

Ordinær eksamen, modul 1, blokk 2 – vår 2025

Torsdag 3. april 2025 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 nøyе på Scantronarket. I tillegg til å markere tydelig hvilken oppgave du besvarer, skal alle ark inneholde kandidatnummer, emnekode og antall sider.

Tillatte hjelpemidler:

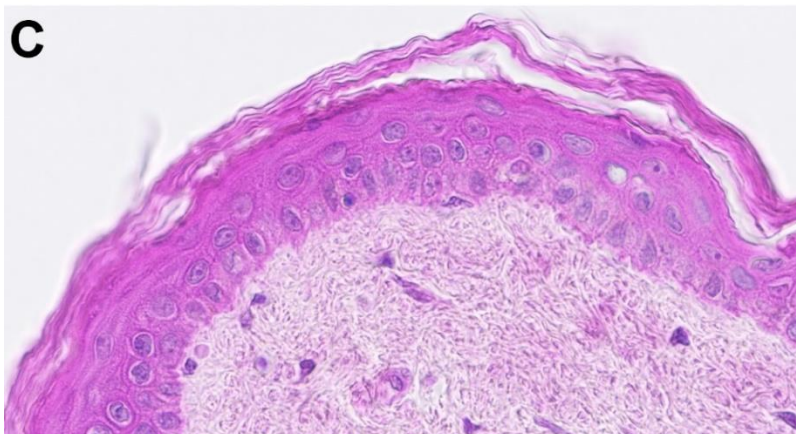
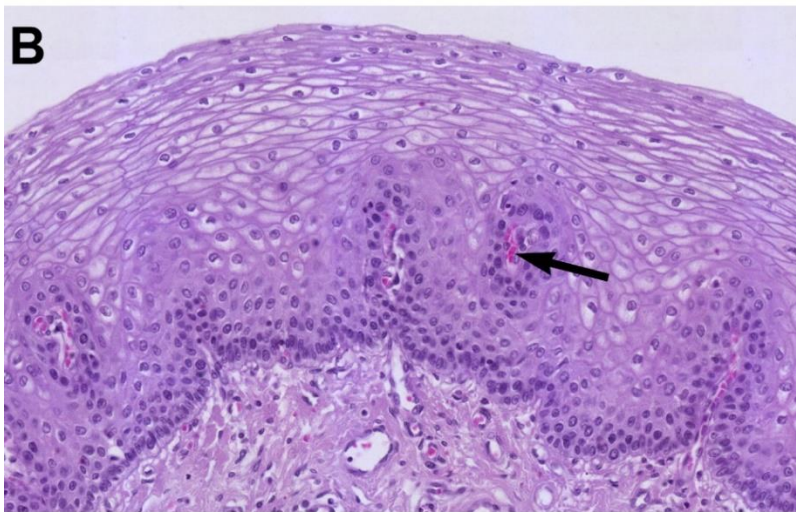
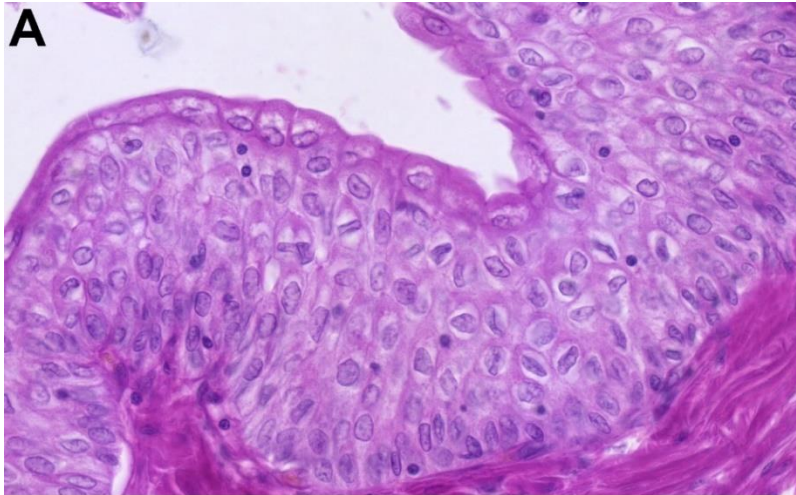
Kalkulator av typen Citizen SR-270X eller Casio HL-820VA eller Texas TI-106 (m/solcelle) eller Casio FX-82EX.

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

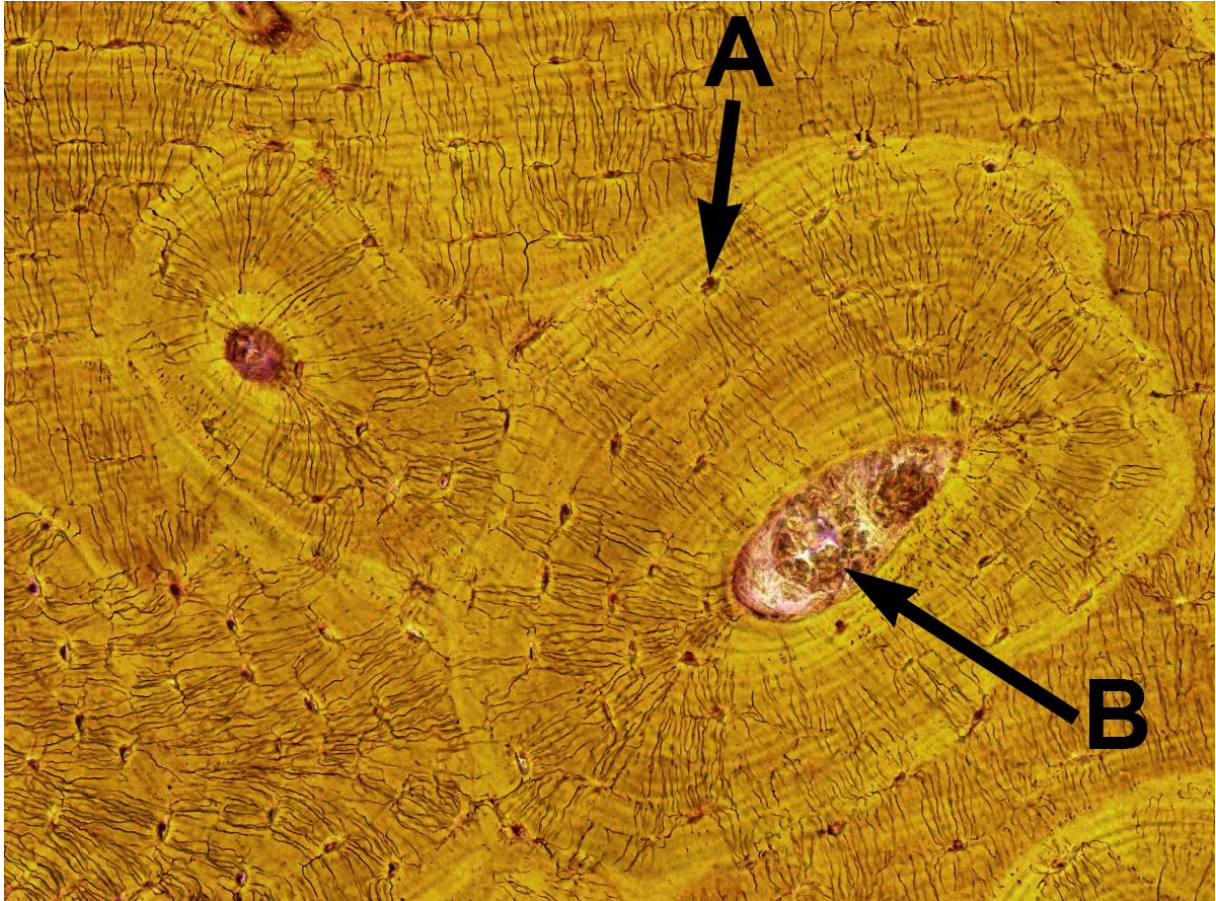
Ta kontakt med eksamensvakten om du trenger assistanse eller opplever tekniske problemer.

Oppgave A 10 vekttall)

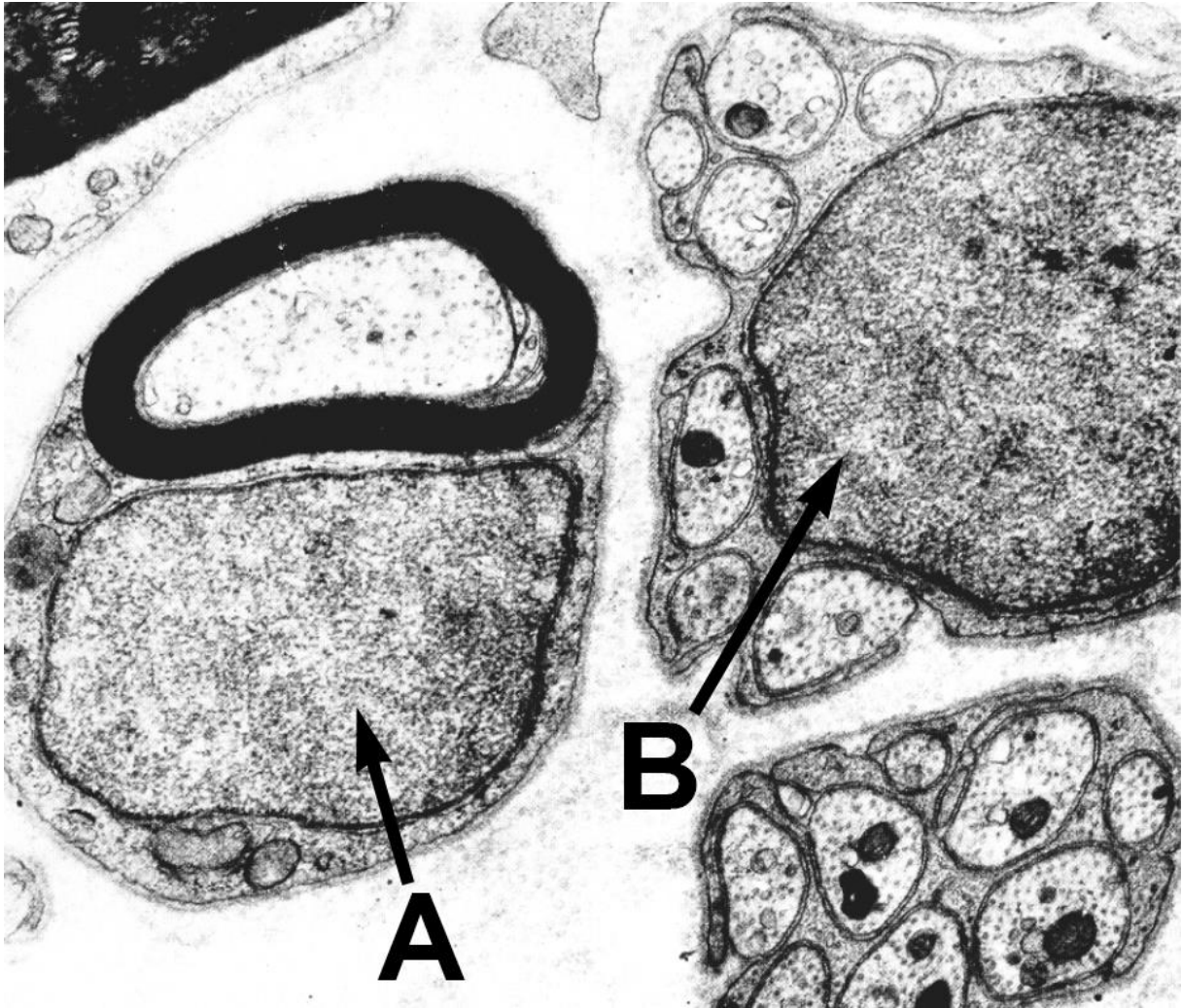
1. (3) Bildene nedenfor viser utsnitt fra tre ulike epitelvev farget med hematoksylin og eosin.
 - a. Hvilken type epitel vises i henholdsvis A, B og C? Begrunn svaret.
 - b. Pilen i B peker på røde blodceller. Epitelvev inneholder ikke blodårer. Forklar hvorfor vi finner røde blodceller der pilen peker.



2. (4) Bildet nedenfor viser et utsnitt fra kompakt benvev farget med Schmorl-farging, med to store ovale strukturer som gir det strukturelle grunnlaget for kompakt benvev.
- a. Hva heter disse strukturene?
 - b. Forklar hvordan disse strukturene dannes.
 - c. Pil A peker på en osteocyt. Forklar hvordan den får næringsstoffer fra kapillæret (pil B).



3. (3) Bildet nedenfor viser et elektronmikroskopisk utsnitt. Pilene A og B peker på cellekjernene til to celler som ser ulike ut, men som egentlig er av samme celletype.
- Hva heter denne celletypen?
 - Forklar hvorfor de to cellene ser forskjellige ut.



Oppgave B (9 vekttall)

4. (3)
 - a. Beskriv rollen til pRB (retinoblastom-proteinet) i kontrollpunktet (R-punktet) i G1.
 - b. Hvilken type stimuli kreves normalt for at en celle skal passere R-punktet i G1? Forklar kort mekanismene.
5. (3) Forklar hvordan et medikament som hemmer BCL2 virker i behandling av kreft.
6. (3) *Et medikament med molekylvekt 500 g/mol er løst i saltvann og foreligger i en konsentrasjon på 50 mM. Pasienten skal ha 50 mg av medikamentet.*
 - a. Hvor mange ml av medikament-løsningen tilsvarer 50 mg?
 - b. Hvor mange μmol av medikamentet tilsvarer 50 mg?

Oppgave C (7 vekttall)

7. (3) *Fosforylering av proteiner er viktig blant annet i celledifferensiering.*
 - a. Hvilke aminosyrer i et protein kan vanligvis bli fosforylert?
 - b. Hva heter gruppene av enzymer som setter på eller fjerner fosfatgrupper?
 - c. Hva skjer med aktiviteten til et enzym som blir fosforylert?
8. (3) Beskriv funksjonen til hver av de tre domeneene i kjernereseptorene som er nødvendige for at et gitt næringsstoff skal kunne regulere genekspressjon. Bruk gjerne PPAR som et eksempel.
9. (1) Nevn et eksempel på et hormon som skilles ut i hypofysens forlapp og et hormon som skilles ut i hypofysens baklapp.

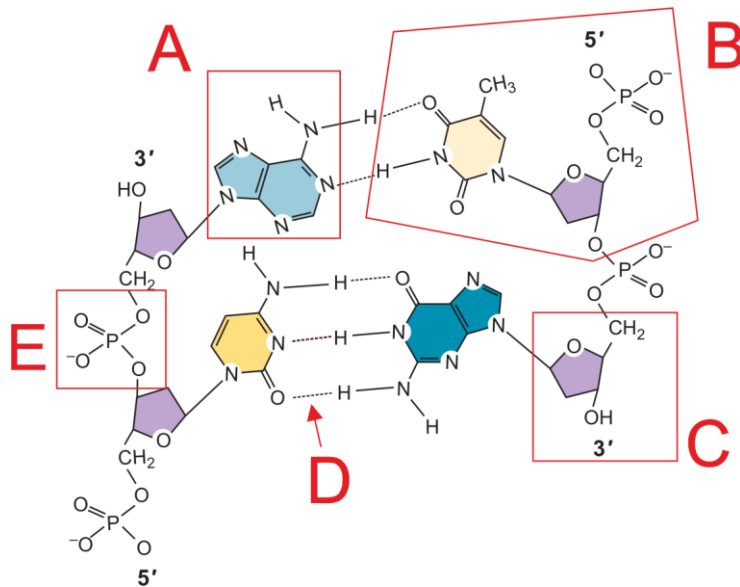
Oppgave D (13 vekttall)

10. (2) *Du skal produsere et PCR-produkt med lengde 300 basepar fra sekvensen angitt i rødt nedenfor.*

```
5'-AAATTGTGAGTTTGATCATGGCTCAGATTGAACGTAGTCTGAACGGTACAGGAAGAAGCTTGCTTCTTTGCTG-3'
|||||240 basepar|||||
3'-TTTAACACTCAAACTAGTACCGAGTCTAACTTGCATCAGCTTGCCATGTCCTTCTTCGAACGAAGAAACGAC-5'
```

Beskriv (i 5'- og 3'-retning) de 5 første nukleotidene i PCR-primerne du vil benytte.

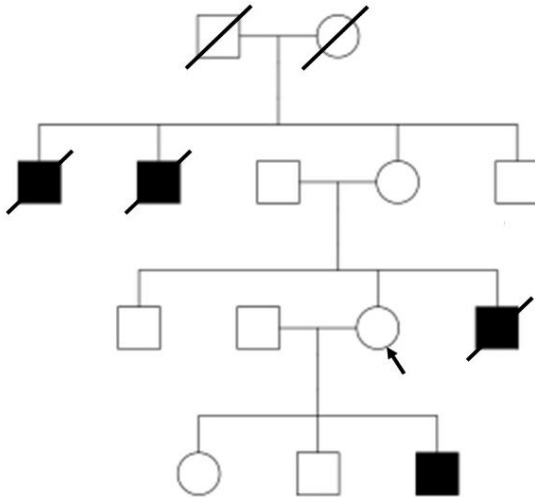
11. (4) Figuren nedenfor viser baseparingen i DNA. Navngi og beskriv kort elementene A-C og bindingene vist i D-E.



12. (3)
- Beskriv kort funksjonen til topoisomeraser under DNA-replikasjon.
 - Forklar hvorfor topoisomerase-hemmere kan brukes som legemidler i kreftbehandling eller som antibiotika.
13. (2) *Mutasjoner i nukleotidsekvensen til et gen kan ha alvorlige konsekvenser for proteinfunksjonen.*
- Beskriv de tre hovedklassene av enkeltbasemutasjoner i en åpen leseramme og hvilke endringer de medfører i det kodede proteinet.
14. (2)
- Forklar kort hva som kjennetegner keto-enolautomeri.
 - Forklar kort hvordan keto-enolautomeri kan påvirke DNA.

Oppgave E (13 vekttall)

15. (4) En kvinne forteller at hun for 2 år siden fikk en sønn med en alvorlig muskelsykdom. Broren hennes døde for to år siden, 18 år gammel, pga samme muskelsykdom. To onkler som også hadde tilsvarende sykdom, døde henholdsvis 14 og 19 år gamle. Kvinnen er markert med en pil i slektstreet nedenfor.



- a. Hvilken arvegang er mest sannsynlig for muskelsykdommen i denne familien? Begrunn svaret.
- b. Kvinnen forteller at hun selv opplever at hun er svakere i muskulaturen enn hva som er normalt. Det er imidlertid langt mindre uttalt enn hos de affiserte slektningene.
- Hva er den mest sannsynlige forklaringen på at kvinnen har lette symptomer på muskelsykdom?
- c. Genetisk testing blir gjennomført i genet DMD. Mutasjoner i dette genet er kjent å gi muskelsykdom. Sekvenseringsresultatene av DNA fra kvinnen og hennes muskelsyke sønn viser de følgende variantene:

Variant	Plassering	Molekylær konsekvens	Allel	Allel-frekvens
rs142520583	3'UTR	Ukjent	C	0,018
rs1556256329	1 bp inn i intron	Ødelegger spleisesete	T	0,0000002
rs1800280	Ekson	«Missense»	C	0,10
rs1801188	Ekson	«Silent»	G	0,176

Hvilken/hvilke variant(er) er det som mest sannsynlig kan forklare muskelsykdommen i familien. Begrunn svaret.

16. (3) Visse letale alleler i genet *HEXA* medfører at enzymet hexosaminidase type A ikke produseres. Individuer som er homozygote for disse allelene utvikler Tay-Sachs sykdom.

- Forklar hva det betyr at et allel er letalt.
- Vil disse letale *HEXA*-allelene være i Hardy-Weinberg-likevekt i en stor befolkningsgruppe? Begrunn svaret.
- Tay-Sachs sykdom har en forekomst på 1/250 000 i den norske befolkningen. I noen befolkningsgrupper er forekomsten ti ganger høyere, og dette sammenfaller med de befolkningene som særlig var rammet av tuberkulose under 2.verdenskrig.

Bruk begrepet balansert polymorfisme til å forklare sammenhengen mellom høy forekomst av Tay-Sachs sykdom i dag og høy forekomst av tuberkulose under 2. verdenskrig.

17. (3)

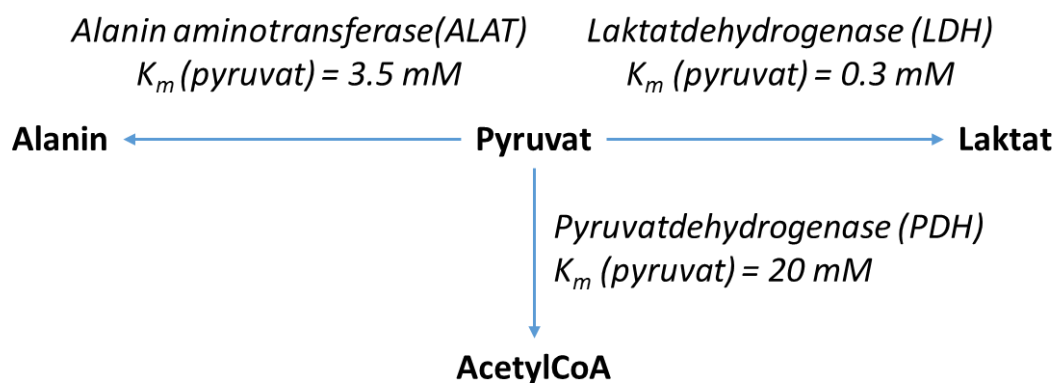
- Hvilken betydning har foreldres alder og kjønn for risiko for henholdsvis nyoppståtte kromosomavvik og nyoppståtte enkeltbasemutasjoner hos deres barn?
- Forklar dette ut fra det du vet om meiosen hos kvinner og menn?

18. (3) Segmentduplikasjoner utgjør omtrent 5% av det humane genomet.

Forklar hvordan disse kan gi opphav til delesjoner og duplikasjoner.

Oppgave F (5 vekttall)

19. (5) Figuren nedenfor viser mulige metabolske skjebner til pyruvat i en celle. Anta at de tre angitte enzymene følger Michaelis-Menten-kinetikk. Vi antar også at enzymene har identiske enzym-konsentrasjoner og V_{max} , men at K_m for substratet (pyruvat) er forskjellig (som angitt).



- Forklar hva som skjer med pyruvat i denne cellen.
- På grunn av visse metabolske reguleringer endres K_m for pyruvatdehydrogenase til 0.02 mM.
Hva skjer med pyruvat nå?
- Hva er den sannsynlige årsaken til denne endringen i K_m ?

Oppgave G (17 vekttall)

20. (4) *Glukagon/adrenalin vil føre til mobilisering av fettlagrene i adipocytter (fettvevsceller).*
Navngi målproteinene som må aktiveres for denne mobiliseringen og angi deres funksjon.
21. (4) *Beskriv hvordan høye konsentrasjoner av glukose i blodet vil føre til økt fettsyresyntese (dannelse av fettsyrer) i leveren.*
22. (4) *Respiratoriske frikopplere, eksempelvis 2,4-dinitrofenol (DNP), gir økt mitokondriell respirasjonshastighet samtidig som syntesen av ATP opphører.*
Forklar dette fenomenet.
23. (5) *Flyten gjennom glykolysen er presist regulert. Angi om hvert av de følgende utsagn er korrekt eller ikke, og begrunn svarene.*
- Omdannelse av ett molekyl glukose til laktat gir opphav til to molekyler NADH og til den direkte fosforyleringen av to molekyler ADP til ATP.
 - Tre av glykolysens reaksjoner er irreversible og har store negative ΔG -verdier.
 - Heksokinase I og glukokinase (heksokinase IV) katalyserer den samme reaksjonen, men viser viktige forskjeller.
 - ATP er både substrat og allosterisk hemmer for fosfofruktokinase I (PFK1).
 - I en levercelle stimuleres pyruvatkinase når konsentrasjonen av glukagon i blodet øker.

Oppgave H (7 vekttall)

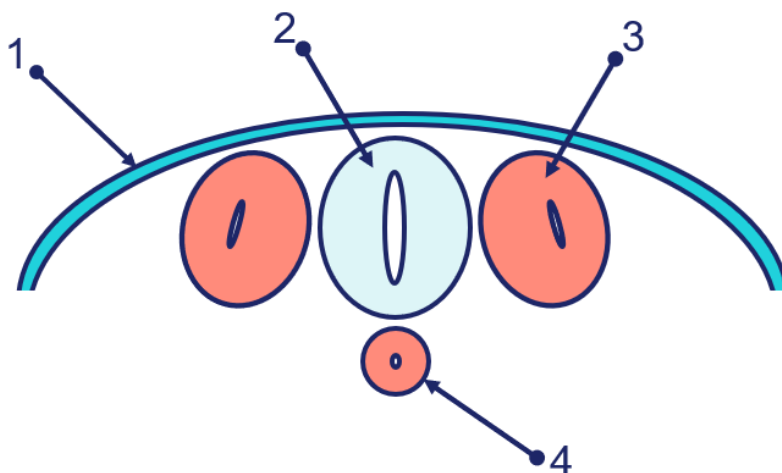
24. (3) *Beskriv mekanismene som sikrer at proteasomet bryter ned bestemte proteiner.*
25. (4) *I genet som koder for en sur hydrolase er det funnet ulike mutasjoner. Hos pasient A er det en delesjon av store deler av eksonet som koder for signalpeptidet som gjenkjennes av SRP (signalgjenkjenningsspartikkelen). Resten av proteinsekvensen uttrykkes som normalt.*
- Beskriv og forklar lokalisering og aktivitet til variant A av den sure hydrolasen.
 - Hos pasient B er flere enkeltbaser endret slik at signalflekken på den sure hydrolasen ikke lenger gjenkjennes av GlcNAc fosfotransferase.
- Beskriv og forklar lokalisering og aktivitet til variant B av den sure hydrolasen.

Oppgave I (6 vekttall)

26. (4)
- Det finnes mange ulike proteiner som regulerer aktinfilamenter. Forklar funksjonen til henholdsvis monomer-bindende proteiner og nukleeringsproteiner.
 - Forklar hvordan dynein kan ha en rolle for plasseringen av Golgi-apparatet i cellen.
27. (2) *Beskriv kort struktur og funksjon til «tight junctions».*

Oppgave J (13 vekttall)

28. (3) Forklar kort hva som skjer når celler eksponeres for hypoton væske og angi hvilke spesifikke membran-proteiner som er involvert.
29. (4) Du studerer to celletyper. Celletype A har en membran som er permeabel kun for K^+ . Celletype B har en membran som er permeabel for K^+ og i mye mindre grad også for Na^+ . I begge tilfeller er konsentrasjonen av K^+ høyere inne i cellen og konsentrasjonen av Na^+ er høyere utenfor cellen.
- Nevn hvilke to ligninger som beskriver forholdet mellom indre og ytre ionekonsentrasjoner og membranpotensialet hos henholdsvis celletype A og celletype B?
 - Dersom ingen andre transportproteiner finnes i membranen, hvilke(n) av disse celletypene må ha en aktiv Na^+/K^+ -ATPase for å opprettholde membranpotensialet? Begrunn svaret.
 - Dersom begge celletypene har aktive Na^+ /glukose-symportere, hvilke(n) av disse celletypene må nå ha en aktiv Na^+/K^+ -ATPase for å opprettholde membranpotensialet?
30. (3) Synapser kan være elektriske eller kjemiske.
Hvordan er disse to typene bygget opp, og hvilke fordeler har hver av de når det gjelder signaloverføring?
31. (3) Figuren nedenfor viser et tverrsnitt av et foster kort tid etter nevrulering.



- Hva heter hver struktur som er indikert med pilene 1-4, og hvilket kimlag stammer de fra?
- Et viktig signalmolekyl som virker inn på nervesystemets utvikling er «sonic hedgehog» (Shh).
Hvilken struktur i tegningen kommer Shh fra og hvilken struktur virker Shh på?
- Hvilke effekter har Shh på målstrukturen i b)?

SENSORVEILEDNING

Oppgave A (10 vekttall)

32. (3)

- d. A: Urotel (overgangsepitel). Det er et flerlaget epitel der de øverste cellene ikke er plateformede, men heller store og kuppelformede. Disse cellene er paraplyceller, som er typiske for urotel. Den tykke, eosinofile apikale membranen er også typisk for urotel (her finner vi såkalte fusiforme vesikler med uroplakiner som opprettholder permeabilitetsbarrieren i urinveiene).

B: Uforhornet (ikke-keratinisert) flerlaget plateepitel. Vi har et flerlaget epitel der de ytre cellene er plateformede. Disse cellene inneholder fortsatt cellekjerner, noe som tyder på at det er et uforhornet epitel.

C: Forhornet (keratinisert) flerlaget plateepitel. Her har vi også et flerlaget epitel der de ytterste cellene er plateformede. I dette tilfellet ser man ikke cellekjerner i de ytterste cellene. Det er fordi disse er døde celler fylt med keratinfilamenter, som danner et beskyttende, vanntett overflatelag.

- e. Selv om epitelvev ikke inneholder blodårer, kan det ligge i nærheten av bindevev som er rikt vaskularisert. Bindevevet danner såkalte papiller, fingerlignende utstikkere som strekker seg inn i det overliggende epitellaget (uten at de trenger gjennom basallamina). Disse øker kontaktflaten mellom bindevevet og epitelvevet, noe som forbedrer forsyningen av epitelet med næringsstoffer. Pilen peker på en av disse papillene som er skråstilt og kuttet på tvers i snittet. Siden det ligger en kapillær i papillen, ser vi røde blodceller som virker som om de ligger inne i epitelet, men som i virkeligheten er i bindevevet.

33. (4)

- a. Strukturen kalles osteoner eller Haverske systemer.
- b. Osteoner er sylinder-formede enheter som utgjør det kompakte benvevet. De dannes ved at osteoklaster først graver ut et hull i benvevet. Osteoblaster følger etter og legger ned benvev lagvis fra utsiden og innover. Gradvis mineraliseres benvevet, slik at det danner lameller (lag) med benvev i konsentriske ringer mot den sentrale Haverske kanalen. Her vokser endotelceller innover etter osteoklastene og danner en ny kapillær som forsyner de nå innkapslede osteoblastene (som da betegnes som osteocytter) med næringsstoffer. (Fibroblaster fyller tomrommet med bindevev, men dette trenger ikke å inkluderes i svaret.)
- c. Osteocytter er modne benceller som befinner seg i små hulrom kalt lakuner, og de er viktige for å opprettholde benmatriksen. Næringsstoffer når osteocytterne fra blodkaret i den Haverske kanalen gjennom et nettverk av små kanaler kalt canaliculi. Disse canaliculi er avgjørende for ernæring i benvev, fordi den harde, mineraliserte benmatriksen hindrer direkte blodforsyning.

34. (3)

- a. Pilen peker på Schwann-celler.

- b. Disse cellene gir støtte og isolasjon til aksonene i det perifere nervesystemet. Schwann-celler ser forskjellige ut avhengig av om de er assosiert med ett myelinisert eller flere umyeliniserte aksoner.

Pil A peker på en Schwann-celle som er assosiert med et enkelt myelinisert akson. Den svarte ringen er myelin, som er dannet av mange lag med Schwann-cellens membran som er kveilet rundt aksonet.

Pil B peker på en Schwann-celle som er assosiert med flere umyeliniserte aksoner. Disse aksonene er omsluttet av Schwann-cellen uten at det dannes en tett myelinskjede. Dette har en beskyttende og støttende funksjon, men gir ikke den samme elektriske isolasjonen som ved myeliniserte aksoner.

Oppgave B (9 vekttall)

35. (3)

- c. pRB er en sentral regulator av R-punktet i G1, og pRB er ufosforylert i starten av G1. For at en celle skal passere R-punktet i G1, må pRB fosforyleres. pRB slipper da tak i transkripsjonsfaktoren E2F, som i sin tur medvirker til transkripsjon av gener (for eksempel DNA polymerase, tymidin kinase, tymidylat syntase, cyklin E) som er nødvendig for at cellen skal kunne gå inn i S-fase. Det er cyklinavhengige kinaser (CDKer) som fosforylerer pRB, og CDKene blir aktivert av økte nivåer av cykliner, reduserte nivåer av CKler (hemmere av CDKer), og av korrekt fosforylering/defosforylering av CDKene.
- d. For at cellen skal passere R-punktet i G1, må cellen stimuleres av vekstfaktorer (for eksempel EGF, PDGF, insulin like growth factor). Disse vekstfaktorene vil via sine signalveier føre til de nødvendige endringene i cykliner, CKler og CDKer som er beskrevet i a), slik at pRB fosforyleres og frigjør E2F.

36. (3) Kreft oppstår som resultat av økt celledeling og/eller redusert apoptose. Apoptose er en form for celledød som kan induseres av blant annet DNA-skade. Ved DNA-skade vil normalt p53 transkribere gener som blant annet koder for en CKI, et DNA reparasjonsgen (*GADD45*) og *BAX*. Cellen vil da kunne stoppe i cellesyklus og reparere sitt skadete DNA. Dersom dette ikke skjer i cellen, vil BAX danne porer i ytre mitokondrie-membran, slik at cytokrom c lekker ut i cytosol og aktiverer caspasene som fører til at cellen dør. BCL2 er et protein som kan dimerisere med BAX. Ved høye nivåer av BCL2 vil ikke lenger BAX kunne danne porer i ytre mitokondriemembran, caspasene blir ikke lenger frigjort til cytosol, og cellen dør ikke ved apoptose – til tross for DNA-skade. Resultatet er akkumulering av DNA-skade som øker sjansen for nye mutasjoner og dermed for kreft. Hemmere av BCL2 vil hindre at BCL2 dimeriserer med BAX. Dermed vil BAX kunne utføre sin funksjon i DNA-skadeindusert apoptose. Celler med DNA-skade dør, og kreft forhindres.

37. (3)

- a. Svar: 2 ml av løsningen tilsvarer 50 mg av medikamentet.

Utrekningen er ikke påkrevet i svaret:

$$50 \text{ mM} = 50 \times 10^{-3} \text{ mol/L} = 0,05 \text{ mol/L}$$

Molekylvekten er 500 g/mol

Konsentrasjonen på medikamentet blir da $0,05 \text{ mol/L} \times 500 \text{ g/mol} = 25 \text{ g/L} = 25 \text{ mg/ml}$.

Vi bruker så formelen $c = m/v$ (c = kons; m = masse og v = volum), og vi finner volumet (i ml) som tilsvarer 50 mg på følgende måte:

$$25 \text{ mg/ml} = 50 \text{ mg}/x \text{ ml};$$

$$\underline{x = 2 \text{ ml}}$$

- b. Svar: 50 mg av medikamentet tilsvarer 100 μmol .

Utrekningen er ikke påkrevet i svaret:

$$50 \text{ mg} = 50 \times 10^{-3} \text{ g} = 0,05 \text{ g}$$

For å finne antall mol som tilsvarer 50 mg, benytter vi at molekylvekten er 500 g/mol:

$$0,05 \text{ g} = \frac{0,05 \text{ g}}{500 \text{ g/mol}} = 1 \times 10^{-4} \text{ mol} = 0,1 \text{ mmol} = \mathbf{100 \mu\text{mol}}$$

Oppgave C (7 vekttall)

38. (3)

- Aminosyrene serin (Ser), treonin (Thr) eller tyrosin (Tyr).
- Kinaser er enzymer som setter på fosfatgrupper (fosforylerer) proteiner. Fosfataser er enzymer som fjerner fosfatgrupper (defosforylerer) proteiner.
- Fosforylering kan enten aktivere eller deaktivere et enzym eller ikke påvirke aktiviteten.

39. (3) Kjerne reseptorer har disse viktige domenene:

- DNA-bindende domene - Binder spesifikt til DNA-regulatoriske områder i promotor/enhancer-området til gener som reguleres av transkripsjonsfaktoren.
- Ligand-bindende domene. Binder næringsstoffet som aktiverer (eventuelt inhiberer) aktiviteten til kjerne reseptoren.
- «Activation-function» domene. Binder co-aktivatorer/co-repressorer som igjen binder til andre proteiner som inngår i det basale transkripsjonsmaskineriet.
- PPAR aktiveres av fettsyrer og regulerer blant annet gener nødvendig for metabolisme av fettsyrer. PPAR reseptoren vil her 1) binde til et regulatorisk område i promotor/enhancer til et gen, 2) binde og aktiveres av en fettsyre, og 3) rekrutere co-aktivatorer som aktiverer det basale transkripsjonsmaskineriet. Det kan tenkes at enkelte studenter nevner at PPAR heterodimeriserer med RXR, men dette forventes ikke nevnt.

40. (1) Hypofysens forlapp (adenohypofysen) produserer og skiller ut hormoner som FSH, LH, ACTH, GH og TSH. Hypofysens baklapp (nevrohypofysen) skiller ut oksytosin og antidiuretisk hormon (ADH).

Oppgave D (13 vekttall)

41. (2) I våre dager benyttes nesten utelukkende DNA-primere i PCR-reaksjoner. PCR-primene som starter med 5'-TGAGT-3' og 5'-AGAAG-3' kan forventes å gi et PCR-produkt på 300 bp. Dette er korrekt svar. Studenter som angir DNA-primere som starter utenfor det angitte røde området og er korrekt plassert på de komplementære trådene, har dokumentert at de forstår prinsippet for PCR og skal også krediteres. Studenter som har beskrevet RNA-primere med riktig

sekvens og plassering bør bli kreditert for å ha noe forståelse av PCR-prinsippet.

42. (4)

A: Purinbasen adenin – En nitrogenholdig base som inngår i nukleotider. Den danner to H-bindinger til tymin.

B: Nukleotid – Byggesteinen i DNA, består av en nitrogenbase, en sukkergruppe (deoksyribose), og en fosfatgruppe.

C: Deoksyribose – Et femkarbonsukker som inngår i DNA. Har en OH-gruppe på 3'-posisjonen og et H-atom på 2'-posisjonen (i motsetning til ribose i RNA, som har en OH-gruppe på 2'-posisjonen).

D: Hydrogenbinding – Svake bindinger som stabiliserer dobbelheliksen ved å holde sammen komplementære basepar (A-T med to bindinger, G-C med tre bindinger).

E: Fosfodiesterbinding – Kovalent binding som dannes mellom fosfatgruppen på ett nukleotid og 3'-OH på et annet. Dette danner DNA-rygggraden.

43. (3)

a. Topoisomeraser løser opp supercoiling som oppstår når DNA dobbelheliksen åpnes eller når replikasjonsgaffelen flytter seg framover.

- Topoisomerase I: Lager enkeltrådige brudd og limer sammen DNA for å avlaste spenning.
- Topoisomerase II: Lager dobbeltrådige brudd og limer sammen DNA for å forhindre sammenfiltring.

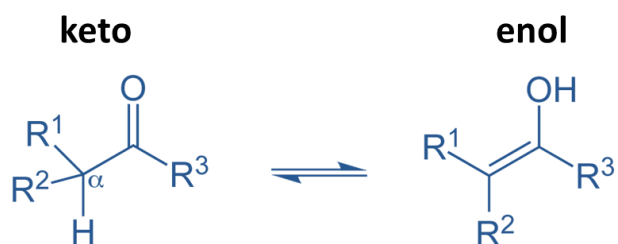
b. Topoisomerasehemmere forhindrer relaxering av supercoilet DNA, noe som fører til akkumulering av DNA-skader. Dette fører til replikasjonsstans og celledød, særlig i celler som deler seg raskt, slik som kreftceller og bakterier.

44. (2)

- «Missense»-mutasjon: Endrer én aminosyre → Kan endre proteinets funksjon.
- «Nonsense»-mutasjon: Innfører et stoppkodon → Kan resultere i forkortet (trunkert) protein, men resulterer oftere i nedbrytning av transkriptet ved «nonsense-mediated mRNA decay, NMD».
- «Silent»/Stille-mutasjon: Endrer et kodon uten å endre aminosyren → Ingen effekt på proteinet, men kan påvirke translaseffektivitet, mRNA-stabilitet eller spleising.

45. (2)

- a. Organiske forbindelser med keto-/okso grupper som aldehyder og ketoner og et hydrogen på nabokarbonatomet (C_{α}) kan raskt endre struktur fra keto- til enolform (umettet alkohol) uten å endre kjemisk sammensetning. Både syrer og baser (inkludert H_3O^+/OH^-) kan indusere enolformen gjennom elektrofilt (syre) eller nukleofilt



(base) angrep. Den mer uvanlige enolformen kan stabiliseres gjennom interaksjoner med naboforbindelser (se oppgave b).

- b. Eksempelet som er nevnt i forelesning handler om baseparing der keto-enolautomeri kan omdanne en H-akseptor-gruppe til en H-donor og omvendt. Dette kan gi feilparring av nukleotider i DNA som må korrigeres (ofte via polymerasens 3'-5' eksonukleaseaktivitet) slik at dette ikke innfører en mutasjon.

Oppgave E (13 vekttall) genetikk

46. (4)

- a. Den mest sannsynlige arvegangen i denne familien X-bundet recessiv arvegang. Alle de affiserte i denne familien har foreldre som ikke er affiserte, altså kan dominant arvegang utelukkes. X-bundet recessiv arvegang kjennetegnes ved «skrått arvemønster», dvs de affiserte guttene har forbindelse med hverandre via en kvinne. Dette utelukker Y-bundet arv. Guttene har mødre som er bærere (vanligvis friske) og de affiserte guttene er hemizygote.
- b. Kvinner som er bærere av ett recessivt X-bundet sykdomsallel kan få symptomer på sykdommen som følge av skjev X-kromosominaktivering. Hos kvinner inaktiveres et av X-kromosomene tidlig i fosterutviklingen i alle cellene i fosteret. Normalt vil det være tilfeldig om det er paternelt eller maternelt X-kromosom som inaktiveres, noe som fører til at det vanligvis er cirka like mange celler hos kvinner som har henholdsvis paternelt og maternelt X-kromosom inaktivert; dvs det er en 50:50 ratio. Hos noen ser man såkalt skjev X-inaktivering hvor ratioen kan være 80:20 eller skjevere. Hvis X-kromosomet med normalallelet blir inaktivert i en stor andel av cellene i kroppen, kan dette føre til at sykdom kommer til uttrykk også hos kvinnelige bærere.
- c. Sykdommen og arvegangen er forenlig med DMD, så vi kan anta vi leter etter en patogen-variant i dette genet.
- UTR varianten (rs142520583) har ingen kjent betydning for proteinet, men det kan ikke utelukkes at varianten kan ha en effekt. Frekvensen av allelet er likevel for høy til at det kan forklare fenotypen.
 - Intron-varianten (rs1556256329) er kjent å ødelegge et spleisesete, og manglende spleising av et intron vil kunne ha store konsekvenser for et protein. Det at frekvensen av dette allelet også er ekstremt lav, gjør at dette er den varianten av de fire som mest sannsynlig forklarer fenotypen.
 - Ekson-varianten (rs1800280) fører til endring av aminosyre, men den høye frekvensen av allelet er ikke forenlig med den alvorlige fenotypen.
 - Ekson-varianten (rs1801188) gir ikke aminosyreendring, men kan teoretisk likevel føre til biologisk effekt, men den høye frekvensen er ikke forenlig med fenotypen.
 - [Siden rs1556256329 ikke er oppgitt å være rapportert i personer med denne fenotypen tidligere kan vi ikke konkludere med at den er sikker patogen].

47. (3)

- a. Et letalt allel fører til tidlig død eller manglende reproduksjon.

- b. Varianten vil ikke være i Hardy-Weinberg-likevekt i befolkningen fordi det letale allelet (recessivt) hos homozygote individer i befolkningen fører til manglende overlevelse/tidlig død og ingen reproduksjon for individene. Dermed blir det færre homozygote for allelet i befolkningen enn forventet ut fra allelfrekvensene, og Hardy-Weinberg-likevekt oppfylles ikke.
- c. Polymorfismen er balansert fordi det selekteres mot de homozygote individene siden de utvikler Tay-Sachs sykdom, mens heterozygote individer antas å ha vært beskyttet mot tuberkulose da den herjet under 2.verdenskrig. Dermed ble det positiv seleksjon for allelet hos heterozygote individer noe som førte til økte allelfrekvensen i populasjonen.

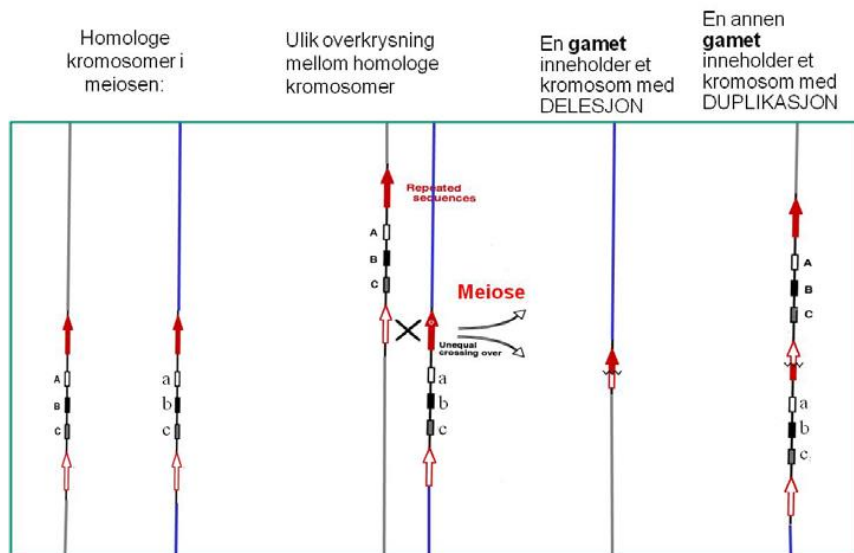
48. (3)

- a. Mors alder er den dominerende risikofaktor med hensyn til forekomst av aneuploidi. Fars alder er den dominerende risikofaktor med hensyn til nyoppstått kopitallsvariasjon (CNV) og enkelt nukleotidvariasjon (SNV).
- b. Meiosen hos kvinner starter før kvinnen er født. Primæroocytene er arrestert i profase I. Meiose I avsluttes i forbindelse med eggøsning, og meiose II avsluttes etter befruktning. Feilsortering av kromosomer i maternell meiose øker med mors alder og har en sammenheng med vedlikehold av mekanismene som holder kromatidene sammen, slik som cohesiner og meiosens chiasma.

Hos menn startes meiosene fra puberteten, fra spermatocytter etter en modning som er resultat etter en serie av mitoser. Jo eldre mannen er, jo flere mitoser er gjennomført i stamcellene som gir opphav til spermene. Feil som oppstår i mitosene akkumuleres over tid.

49. (3) Segmentduplikasjoner (SD) er DNA-segmenter på én til flere hundre kilobaser (kb) som finnes i noen titalls kopier på forskjellige steder i det humane genomet. To kopier har ofte mer enn 90% identisk sekvens.

Områder i genomet som er flankert av to SD vil kunne dupliseres eller deleteres som resultat av ulik overkrysning i meiose I: To SD lokalisert på forskjellige steder på et kromosom kan pares i meiosen, og gi mulighet for overkrysning innenfor segmentduplikasjonen (se figuren nedenfor). I et slikt tilfelle vil det bli dannet én gamet hvor området mellom de to segmentduplikasjonene er duplisert, og én gamet med delesjon av dette området. Overkrysningen er illustrert i figuren hvor segmentduplikasjonene er vist som piler:



Gameten med det deleterte området vil gi opphav til et individ hvor genene A, B og C i figuren finnes i bare en kopi, mens gameten med duplikasjonen gir opphav til et individ som har 3 kopier av disse genene. (Hvis en eller flere av disse genene er dosesensitive, vil både delesjonen og duplikasjonen kunne resultere i sykdom. Dette forventes ikke forklart).

Oppgave F (5 vekttall)

50. (5)

- Hvis enzymkonsentrasjonen og V_{max} er den samme for alle tre enzymene, vil mengden substrat som brukes avgjøres av enzymets affinitet for det aktuelle substratet. K_m øker fra LDH til ALAT til PDH. Derfor øker affiniteten i rekkefølgen fra PDH til ALAT til LDH, slik at det foretrukne enzymet først er LDH, deretter ALAT og til slutt PDH. Produktet med høyest konsentrasjon vil være laktat, etterfulgt av alanin og deretter acetylCoA.
- Hvis K_m for PDH endres fra 20 mM til 0.02 mM, vil affiniteten øke kraftig, og substratene vil nå først bli brukt av PDH, deretter av LDH og til slutt av ALAT. Reaksjonen vil produsere acetylCoA, men ikke laktat eller alanin.
- Denne situasjonen beskriver en celle under forhold der PDH er fullt aktiv. I denne tilstanden er PDH defosforylert.

Når K_m for PDH er 20 mM (den første situasjonen), er PDH sannsynligvis hemmet på grunn av fosforylering.

Det er ikke nødvendig å beskrive hvordan PDH reguleres av ulike faktorer og hormoner.

Oppgave G (17 vekttall)

- (4) Glukagon eller adrenalin vil føre til frigjøring av aktiv PKA. Målproteiner som aktiveres i adipocytter ved PKA fosforylering er:
 - Perilipin: det beskyttende og stabiliserende perilipinlaget rundt lipiddråpen endres etter fosforylering av dette proteinet;

- ii) Hormonsensitiv lipase (HSL) som blir aktivert til å hydrolysere de nå tilgjengelige TAG-molekylene og frigjøre fettsyremolekyler fra lipiddråpen etter at perilipinlaget er blitt fosforylert.
52. (4) Høye konsentrasjoner av glukose i blodet vil føre til både økt konsentrasjon av glukose i leverceller (ved hjelp av insulin-uavhengige GLUT2 glukose transportører) og til utskillelse av insulin fra pankreatiske β -celler. Den stimulerende effekten til insulin på glykolyse i leveren, sammen med den høye glukosekonsentrasjonen, fører til økt konsentrasjon av intermediære metabolitter i glykolyse, og seinere i sitronsyresyklus. Akkumulering av sitrat i mitokondrie fører til økt transport til cytoplasma, hvor enzymet sitratlyase (aktivert av insulin) kløyver sitrat til oksaloacetat og Acetyl-CoA. Sammen med den positive effekten til insulin på Acetyl-CoA karboksylase, vil økt konsentrasjon av Acetyl-CoA i cytoplasma fremme omdannelse til Malonyl-CoA i en reaksjon som er den første og den hastighets-begrensende i fettsyresyntese.
53. (4) Forklaringen ligger i mekanismene for elektrontransportkjeden (ETK) og mitokondriell ATP-syntese. Proton gradienten over den indre mitokondrielle membranen (IMM) som dannes som resultat av celleånding fører til lavere pH i intermembranrommet. En frikopler som 2,4-dinitrofenol kommer fra utsiden av IMM og blir protonert i intermembranrommet, derfor diffunderer molekylet gjennom IMM med protonet. Dermed vil frikopleren forbruke protongradienten, uten at dets energi brukes i syntese av ATP. Forbruk av protongradient uten syntese av ATP vil stimulere elektronflyten gjennom ETK, og dermed celleåndingshastigheten. I andre ord blir det ingen syntese av ATP fordi IMM blir protonpermeabel når frikopleren er til stede. Protonene er ikke lenger avhengig av å passere gjennom protonkanalene i den mitokondrielle ATPasen for å returnere til matriks. Følgelig blir det heller ingen ATP-syntese, til tross for økt respirasjonshastighet.
54. (5)
- Feil.** Ett molekyl glukose gir opphav til 4 molekyler ATP og 2 molekyler NADH under glykolysens reaksjoner. Likevel er netto ATP gevinst bare 2 ATP (fordi det brukes 2 ATP til fosforylering i reaksjoner 1 og 3), og ingen netto produksjon av NADH H^+ hvis pyruvat reduseres til laktat (fordi NADH H^+ reoksideres samtidig). Derfor er riktig svaret 2 ATP og 0 NADH H^+ .
 - Riktig.** Dette gjelder hekso-/glukokinasen, fosfofruktokinase I og pyruvatkinasen. Disse har alle store negative ΔG° - og ΔG -verdier og er dermed fysiologisk irreversible. De er alle gjenstand for regulering og betraktes som flytregulerende for glykolysen (de øvrige glykolytiske reaksjonene er tilnærmet likevektsreaksjoner).
 - Riktig.** Begge enzymer katalyserer dannelsen av glukose-6-fosfat fra glukose og ATP. Mens heksokinase finnes i de fleste vev finnes glukokinasen bare i lever (og i β celler i langerhanske øyer). Heksokinase har både lavere V_m og mye lavere K_m for glukose enn glukokinasen, og er mettet ved normal blodglukosekonsentrasjon. Glukokinasen blir aktiv når blodglukose øker etter et måltid, og enzymets kinetiske egenskaper setter det i stand til å fosforylere den økte tilstrømmingen av dietær glukose. Heksokinasen har ikke kapasitet til dette fordi enzymet er mettet allerede ved normal blodglukosekonsentrasjon. I motsetning til heksokinase som er hemmet av produktet (glukose-6-fosfat), er

glukokinase hemmet av fruktose-6-fosfat og stimulert av substratet glukose via GKRP proteinet.

- d. **Riktig.** Fosfofruktokinase I (PFK-1) katalyserer reaksjonen som omdanner fruktose-6-fosfat til fruktose-1,6-bisfosfat, og bruker ATP som substrat (sammen med fruktose-6-fosfat). En av enzymets regulatoriske mekanismer er at ATP også er en allosterisk hemmer, dvs. ved en høy cellulær [ATP] kan enzymet hemmes.
- e. **Feil.** Pyruvatkinasen i lever hemmes av glukagonpåvirkning. Glukagonpåvirkning vil medføre økt nivå av cAMP i levercellene, som aktiverer proteinkinase A (PKA). Aktivert proteinkinase A (PKA) vil fosforylere pyruvatkinase som i fosforylert versjon er inaktivt.

Oppgave H (7 vekttall)

- 55. (3) Proteasomet er selektivt fordi det primært gjenkjenner og bryter ned proteiner som er merket med ubiquitin-kjeder, en spesifikk posttranslasjonell modifikasjon, gjennom en prosess som kalles ubiquitinerings. Ubiquitinerings styres av et sett enzymer (E1-E2-E3) som gir spesifisitet. Strukturen til proteasomet er som en tønne hvor proteasene er på innsiden og åpningen er beskyttet av et «lokk». For at et protein skal tre inn i tønna for nedbrytning må det altså være merket med ubiquitin. Dette gir proteasomet evnen til å spesifikt bryte ned proteiner som har blitt merket som defekte eller unødvendige uten å tilfeldig bryte ned andre proteiner.
- 56. (4)
 - a. Variant A (delesjon i signalpeptid):

Lokalisering og aktivitet: Den sure hydrolasen vil ikke bli dirigert til det endoplasmatiske retikulum (ER) på grunn av tapet av signalpeptidet. Proteinets vil derfor forbli i cytosol, hvor det trolig vil bli misfoldet og til slutt nedbrutt av proteasomet. Skulle det folde seg riktig vil det ikke kunne være aktivt da pH i cytosol er for høy (pH ~7.4).
 - b. Variant B (endret signalflekk):

Lokalisering og aktivitet: Hydrolasen vil normalt bli transportert til lysosomene via endomembransystemet og vil folde seg riktig, men den endrede signalflekken hindrer påsetting av mannose-6-fosfat, en viktig merkelapp for lysosomal transport som gjenkjennes av mannose-6-fosfat reseptor. I stedet kan hydrolasen bli utskilt ekstra-cellulært. Der vil den ha liten eller ingen aktivitet.

Oppgave I (6 vekttall)

- 57. (4)
 - c. Monomer-bindende proteiner binder seg til aktinmonomerene (G-aktin) og regulerer deres polymerisering til filamenter (F-aktin). Noen monomer-bindende proteiner (f.eks. profilin, men navnene er unødvendig) binder G-aktin og fremmer binding til et eksisterende filament. Andre monomer-bindende proteiner (f.eks. thymosin) hindrer polymerisering ved å sekvestrere aktinmonomerene, noe som forhindrer dem fra å binde til filamenter.

Ved høy nok konsentrasjon vil aktinmonomerene spontant danne aktinfilamenter, men monomerbindende proteiner forebygger at det skal skje. Istedenfor har cellen nukleeringsproteiner som induserer starten av aktinfilamentdannelse ved å skape en "nukleus" som fungerer som et frø for polymerisering av aktinmonomerer. (Arp2/3-komplekset er et eksempel på et nukleeringsprotein som initierer forgrening av aktinfilamenter og tillater dannelse av et mer komplekst nettverk av filamenter).

- d. Dyneiner er motorproteiner som beveger seg langs mikrotubuli. Dynein spiller en kritisk rolle i plassering av Golgi-apparatet ved å transportere Golgi-komponenter langs mikrotubuli mot sentrosomet som ligger ved minus-enden av mikrotubuli. Sentrosomet ligger mer eller mindre sentralt i cellen ved cellekjernen. I fravær av dynein eller mikrotubuli vil Golgi være spredt ut gjennom cellen som små vesikler.
58. (2) «Tight junctions» (tette eller okkluderende celleforbindelser) forseglar rommet mellom celler for eksempel i epitel, noe som hindrer uønskede stoffer i å passere mellom cellene. De skiller også epitelcellens cellemembran i apikaldelen (som vender ut mot den ytre overflaten) og i basolateraldelen (som vender mot underliggende bindevev). De viktigste proteinene i «tight junctions» er claudiner og occludiner, som har transmembrane domener som danner barrieren. Claudiner er nødvendige for selve tight junction-strukturen, mens occludiner bidrar til stabiliteten.

Oppgave J (13 vekttall)

59. (3) Vann vil alltid utjevne konsentrasjonsforskjeller av løste partikler på utsiden og innsiden av cellen. Ved eksponering for hypoton væske vil vann diffundere fra den lavere konsentrasjonen av løste partikler utenfor cellen mot den høyere konsentrasjonen av løste partikler inni cellen. Dette vil øke det intracellulære volumet og føre til osmotisk svelling. Vann diffunderer over cellemembraner hovedsakelig igjennom vannkanaler (aquaporiner). (En mindre andel vil potensielt kunne diffundere igjennom ionekanaler, og en veldig liten andel vil diffundere direkte gjennom lipidbilaget, men dette er ikke påkrevd i besvarelsen).
60. (4)
- a. For en membran som er permeabel for kun ett ion, vil forholdet mellom ionets konsentrasjoner og membranpotensialet beskrives av Nernst-ligningen. Dette gjelder celletype A. For en membran som er permeabel for flere ioner, vil forholdet beskrives av Goldman-ligningen (som i grunnen er en vektet sum av Nernst-ligningene til de ulike ionene). Dette gjelder celletype B.
- b. For celletype A vil membranpotensialet oppnås når K^+ strømmer ut av cellen ned konsentrasjonsgradienten inntil etterlatte negative ioner yter en elektrisk tilbaketrekning som akkurat motvirker den utadvendte K^+ -strømmen. I fravær av at noen andre ioner forflytter seg over membranen vil denne situasjonen være stabil (Nernst-ekvilibrum). Na^+/K^+ -ATPase vil ikke være nødvendig for å opprettholde membranpotensialet.
- For celletype B vil membranpotensialet oppnås på samme måte, men her vil litt Na^+ også kunne strømme inn i cellen. For hver Na^+ som strømmer inn, vil en K^+

kunne strømme ut for å opprettholde balansen i antall positive ladninger (i begge tilfeller strømmer ionene ned sine konsentrasjonsgradienter). Over tid vil dette minske konsentrasjonsgradientene til begge. Na^+/K^+ -ATPasen trengs for å gjenopprette konsentrasjonsgradientene, ved å pumpe Na^+ ioner ut og K^+ ioner inn.

- c. En aktiv $\text{Na}^+/\text{glukose}$ -symporter utnytter konsentrasjonsforskjellen for Na^+ , slik at transport av Na^+ inn i cellen vil kunne kobles til transport av glukose inn i cellen. For hver Na^+ som transporteres inn i cellen vil en K^+ kunne strømmes ut av cellen igjennom de åpne K^+ -kanaler. Dette vil over tid minske konsentrasjonsgradientene til begge. Dette vil gjelde begge celletyper, og begge vil nå trenge en aktiv Na^+/K^+ -ATPase for å gjenopprette konsentrasjonsgradientene.

61. (3) Elektriske synapser består av «gap junctions», og innebærer derved en kontinuitet mellom cytoplasmaet til den presynaptiske og den postsynaptiske cellen. Gap junctions er permeable både til ioner (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+}) og en rekke andre små molekyler (f.eks glukose). Som regel vil disse kunne passere i begge retninger (men det finnes noen gap junctions som er ensrettede). Elektriske synapser er raske og pålitelige og krever ingen energi til å fungere (men har den ulempen at de har mindre grad av fleksibilitet i signaloverføring enn kjemiske synapser).

Kjemiske synapser dannes ved nærliggende punkter mellom celler, men med en fysisk spalte mellom den presynaptiske og den postsynaptiske cellen. Signaloverføring skjer ved frigjøring av en nevrotransmitter fra den presynaptiske cellen, som diffunderer over spalten og binder til reseptormolekyler på (eller i noen tilfeller i) den postsynaptiske cellen. Signalet avsluttes ved at nevrotransmittermolekyler enten spaltes eller tas opp igjen (som oftest av den presynaptiske cellen, men i noen tilfeller av omkringliggende celler), eller diffunderer vekk. Kjemiske synapser krever energi for å fungere, fordi transmitterfrigjøring, reopptak og spalting er energikrevende prosesser. Kjemiske synapser er tregere enn elektriske, og mer variabel i virkning, men til gjengjeld er de mer fleksible, kan gi betydelig signalforsterkning, og kan både styrkes og svekkes på en rekke forskjellige måter – noe som gir grunnlag for plastisitet (slik som skjer ved læring og hukommelse).

62. (3)
- a. 1. overflate-epitel, stammer fra ektoderm
2. nevrallrøret, stammer fra ektoderm
3. somitt, stammer fra mesoderm
4. chorda dorsalis (ryggstreng, «notochord»), stammer fra mesoderm
 - b. Shh kommer fra chorda dorsalis, og diffunderer inn på nevrallrøret, der den danner en gradient med høyest konsentrasjon ventralt. Shh-gradienten påvirker differensiering av nevrale progenitorceller som ligger langs nevrallrørets lumen, slik at de gir opphav til ulike typer nerveceller og gliaceller avhengig av plasseringen i dorsoventralaksen.