatte hjelpemidler:

Kalkulator av typen Citizen SR-270X eller Casio HL-820VA eller Texas TI-106 (m/solcelle) eller Casio FX-82EX.

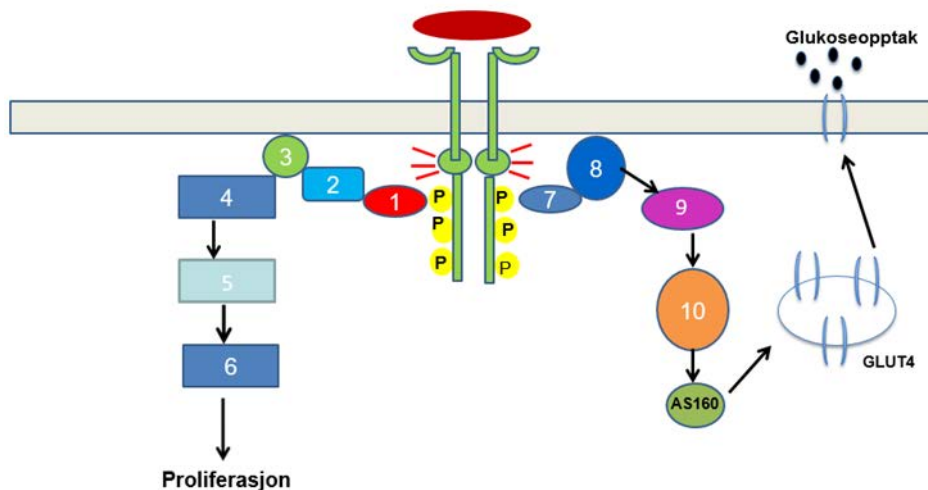
Som kandidat har du ansvar for å disponere eksamenstiden din godt.

Ta kontakt med eksamensvakten om du trenger assistanse eller opplever tekniske problemer.

Oppgave A (8 vekttall)

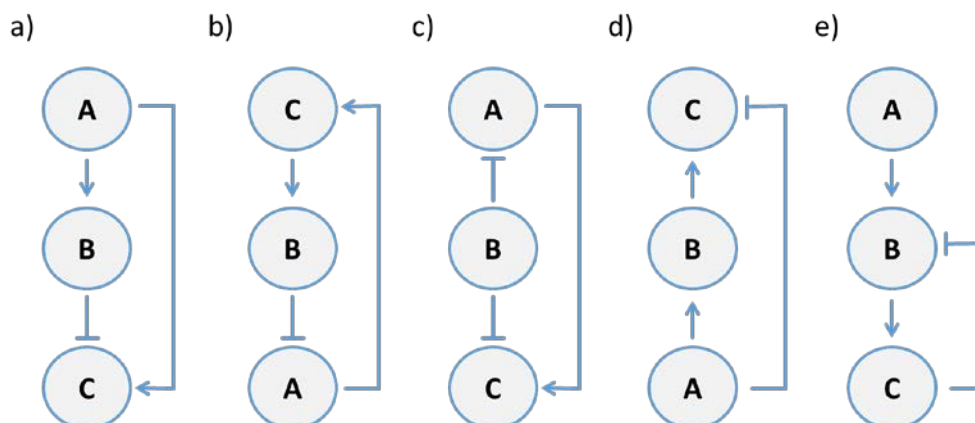
1. (3)

- Hvilket hormon aktiverer signalveiene i figuren nedenfor?
- Gi navn på komponentene 1 til 10 i disse signalveiene.



2. (3)

- Forklar begrepet negativ tilbakemelding («feedback») i endokrinologien.
- Hvilke(n) av reguleringssløyfene nedenfor representerer negativ tilbakemelding?



3. (2) Hva er en redoksreaksjon og hva kjennetegner slike reaksjoner i metabolismen?

Oppgave B (7 vekttall)

4. (2) Gi en kort beskrivelse av oppbygningen til et DNA-virus. Bruk gjerne en enkel tegning.

5. (3) Forklar hvordan visse DNA-virus kan bidra til kreft hos mennesker. Bruk humant papilloma-virus (HPV) som eksempel.
6. (2) Forklar begrepet tumor-promoter i forbindelse med kreftutvikling.

Oppgave C (20 vekttall)

7. (5)
 - a. Gjør kort rede for de biologiske funksjonene til enzymene nedenfor:
 - DNA-helikase
 - DNA-topoisomerase
 - DNA-ligase
 - Telomerase
 - DNA-polymerase
 - b. Nevn en prosess i cellen hvor alle disse enzymene er aktive.
8. (3)
 - a. Redegjør kort for forskjellen mellom monocistroniske og polycistroniske mRNA.
 - b. Hva er en sigmafaktor og hvor på DNA binder den?
 - c. Redegjør for aktiv og spontan prokaryot transkripsjonsterminering.
9. (5) Forklar kort de viktigste kjennetegnene ved den genetiske koden ved å svare på følgende spørsmål:
 - a. Hvorfor omtales den genetiske koden som «universell»?
 - b. I hvilken retning leses den genetiske koden?
 - c. Forklar hvordan sekvensen i mRNA bestemmer aminosyresekvensen.
 - d. Hva definerer en åpen leseramme?
10. (3)
 - a. Hva er «nonsense»-, «missense»-, «silent»- og «frameshift»-mutasjoner?
 - b. Forklar hvorfor «nonsense» og «frameshift»-mutasjoner ofte har mye sterkere effekter på proteinet enn «missense»-mutasjoner eller «silent» mutasjoner.
11. (2) *Genet som koder for proteinet KRAS er ofte mutert i kreftceller. Følgende sekvens viser første del av KRAS' åpne leseramme. Her vises sekvensen fra en frisk person (øverst) sammenlignet med en sekvens fra en kreftpasient (nederst).*

	10	20	30	40	50	60
Frisk	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGACG					
Pasient	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGATGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGACG					

Bruk kodontabellen nedenfor, og svar på følgende spørsmål:

- a. Hvilken posisjon i proteinet er endret?
- b. Hvilken aminosyre finnes i denne posisjonen i henholdsvis den friske personen og i pasienten?

		second position				
		U	C	A	G	
first position (5' end)	U	UUU Phe UUC UUA Leu UUG	UCU UCC Ser UCA UCG	UAU Tyr UAC UAA* stop UAG* stop	UGU Cys UGC UGA* stop UGG Trp	U C A G
	C	CUU CUC Leu CUA CUG	CCU CCC Pro CCA CCG	CAU His CAC CAA Gln CAG	CGU CGC Arg CGA CGG	U C A G
	A	AUU AUC Ile AUA AUG† Met	ACU ACC Thr ACA ACG	AAU Asn AAC AAA Lys AAG	AGU Ser AGC AGA Arg AGG	U C A G
	G	GUU GUC Val GUA GUG	GCU GCC Ala GCA GCG	GAU Asp GAC GAA Glu GAG	GGU GGC Gly GGA GGG	U C A G

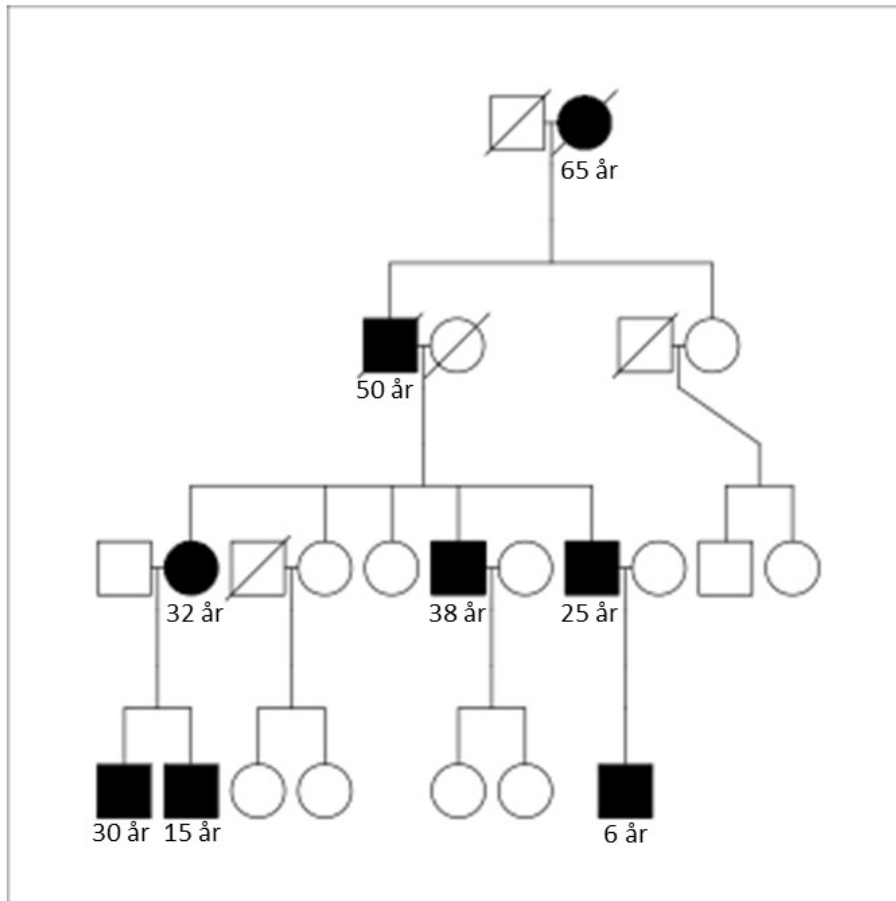
* Chain-terminating or "nonsense" codons.

† Also used in bacteria to specify the initiator formyl-Met-tRNA^{fMet}.

12. (2) I en løsnings er konsentrasjonen av et gitt protein 20 µg/ml. Hva er molariteten til dette proteinet når molekylvekten er 20 kDa (20 000 g/mol)?

Oppgave D (12 vekttall)

13. (6) *Slektstreet nedenfor viser en familie hvor en autosomt dominant sykdom affiserer flere familiemedlemmer. Under symbolene for de affiserte i slektstreet, er det oppgitt hvor gamle personene var da de første symptomene på sykdom ble registrert.*



- a. Basert på slektstreet, begrunn om sykdommen har full eller redusert penetrans. *Pasientene i familien viser svært ulik alvorlighetsgrad av sykdommen, noen har kun få og lette symptomer, mens andre har alvorlige symptomer.*
- b. Hva kalles dette fenomenet ved autosomt dominante sykdommer? *Sykdommen i denne familien skyldes et økt antall trinukleotidrepetisjoner - (CTG)_n - i et gen på kromosom 19. Disse mutasjonene er dynamisk ustabile.*
- c. Slektstreet viser at de eldste i familien fikk sykdommen vesentlig senere i livet enn de yngste i familien. Beskriv kort en mekanisme som kan forklare dette fenomenet. Bruk gjerne tegning.
- d. Forklar kort prinsippet for hvordan man kan bruke PCR til å påvise et slikt sykdomsallel i et individ (trinnene i PCR-reaksjonen kreves ikke). Bruk gjerne tegning.
14. (3) *Konkordansraten for multipel sklerose er 30% for monozygote tvillinger og 5% for dizygote tvillinger i den norske befolkningen.*

- a. Hvor stor er sannsynligheten for å få multippel sklerose for en person som har en monozygot tvillingbror med sykdommen?
 - b. Bruk konkordansratene til å si noe om hvorvidt risikofaktorer fra arv og/eller miljø bidrar til å utvikle multippel sklerose.
 - c. Hva slags arvegang kan du anta at multippel sklerose har, basert på informasjonen om konkordansrater? Begrunn svaret.
15. (3) *Mosaikk for trisomi kromosom 16 er i sjeldne tilfeller påvist i levende fødte.*
- a. Hva betyr mosaikk i dette tilfellet?
 - b. Forklar hvordan en slik mosaikktilstand kan oppstå.

Oppgave E (4 vekttall)

16. (4) *Tabellen nedenfor viser kinetiske data for en reaksjon katalysert av et enzym med ett bindingssete og som følger Michaelis-Menten-kinetikk (Turnovertallet = $V_{max}/\text{Enzymkonsentrasjon}$).*

Turnovertallet (s^{-1})	Maksimal hastighet [V_{max}] ($\mu M/\text{min}$)	K_m (mM)
600	200	0.5

- a. Beregn enzymkonsentrasjonen i denne reaksjonen.
- b. Nevn to forskjellige måter enzymer kan denatureres på i laboratoriet. Forklar mekanismen bak hver metode.
- c. Hvordan påvirker fosforylering konformasjonen til et enzym?

Oppgave F (16 vekttall)

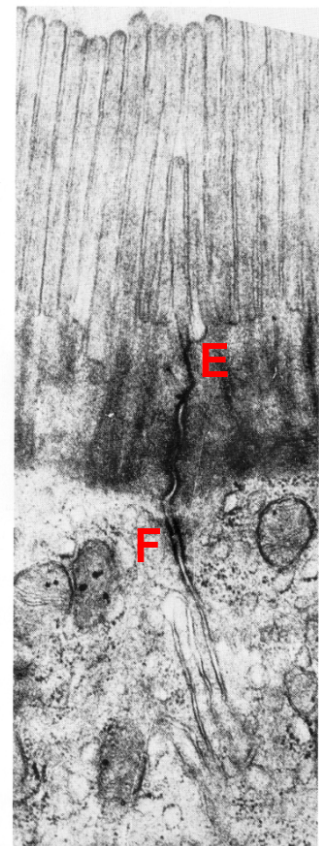
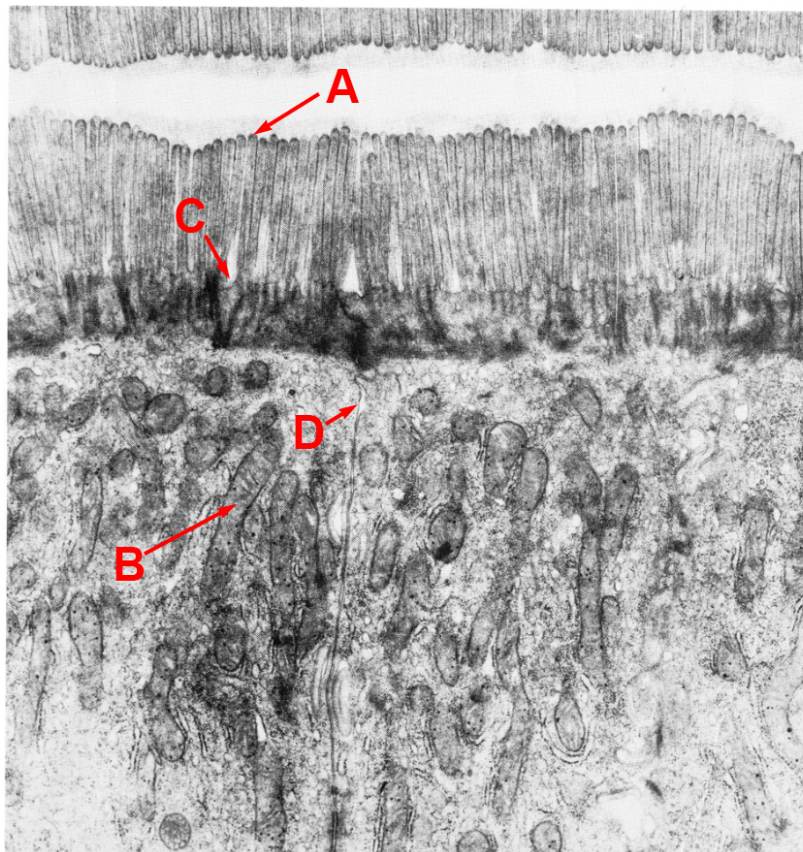
17. (4)
- a. Hvilke tre bestanddeler består ATP-molekylet av?
 - b. Forklar hvorfor ATP beskrives som cellenes «energivaluta». Hvor i ATP-molekylet er den tilgjengelige energien lagret.
 - c. Gi tre eksempler på cellulære prosesser hvor energien fra ATP-hydrolyse brukes.
18. (3) *For en viss reaksjon er: $\Delta H = 460 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ og $\Delta S = 1200 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$.*
- a. I likningen $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, betegner T temperaturen i Kelvin med $T(K) = T(^{\circ}\text{C}) + 273$. Hva betegner ΔG , ΔH og ΔS ?
 - b. Regn ut ΔG for reaksjonen ved 27°C . Er reaksjonen spontan ved denne temperaturen?
19. (5)
- a. Skisser glykogenmolekylets struktur og angi hvilke kjemiske bindinger som binder glukoseenheterne sammen i denne strukturen.
 - b. Beskriv metabolske funksjoner for glykogen i henholdsvis lever og skjelettmuskel.

En høy blodkonsentrasjon av glukagon vil i leveren medføre at glykogenfosforylase aktiveres mens glykogensyntase hemmes. Skisser mekanismen som gir disse effektene. Bruk gjerne tegning (beskrivelse av celledesignaleringsveien nedstrøm for reseptor kreves ikke).

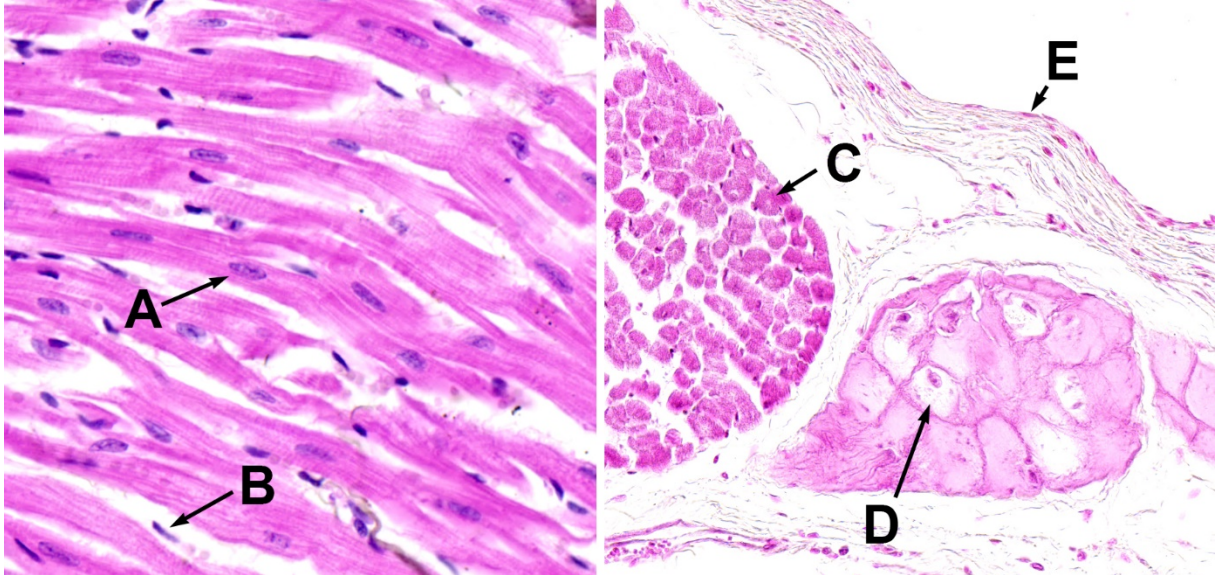
20. (4) *Angi om hvert av de følgende forhold vil påvirke sitronsyresyklusaktiviteten i skjelettmuskelceller. Begrunn dine svar:*
- a. Produkthemming av sitratsyntase.
 - b. Allosterisk aktivering av laktatdehydrogenase grunnet økt konsentrasjon av ADP.
 - c. ADP-avhengig allosterisk aktivering av isositratdehydrogenase.
 - d. Vesentlig reduksjon av $[NADH]/[NAD^+]$ -forholdet.

Oppgave G (11 vekttall)

21. (4) Bildet nedenfor er et elektronmikroskopi-bilde av et epitelvev, med et forstørret utsnitt til høyre.
- Hvilke strukturer peker pilene A og B på?
 - Cellene i bildet er polariserte. Hvordan betegnes membranen ved henholdsvis pilene C og D?
 - Hva slags spesialiserte cellekontakter finner vi ved henholdsvis E og F?
 - Gi et eksempel på hvor i kroppen et slikt epitelvev finnes?



22. (3) *Bildet nedenfor viser to utsnitt fra samme organ, farget med hematoksylin og eosin.*
- Hvilket organ vises her? Begrunn svaret.
 - Hvilke celletyper peker pilene A-E på?



23. (4)
- Vekst av brusk kan skje på to ulike måter. Navngi disse og beskriv kort hvordan veksten foregår.
 - Oppgi de histologiske kjennetegnene som kan brukes for å gjenkjenne de to formene for bruskvekst i snitt farget med hematoksylin og eosin.

Oppgave H (13 vekttall)

24. (3) Beskriv kort to hovedmekanismer for nedbrytning av intracellulære proteiner.
25. (5) Beskriv trinnvis mekanismene som er involvert i transport av sure hydrolaser fra ribosomet til lysosomet.
26. (2) Gjør rede for struktur og funksjon til desmosomer.
27. (3) *Når konsentrasjonen av subenhetene som inngår i cytoskjelettsfilamenter kommer over en viss terskelverdi, kan de spontant danne filamenter.*
- Konsentrasjonen av aktin-monomerer i cellen ligger langt over terskelverdien. Forklar hvorfor det ikke dannes aktinfilamenter spontant.
 - Konsentrasjonen av tubulin-dimerer i cellen ligger langt under terskelverdien. Forklar hvordan får vi dannet mikrotubuli likevel.

Oppgave I (6 vekttall)

28. (3) *Endringer i membranfluiditet vil kunne påvirke funksjonen til membranproteiner.*
- Angi tre faktorer som ville kunne medføre en økning i membranfluiditet.
29. (3)

- a. Hva heter prosessen der en nevrotransmitter frigjøres fra en presynaptisk nerveterminal?
- b. Gi en oversikt over trinnene i denne prosessen, fra tidspunktet et aksjonspotensial når aksonterminalen, og til nevrotransmitteren havner i den synaptiske spalten. Bruk gjerne en tegning.

Oppgave J (3 vekttall)

30. (3)

- a. Forklar begrepet segmentering og gi et eksempel fra embryogenesen.
- b. Er segmentering en form for regionalisering? Begrunn svaret.

Kontinuasjonseksamen, modul 1, blokk 2 – høst 2024

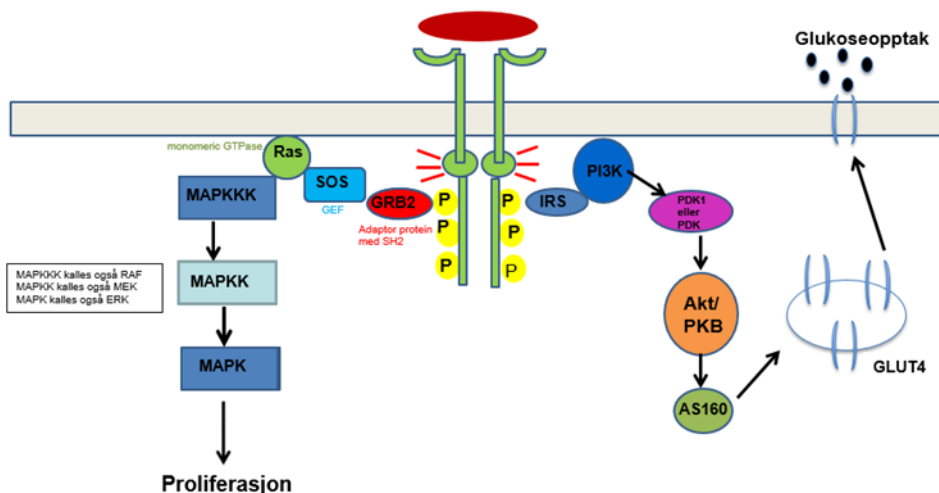
Fredag 15. november 2024 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 10 oppgaver (A-J) med underspørsmål.

SENSORVEILEDNING

Oppgave A (8 vekttall)

1. (3)
 - a. Insulin
 - b. Se under



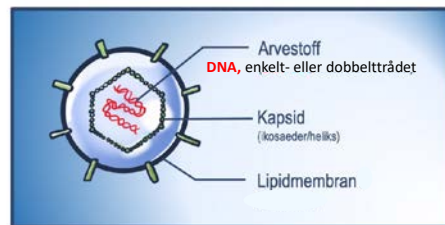
2. (3)
 - a. Negativ tilbakekobling («feedback») fungerer som en reguleringsmekanisme for flere prosesser i kroppen. I endokrinologien handler det om regulere produksjon og/eller utskillelse av hormoner fra endokrine kjertler i en reguleringsløyfe, slik at et hormon A som fremmer utskillelse av hormon B, samtidig blir hemmet av hormon B, eller hormon C eller D lenger ut i løyfen. Eks: A fremmer B, B fremmer C, C hemmer A. Dette sørger for at konsentrasjonen av essensielle hormoner holdes stabile.
 - b. Sløyfe b) og e) er eksempler på negativ feedback-sløyfer.
3. (2) En redoksreaksjon er en kjemisk reaksjon der oksidasjonstilstanden til reaktantene endres ved at elektroner overføres fra et molekyl til et annet. Slike reaksjoner består derfor av en reduksjonsreaksjon og en oksidasjonsreaksjon. Noe må reduseres for at noe skal kunne oksideres og omvendt. Disse reaksjonene kjennetegnes av:
 - Oksidasjon – økt oksidasjonstall/tap av elektroner

- I metabolske reaksjoner ofte tap av H-atomer eller tilførsel av O-atomer
- Reduksjon – redusert oksidasjonstall/tilførsel av elektroner
- I metabolske reaksjoner ofte ved tilførsel av H-atomer eller tap av O-atomer

Oppgave B (7 vekttall)

4. (2) I sin enkleste form består DNA-virus av virus-DNA og en proteinkappe som kalles kapsid. I tillegg kan noen DNA-virus også ha en ytre membran utenpå kapsidet. Denne membranen kan inneholde lipider, karbohydrater og proteiner.

Dersom studenter nevner at DNAet kan være dobbelt-trådet (dsDNA) eller enkelt-trådet (ssDNA), samt at DNA-tråden i virus kan være sirkulært eller lineært, er dette korrekt. Det er imidlertid ikke påkrevd for en fullgod besvarelse.



Oppbygning av DNA virus

5. (3) De fleste virus som kan gi kreft hos mennesker er av typen DNA-virus. Denne typen av kreftvirus bærer med seg virale onkogener. I humant papilloma-virus (HPV) kalles disse blant annet for E6 og E7.
- Etter at virusets DNA er kommet inn i vertscellen (her epitelceller i livmorhalsen), vil vertscellens maskineri transkribere og transludere disse genene til de virale proteinene E6 og E7.
 - E6-proteinet vil hindre at p53 stabiliseres/øker i mengde etter DNA-skade i vertscellen. Dermed vil ikke genene som normalt transkriberes av p53 nå bli uttrykt. Blant annet vil ikke Bax transkriberes. Bax vil da ikke danner porer i ytre mitokondriemembran, og cytochrom c slipper ikke ut av mitokondriene. Dermed blir ikke caspasene aktivert, og cellen dør ikke ved apoptose. I en HPV-infisert epitelcelle i livmorhalsen, vil altså denne cellen overleve til tross for DNA-skaden, noe som vil kunne bidra til økt sjanse for nye mutasjoner og dermed for utvikling av kreft.
 - Det virale onkogenet E7 vil, når det uttrykkes i vertscellen, kunne binde seg til pRB i 'gropen' som normalt binder transkripsjonsfaktoren E2F. Da vil ikke E2F lenger holdes tilbake av pRB, og E2F vil være fri til å transkribere S-fasegener, helt uavhengig av om cellen har motatt et vekstfaktor-signal. Resultatet er vekstfaktor-uavhengig passering av R-punktet i G1, økt/ukontrollert celledeling, økt sjanse for nye mutasjoner i epitelcellene i livmorhalsen, og dermed økt sjanse for kreft i form av cervix cancer.
 - Noen studenter vil også kunne nevne virus-genet/proteinet E5 som fører til ligand-uavhengig aktivering av EGFR. Dette vil være korrekt, men er ikke påkrevd.



6. (2) Tumor-promotere er kreftfremkallende stoffer/komponenter (karsinogener) som i motsetning til mutagener bidrar til kreftutvikling uten at de direkte fører til mutasjoner i cellen. Tumor-promotere vil imidlertid indirekte kunne føre til mutasjoner i en celle, ved for eksempel å øke celledelingen eller overlevelsen av celler. Dette vil statistisk sett øke sjansen for nye mutasjoner i cellen.

Eksempler er ikke påkrevd for en fullgod besvarelse, men korrekte eksempler på tumor-promotere er østrogen, testosteron, samt visse DNA-virus (for eksempel HPV). Østrogen og testosteron øker proliferasjon av epitelceller i henholdsvis brystvev og prostatavev, og kan dermed øke sjansen for at nye mutasjoner oppstår i disse vevene. Som beskrevet i oppgave 5, vil DNA-tumovirus indirekte kunne øke sjansen for at nye mutasjoner oppstår i infiserte celler.

Oppgave C (20 vekttall)

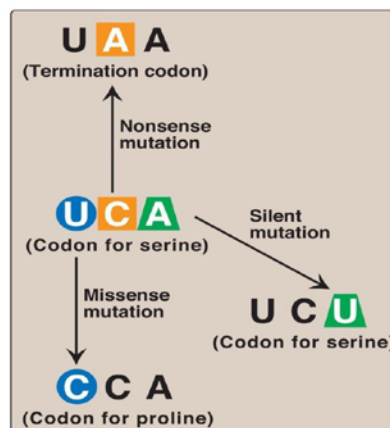
7. (5)
- a. Den biologiske funksjonen til enzymene er:
- DNA-helikase katalyserer åpning av den doble DNA-tråden ved startstedet for replikasjonen slik at det lages en replikasjongaffel.
 - DNA-topoisomerase kveiler opp/tvinner opp dobbeltrådet DNA ved å lage enkelttråd eller dobbeltråd kutt i DNA for å minske mekanisk stress ved superkveilet («supercoiled») DNA under for eksempel DNA-replikasjon eller transkripsjon.
 - DNA-ligase skjører/limer sammen DNA fragmenter ved å danne fosfodiester binding mellom to DNA tråder.
 - DNA-telomerase er et enzym som er med på å replikere enden av linære kromosomer ved å legge til korte enkle repeterte sekvenser (forventes ikke at studenten kan: TTTAGGG) til 3'-enden under DNA-replikasjonen, slik at DNA-polymerasene kan katalysere motsatt DNA-tråd i 5' til 3' retning. På denne måten kan telomerasen hjelpe til å opprettholde lengden på e på enden av kromosomene. Telomerasen er en form for revers transkriptase. Den har med seg en RNA-tråd som den benytter til å feste seg til 3'-enden av DNA- tråden, samt som templat for å forlenge 3'-enden.
 - DNA-polymerase er et enzym som kan bare hekte på baser i 3'-enden av tråden og starter ved en RNA primer. DNA-polymerasen lager en ny DNA-tråd som er komplementær til den gamle DNA tråden. Dette skjer i 5' til 3'-retning. På ledetråden ("leading strand") skjer dette kontinuerlig. På laggetråden ("lagging strand") replikeres DNA tråden i mindre fragment (Okazaki fragment) som alle har en egen RNA primer.
- b. Prosessen hvor alle fem enzymene er aktive er i DNA-replikasjon.
8. (3)
- a. Monocistronisk mRNA koder for et protein og finnes vanligvis i eukaryote celler. Polycistroniske mRNA koder for flere proteiner samtidig og finnes i prokaryote celler.
- b. Prokaryote celler har en RNA-polymerase som lager mRNA, tRNA og rRNA. En sigma faktor er et protein som er del av RNA-polymerase komplekset og gjenkjenner

DNA sekvens mellom -35 og -10 basepar i promoteren. Sigma faktor er viktig for initiering av transkripsjon og forteller RNA-polymerasen hvilke gener som skal transkribes. Det finnes flere forskjellige sigma faktor proteiner som gjenkjenner husholdningsgener, gener for stress, varme, bevegelse/kjemotaksis eller nitrogenregulering. Sigma faktoren faller av når RNA syntesen begynner.

- c. Når den prokaryote RNA-polymerasen møter et termineringssignal vil den stoppe opp (pause) og spontant falle av RNA-et. Termineringssignalet er selv komplementære sekvenser i mRNA som danner en hårnål-struktur ("hairpin" struktur) i RNA-et. Aktive transkripsjonsterminering er avhengig av en rho-faktor. Dette er et protein som binder ustrukturert region til RNA og beveger seg mot 3'-ende ved å følge etter RNA-polymerasen. RNA-polymerasen vil stoppe opp når den møter et termineringssignal og da vil rho-faktor nå den igjen. Rho-faktoren har ATP avhengig helikase aktivitet som separerer RNA-DNA hybrid og dermed terminerer RNA-polymerasens transkripsjon.
9. (5) De viktigste kjennetegnene ved den genetiske koden er:
- a. Den genetiske koden kalles universell siden den i hovedsak samme koden brukes i pro- og eukaryote celler.
 - b. Den genetiske koden leses i 5'- 3'-retningen. Koden leses i en fast «leseramme» som defineres av det første startkodonet.
 - c. Aminosyresekvensen er kodet av tripletter av nukleotider - «kodoner». Antikodoner finnes i tRNA. Antikodonene kan gjenkjenne og binde seg til kodonene i mRNA, og på den måten koble den genetiske koden til aminosyresekvensen.
 - d. Start- og stoppkodonene definerer begynnelsen og slutten på en «åpen leseramme».
10. (3)
- a. En «nonsense»-mutasjon forårsaker et stopp-kodon
- En «missense»-mutasjon resulterer i at tripletten koder for en annen aminosyre
- En «silent»-mutasjon resulterer i at tripletten koder for samme aminosyre
- En «frameshift»-mutasjon er forårsaket av innsetting eller sletting av et antall baser som ikke er delelig med 3. Dette fører til at leserammen forskyves.

Figure 32.3

Possible effects of changing a single nucleotide base in the coding region of a messenger RNA. A = adenine; C = cytosine; U = uracil.





- b. En «missense»-mutasjon endrer ofte bare én enkelt aminosyre, noe som ikke nødvendigvis fører til store endringer i proteinet. «Silent»-mutasjoner er bare endringer i DNA, men fører vanligvis ikke til et endret protein (kan gi feilspleising)

En «frameshift»-mutasjon endrer hele sekvensen til proteinet etter rammeskiftet og fører ofte til degradering av transkriptet (nonsense mediated RNA decay, NMD), eller den kan føre til at proteinet blir for kort.

11. (2)

- Den endrede aminosyren er i posisjon 12
- Aminosyren i KRAS er glycin (G, Gly)
- Aminosyren i den endrede KRAS er asparaginsyre (Asp / D)
- Det er en missense-mutasjon

12. (2)

$$20 \mu\text{g/ml} = 20 \cdot 10^{-6} \text{ g/ml} = 20 \cdot 10^{-3} \text{ g/l.}$$

Molaritet (M) er definert som mol løst stoff/volum av løsningen. Molaritet (mol/liter) = konsentrasjonen (g/l)/molekylvekten (g/mol). Når vi vet at 1 mol av proteinet veier 20 000 g, må vi altså dele g/l med molekylvekten for å få svaret i mol/l:

$$M \text{ (mol/l)} = \frac{20 \cdot 10^{-3} \text{ g/l}}{20\,000 \text{ g/mol}} = 1 \cdot 10^{-6} \text{ mol/l} = 1 \mu\text{M}$$

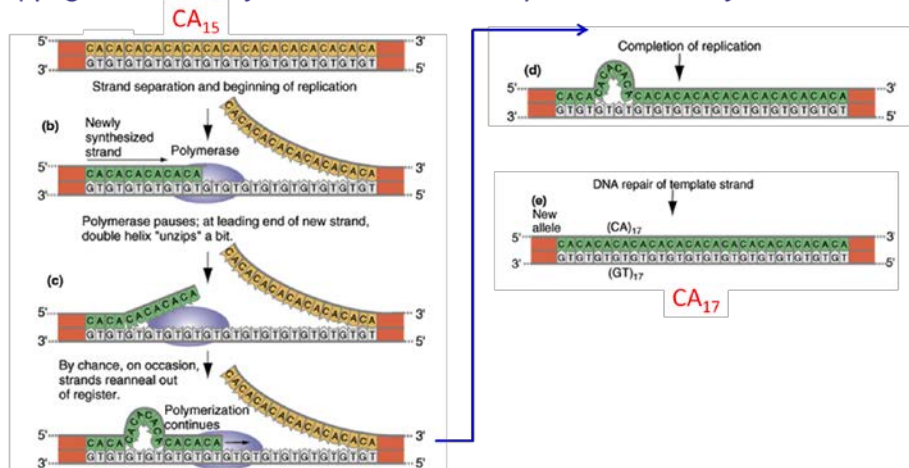
Oppgave D (12 vekttall)

13. (6)

- a. Siden alle de affiserte har en affisert forelder i denne familien, ser sykdommen ut til å ha 100% penetrans.
- b. Variabel ekspressivitet.
- c. Dynamisk ustabile mutasjoner refererer til en type mutasjoner som oppstår innenfor repeterte DNA-sekvenser (ofte trinukleotidrepetisjoner). En del sykdommer skyldes at antallet repetisjoner i trinukleotidrepetisjonen er økt utover normal lengde. Ved flere av disse sykdommene ser man at økt antall trinukleotidrepetisjoner fra generasjon til generasjon fører til økt alvorlighetsgrad av sykdommen.

Studentene har lært om en mekanisme som kan forklare hvordan slike mutasjoner er dynamisk ustabile. Denne kalles «slippage» hvor den repeterte sekvensen øker sjansen for at det dannes en løkke (loop) på en av DNA-trådene under DNA-replikasjonen (se figuren nedenfor). (En annen mekanisme, «unequal crossing over»/ulik overkrysning, er ikke undervist i denne sammenhengen, så det forventes ikke at studentene kjenner denne).

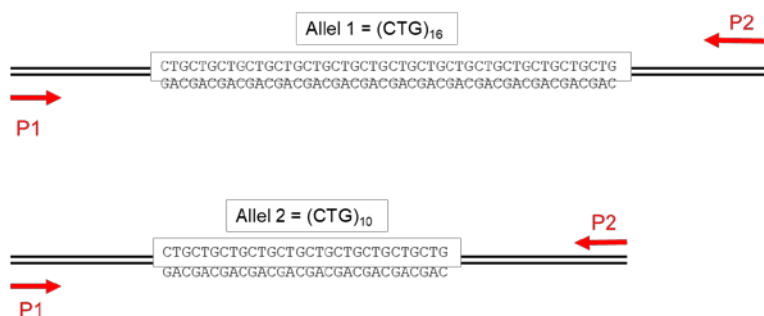
«Slippage»- én mutasjonsmekanisme ved dynamiske mutasjoner:



- d. For å påvise mutasjonen i en trinukleotidrepetisjon vil man kunne designe et primerpar som binder til hver sin komplementære DNA-tråd, på hver sin side og for eksempel 50-100 bp fra den repeterte sekvensen (se tegningen nedenfor). En PCR-reaksjon med DNA fra individet som skal undersøkes som templat, vil resultere i et DNA-fragment fra hvert av individets to alleler. Hvis individet har et allel med en forlenget sekvensrepetisjon vil dette kunne påvises som et PCR-fragment med økt størrelse. (PCR-fragmentene fra individet kan for eksempel separeres etter størrelse ved gelelektroforese.)

Deteksjon av lengden på en CTG_n-repetisjon

Bruker primer-paret **P1** og **P2** til å amplifisere et spesifikt fragment fra en DNA prøve fra individet



PCR-reaksjonen vil resultere i et lengre PCR-fragment fra allel 1 enn fra allel 2 (fragmentlengden kan for eksempel påvises ved gelelektroforese)

14. (3)

- a. Sannsynligheten er 30% siden konkordansraten forteller oss hvor stor andel av de monozygote tvillingssøskenene til personer med multippel sklerose også får sykdommen.



- b. Det at konkordansraten for monozygote tvillinger er betydelig lavere enn 100% peker på at det er miljøfaktorer som også er involvert. Det at konkordansraten er betydelig høyere for monozygote (deler 100% av genomet) enn dizygote (deler ca 50% av genomet) tvillinger forteller oss at arv også spiller en rolle.
- c. Konkordansratene avviker fra de vi ser ved monogen arvegang, dvs 100% for monozygote og 50% for dizygote ved dominant arv og 100% for monozygote og 25% for dizygote ved recessive arvegang. Disse avvikene er så store at de sannsynligvis ikke kan forklares av avvik fra Mendelsk arvegang, som redusert penetrans. Den mest sannsynlige arvegangen er derfor en multifaktoriell arvegang.
15. (3)
- a. Mosaikk trisomi av kromosom 16 betyr at en andel av cellene i kroppen til pasienten har en ekstra kopi av dette kromosomet (trisomi 16), mens andre celler i kroppen har normal karyotype dvs med to kopier av kromosom 16.
- b. Studentene forventes å nevne en av de to følgende forklaringene: i) En slik mosaikktilstand kan oppstå ved at det skjer en feilsegregering (non-disjunction) i en tidlig mitotisk deling resulterer i celler med trisomi 16, og at både celler med normal karyotype og med trisomi 16 senere kan påvises i det fødte individet. ii) Alternativt kan mosaikk være et resultat av feilsegregering (non-disjunction) i en meiotisk deling slik at zygoten har tre kopier av kromosom 16, etterfulgt av en feilsegregering i en tidlig mitotisk deling i fosteret (trisomi redning).

Oppgave E (4 vekttall)

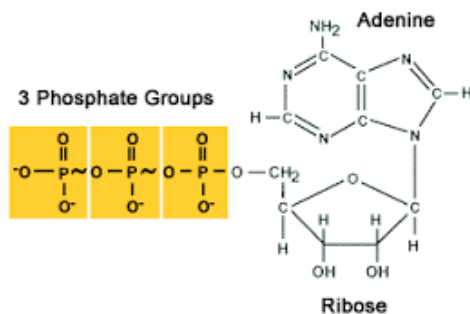
16. (4)
- a. Turnovertallet = $V_{\max} / \text{Enzymkonsentrasjon}$
derfor er Enzymkonsentrasjon = $V_{\max} / \text{Turnovertallet}$
 $[E] = 200 \mu\text{M min}^{-1} / 600 \text{ s}^{-1} \cdot 60 \text{ s} \cdot \text{min}^{-1} = 200 \mu\text{M min}^{-1} / 36000 \text{ min}^{-1} = 0,0055 \mu\text{M}.$
- b. Alle disse mulighetene er riktige.
- Varme: Ved å varme opp proteinløsningen øker den kinetiske energien i alle proteinets atomer, og de begynner å vibrere mer og mer. Dette bryter ned de svake interaksjonene i proteinet og forårsaker denaturering.
 - pH: Ved å endre pH-verdien i proteinløsningen endres ladningen på de frie amino- og karboksylgruppene, og dette endrer mønsteret av ioniske interaksjoner og fører til denaturering av proteinet.
 - Saltkonsentrasjon: Ved å øke saltkonsentrasjonen i proteinløsningen øker konsentrasjonen av frie Na^+ - og Cl^- ioner (hvis NaCl brukes). Disse ionene samler seg rundt motsatt ladede sidekjeder i proteinet og nøytraliserer dem. Dette forstyrrer de ioniske interaksjonene i proteinet. Hydrogenbindingene forstyrres også, noe som fører til denaturering.
 - Organiske løsemidler kan også denaturere enzymer ved å endre hydrofobe interaksjoner og endre proteinkonformasjonen.

- Mekanisk rystelser vil øke energien i proteinmolekylene og tvinge dem til å bevege seg bort fra hverandre og endre svake interaksjoner, noe som kan føre til denaturering.
- Stråling vil føre til endringer i de kjemiske bindingene i proteinene og endre deres sammensetning, noe som kan endre de svake interaksjonene og føre til denaturering.
- c. Når en fosfatgruppe legges til enten serin-, treonin- eller tyrosin-sidekjedene i proteinet, introduseres negativ ladning på det aktuelle stedet. Dette kan tvinge frem en omorganisering av de svake interaksjonene i proteinet som fører til en endring i proteinets konformasjon og dermed til aktivering eller inaktivering.

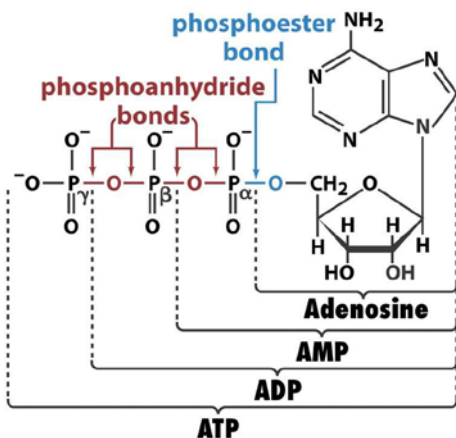
Oppgave F (16 vekttall)

17. (4)

- a. Struktur: Monosakkaridet ribose (aldopentose), nitrogenbasen adenin (purin) koblet på ribosen, og tre fosfatgrupper koblet på ribosen.

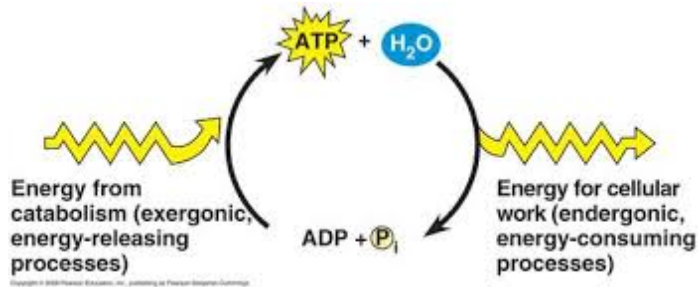


- b. Den frie energien i ATP er lagret i to energirike fosfoanhydrid bindinger.



En del av Gibbs fri-energien frigjort i eksergoniske reaksjoner blir brukt til å fosforylere ADP til ATP, noe som fører til dannelse av en energirik fosfoanhydrid

binding. Ved behov, blir den frie energien lagret i ATP molekylet brukt for å kunne kjøre termodynamiske ugunstige (endergoniske) reaksjoner ved å koble disse reaksjonene med ATP-hydrolyse til ADP.



c. ATP brukes som energikilde for:

- anabolske reaksjoner,
- membrantransport,
- generering av varme,
- bevegelse (muskel kontraksjon og vesikkel transport),
- fosforylering av proteiner (regulering av proteinenes struktur og funksjon).

18. (3)

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

Entropi: ΔS , endring i graden av uorden.

Gibbs fri energi (også kalt Gibbs energi eller fri entalpi): $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$: endring i energi som kan utføre arbeid («kjemisk potensiale»).

b. $T = 27 + 273 = 300\text{K}$

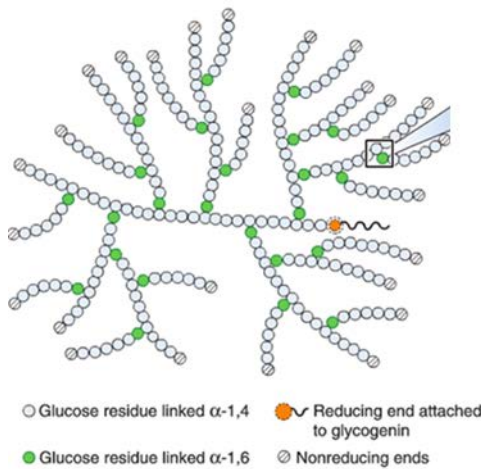
$$\Delta S = 1200 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1} = 1,2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = 460 - 300(1,2) = 460 - 360 = 100 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Siden $\Delta G > 0$ er reaksjonen endergonisk (ikke spontan) ved 27°C .

19. (5)

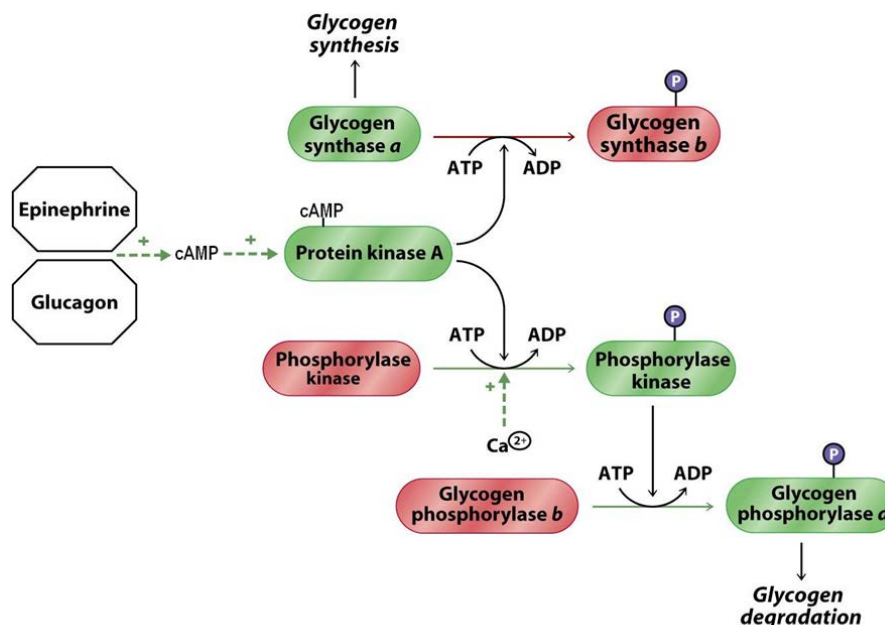
a. Glykogen kan beskrives som en forgrenet glukose homopolymer. Lineære kjeder bygges ved hjelp av α -1,4-glykosidiske bindinger, forgreninger dannes ved hjelp av α -1,6-glykosidiske bindinger. Resultatet blir en buskformet struktur med en enkelt reduserende ende og mange ikke-reduserende ender som danner endepunktene i de lineære kjedene i buskstrukturen.



- b. Leverglykogen: Etter et måltid blir glukose fra blod anvendt i glykogensyntesen – medvirker til at blodglukose konsentrasjonen faller. Under faste/sult blir det glykogenolyse. Leveren eksporterer glukose og medvirker til at blodglukose konsentrasjonen opprettholdes.

Muskelglykogen: Glykogensyntese når dietær glukose er tilgjengelig – musklens glykogenlagre bygges opp. Forbruk av skjelettmuskel glykogen er bare knyttet til fysisk aktivitet. Glukose fra glykogenolysen anvendes bare for musklens energimetabolisme. Arbeidende muskel eksporterer laktat, alanin, glutamin som kan brukes i leverens glukoneogenese -slik kan glukose fra muskelglykogen indirekte gi blodglukose.

- c. I reguleringen av glykogenmetabolismen anvendes kaskademekanismen:



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



- a. Riktig. Produkthemming av sitratsyntase vil medføre hemmet sitronsyresyklusaktivitet. Det blir mindre sitrat tilgjengelig, følgelig dannes det færre påfølgende intermediærer og sitronsyresyklusaktiviteten vil avta.
- b. Feil. Laktatdehydrogenase er ikke et enzym i sitronsyresyklusen. Dessuten har [ADP] ingen direkte innflytelse på aktiviteten til laktatdehydrogenase (i motsetning til NADH/NAD⁺-forholdet).
- c. Riktig. Isositratdehydrogenase er gjenstand for allosterisk regulering. Høy [ADP] indikerer underskudd av energi / høyt forbruk av energi. Et slikt signal ville fremme aktiviteten til isositratdehydrogenase.
- d. Riktig. Økning i O₂-forbruket medfører akselerert reoksidasjon av NADH H⁺, og dermed vil NADH/NAD⁺-forholdet synke. Sitronsyresyklusreaksjoner som bruker NAD⁺ vil dermed stimuleres fordi [NAD⁺] økes samtidig som [NADH] har falt. Hemmende effekter av NADH på disse reaksjonene vil forsvinne. Flyten gjennom sitronsyresyklus blir følgelig stimulert.

Oppgave G (11 vekttall)

21. (4)

- a. A: mikrovilli, B: mitokondrie
- b. C: apikal membran, D: basolateral membran
- c. E: «tight junction» (okkluderende celleforbindelse), F: desmosom
- d. Bildet er fra tynntarm, men lignende epitel finnes også i proximale tubuli i nyre, så det burde også godkjennes.

22. (3)

- a. Disse er utsnitt fra hjertet. Det viser typisk hjertemuskelceller på bildet til venstre, med tverrstriking, forgrening av cellene, og cellene viser én cellekjerne som er relativt sentralstilt i cellen. I bilde til høyre ser man også purkinjefibre som kun finnes i hjertet.
- b. A: hjertemuskelcelle (kuttet på langs), B: fibroblast, C: hjertemuskelcelle (kuttet på tvers), D: purkinjefiber-celle, E: endotelcelle (plateepitel godkjennes også)

23. (4)

- a. De to vekstformene heter interstitiell vekst og apposisjonell vekst. Interstitiell vekst skjer inni brusk. Siden kondrocytter er innkapslet i brusk kan de ikke lett bevege seg rundt i vevet. Når en kondrocytt deler seg vil begge dattercellene ligge opp i samme lakune. Ved at begge produserer matriks, vil de etter hvert skilles fra hverandre av den nye matriksen de skiller ut, men dette skjer nokså sakte.

Apposisjonell vekst skjer fra bruskoverflaten. Fibroblaster/mesenkymale stamceller innerst i perikondriet (bruskhinnen) utvikler seg til kondroblaster og går over fra produksjon av type I kollagen (typisk for bindevev) til type II kollagen (typisk for brusk). De setter i gang med stor produksjon av bruskmatriks, og vil etter hvert selv bli innkapslet i matriksen (og kalles da for kondrocytter).



- b. Interstitiell vekst kjennetegnes av at dattercellene i flere generasjoner vil ligge i såkalte isogene grupper – grupper av nærliggende celler som kan gjenkjennes fordi de ligger opp i samme territorial (likefarget) matriks.

Apposisjonell vekst kan kjennetegnes i H+E fargede snitt som et lyst område mellom den rosafargede bruskhinnen og det lillafargede modne bruskvevet. Kondroblaster produserer en mer umoden bruskmatriks med lavere mengde av de store proteoglykan-aggregater som er typisk for moden brusk; det er disse proteoglykan-aggregater som farges lilla i den modne matriksen, og mangel av disse medfører lysere farging.

Oppgave H (13 vekttall)

24. (3) To hovedmekanismer for nedbrytning av intracellulære proteiner er
- Nedbryting i proteasomet. Proteinet merkes med ubiquitin som merkelapp for proteasomal nedbrytning. Proteinet «tres inn» i proteasomet og brytes ned av proteasene på innsiden av proteasomet. Dette er typisk for kortlevde proteiner.
 - Nedbrytning gjennom autofagi. En dobbelt-membran vesikkel (autofagosom) dannes rundt en bit cytoplasma. Når autofagosomet fusjonerer med et lysosom vil proteiner og annet innhold bli brutt ned av sure hydrolaser i lysosomet.
25. (5) Mekanismene som er involvert i transport av sure hydrolaser fra ribosomet til lysosomet:
- Translasjon og signalsekvens: Syntesen av en sur hydrolase starter på frie ribosomer i cytoplasma. Proteiner som har sin funksjon i lysosomet må først inn i ER og inneholder derfor en signalsekvens som gjenkjennes av en signalgjenkjenningspartikkel (SRP). SRP stopper translasjonen midlertidig og leder ribosomet til det ru endoplasmatiske retikulum (ER), hvor det festes til en SRP-reseptor.
 - Folding, kløyving av signalsekvens og posttranslasjonelle modifikasjoner i ru ER: Når ribosomet er festet til ru ER, fortsetter translasjonen, og den sure hydrolasen transporteres inn i ER-lumen. Her blir signalsekvensen kløyd av med hjelp av signalpeptidase, og den sure hydrolasen foldes til sin riktige tredimensjonale struktur. Det gjør at en signalflekk (signal patch) som sier at dette proteinet skal til lysosomet blir dannet. Den sure hydrolasen gjennomgår posttranslasjonelle modifikasjoner som N-glykolysering.
 - Transport til Golgi-apparatet og posttranslasjonelle modifikasjoner der: Proteinet pakkes i transportvesikler og fraktes til Golgi-apparatet. Her gjenkjennes signalflekken (signal patch) av et enzym som gjør at den sure hydrolasen får den post-translasjonelle modifikasjonen mannose-6-fosfat. Dette er et signal som gjenkjennes av mannose-6-fosfat reseptor.
 - Sortering og transport til endosomer og videre til lysosomer: I trans-Golgi nettverk dannes det klatrinkledde vesikler fra membranen der mannose-6-fosfat reseptor sitter. Dermed vil den sure hydrolasen som er bundet til mannose-6-fosfat reseptor pakkes inne i disse vesiklene, som deretter transporteres langs cytoskjelettet til endosomer. I det surere miljøet i endosomene vil mannose-6-fosfat frigjøres fra

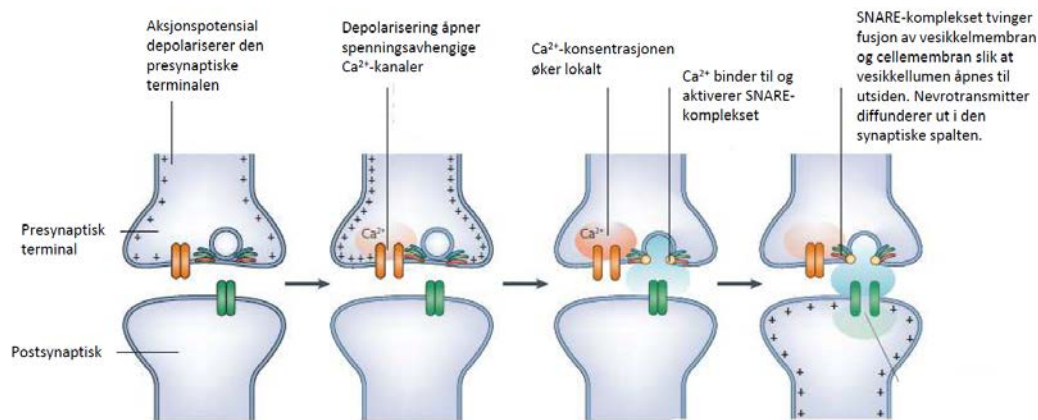


mannose-6-fosfat reseptor og den sure hydrolasen vil følge endocytisk vei videre til ankomst i lysosomet. I lysosomet er det surt nok til at den sure hydrolasen blir aktiv.

26. (2) Studentene bør forklare at desmosomer er celle-celle forankringspunkter (macula adherens) som holder celler sammen. Desmosomer bruker intermediaære filamenter som keratin som cytoskjelettankre og cadherin som en transmembran forbindelse. Desmosomer gir sterk adhesjon mellom celler og fungerer som punktvis «lim» slik at vevet holdes sammen. Dette gir sterk adhesjon mellom naboceller, noe som gjør det mulig for vevet å tåle strekk uten å miste sin form. Kandidaten bør nevne at desmosomer finnes i vev som utsettes for mekanisk stress, som hjertemuskelvev, hud, blærevev, gastrointestinal slimhinne og epitelvev.
27. (3)
- a. Det finnes aktin-bindende proteiner i cellen som kan binde til aktin-monomerer (navnene er ikke viktige, men thymosin og profilin er to som er nevnt i undervisningen). Det gjør at konsentrasjonen av «frie» monomerer vil være under terskelverdien.
 - b. Det finnes såkalte nukleeringsproteiner som muliggjør filamentdannelse selv når konsentrasjon av tubulin-dimerer ligger under terskelverdien. (For mikrotubuli er det gamma-tubulin som fungerer som nukleeringsproteinet. Gamma-tubulin settes sammen i en ringkompleks som bestemmer hvor mange protofilamenter inngår i en mikrotubulus (13 for en enkel mikrotubulus)).

Oppgave I (6 vekttall)

28. (3) En økning i membranfluiditet vil skje ved: 1) økt temperatur, 2) flere dobbeltbindinger og derved flere «knekk» i fettsyrehalene, 3) økt kolesterolinnhold.
29. (3)
- a. Regulert eksocytose (Ca^{2+} -avhengig).
 - b. Aksjonspotensialet når terminalen og depolariserer membranen der (se illustrasjonen nedenfor) → åpning av spenningsavhengige Ca^{2+} -kanaler → lokal økning av Ca^{2+} -konsentrasjonen ved synaptiske vesikler → aktivering av SNARE-komplekset → sammensmelting av vesikkelmembraner med cellemembranen → diffusjon av neurotransmitter fra innsiden av vesikler ut i den synaptiske spalten.



Oppgave J (3 vekttall)

30. (3)

- Segmentering innebærer at et område med ellers like celler danner regelmessige celleansamlinger av omtrent samme størrelse, i en rekke langs lengdeaksen. De mest iøynefallende segmentale strukturer i embryoet er somittene.
- Segmentering er ikke uten videre en form for regionalisering. Segmentering kan gi regionalisering dersom ulike segmenter får forskjellige utviklingspotensial, dvs utvikler seg ulikt. Som regel vil dette innebærer at de uttrykker forskjellige sett med gener, noe som kjennetegner regionalisering generelt (at ulike regioner innenfor en populasjon av ellers like celler uttrykker forskjellige gener). Men segmentering kan også skje uten regionalisering.

Signatur leder av eksamenskommisjon