

Kontinuasjoneksamen, modul 1, blokk 2 – vår 2026

Onsdag 13. mai 2026 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 9 oppgaver (A-I) 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.

Avansert digital kalkulator (Desmos scientific calculator) i Inspira er tilgjengelig som ressurs til prøven.

Tillatte hjelpemidler:

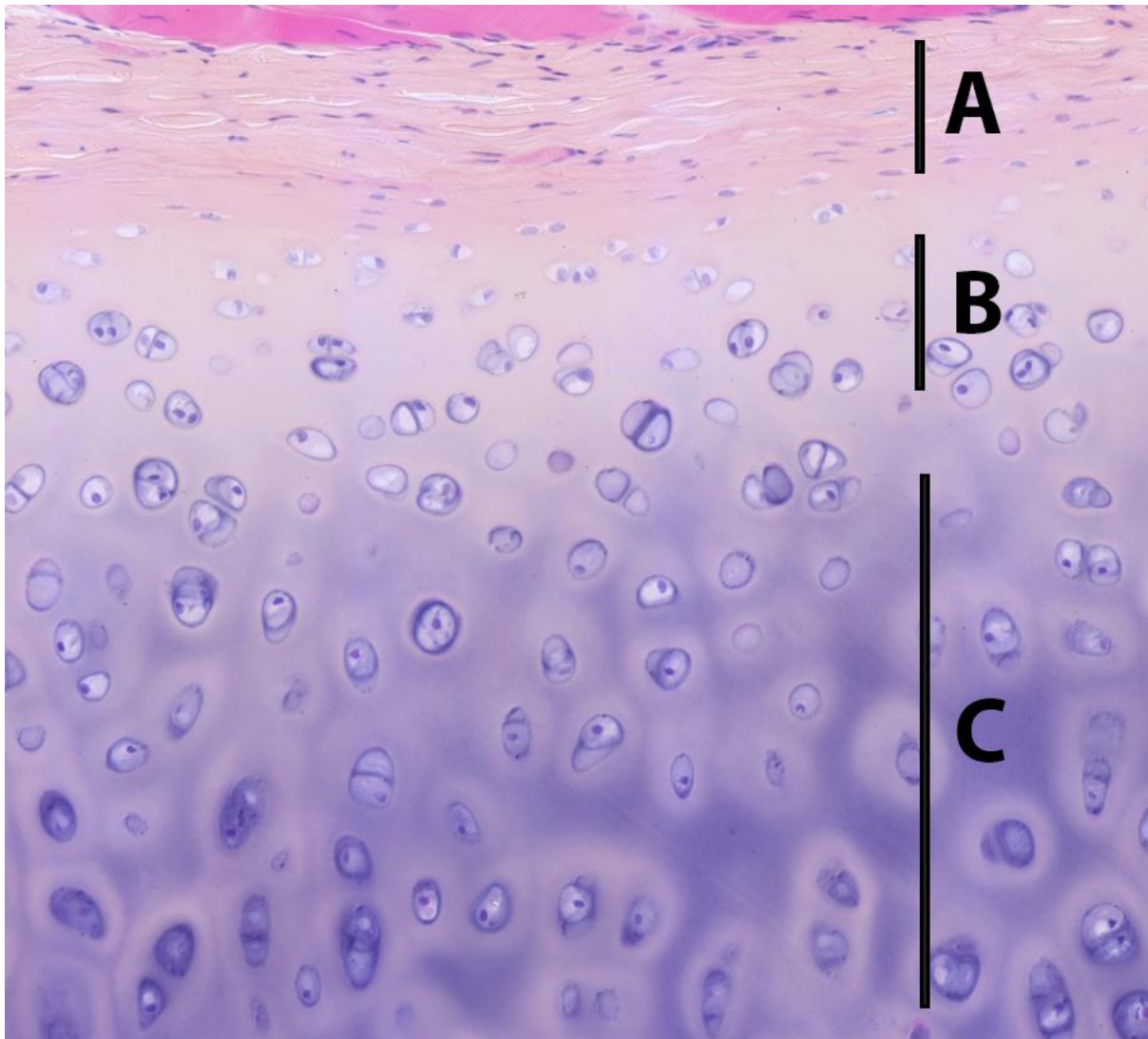
Kalkulator av typen Citizen SR-270X eller Casio HL-820VA eller Texas TI-106 (m/solcelle) eller Casio FX-82EX.

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 (12 vekttall)

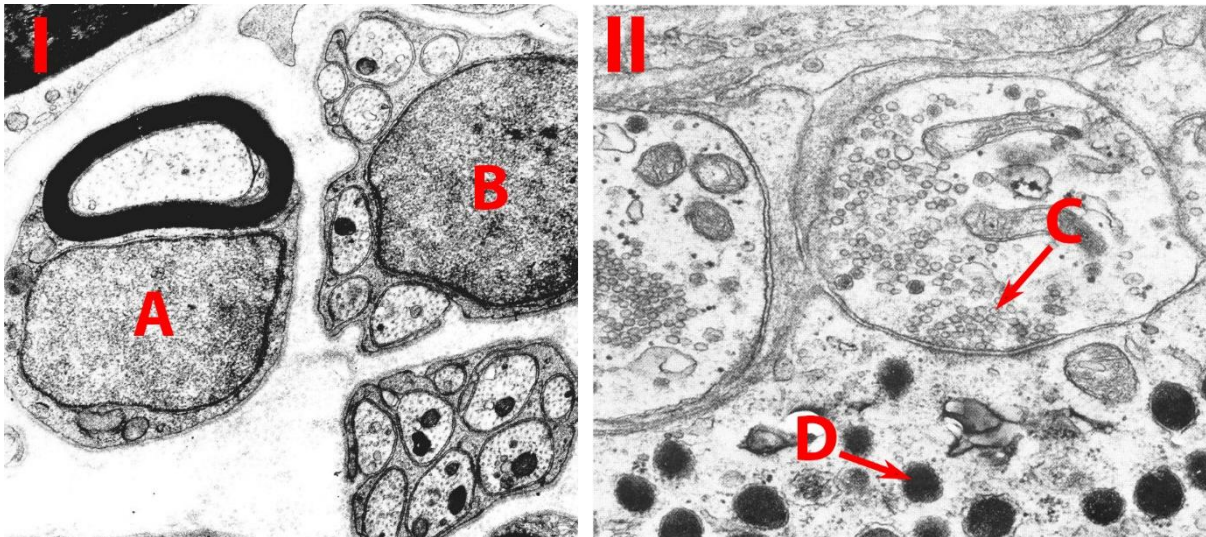
1. (4) *Bildet nedenfor viser et preparat farget med hematoksylin og eosin.*
 - a. Gjør kort rede for de to typene vekst som skjer i bruskvev.
 - b. Forklar hvorfor hematoksylin og eosin farger områdene merket A, B og C ulikt.
 - c. Beskriv oppbygningen av og egenskapene til proteoglykanaggregater. Bruk gjerne tegning.



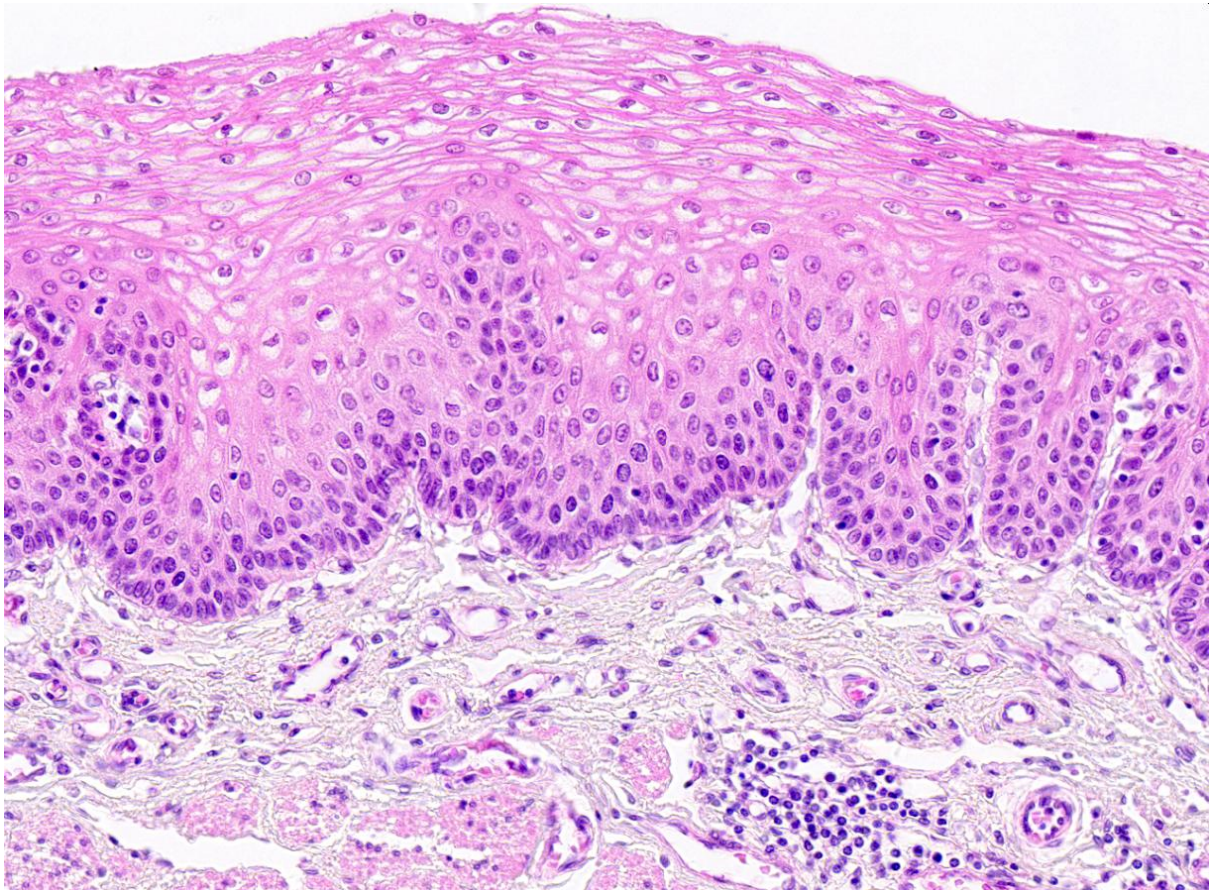
2. (4) Elektronmikroskopibildene nedenfor viser en perifer nerve (bilde I) og to synapser med en endokrin celle (bilde II).

Cellene merket A og B er av samme type, men ser temmelig ulike ut.

- Hvilken celletype er dette?
- Forklar ut fra bildet forskjellen mellom celle A og B.
- Hva er strukturene merket med pil C og D.



3. (4) *Bildet nedenfor viser et snitt fra spiserøret farget med hematoksylin og eosin.*
- a. Hva slags epitel ser vi her? Begrunn svaret.
 - b. Hvorfor er denne typen epitel godt egnet for spiserøret?
 - c. Hvorfor farges cellekjernene med hematoksylin?
 - d. Beskriv oppbygningen av det løse bindevevet som ligger under epitellaget, med referanse til ekstracellulær matriks og cellene som befinner seg her.

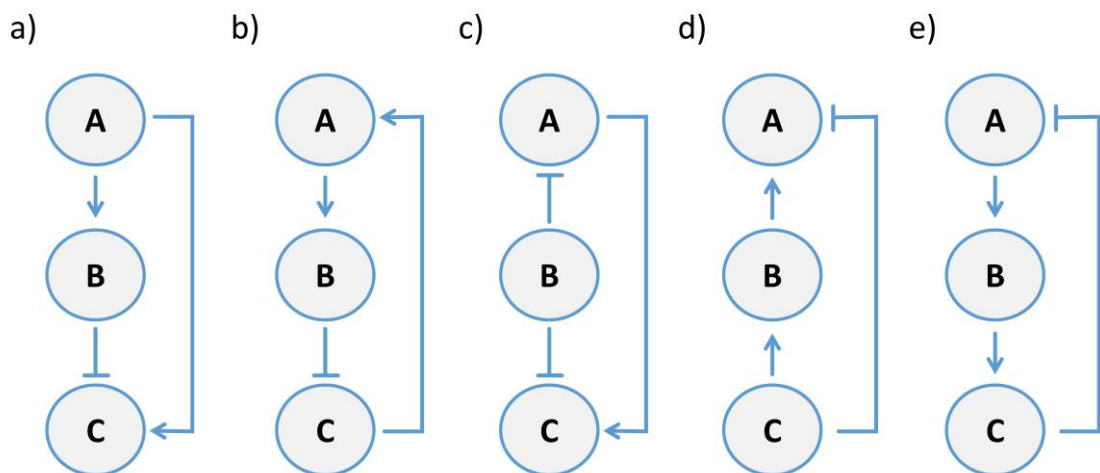


Oppgave B (8 vekttall)

4. (3) Beskriv rollen til og regulering av cyklinavhengige kinaser (CDKer) i cellesyklus.
5. (3)
 - a. Forklar hvordan DNA-skader kan bidra til kreftutvikling.
 - b. Forklar hvordan DNA-skader kan bidra til behandling av kreft.
6. (2)
 - a. Beskriv forskjellen på mutagener og tumor-promotere i kreftutvikling.
 - b. Gi to eksempler på tumor-promotere.

Oppgave C (11 vekttall)

7. (1) *Stoffskiftet som utgjør grunnlag for liv må nødvendigvis foregå i væskefase.*
Hvilke egenskaper har vannmolekylet som gjør vann velegnet som løsningsmiddel for proteiner?
8. (2) Hva menes med negativ tilbakekobling (feedback) i endokrinologien, og angi hvilke(n) av reguleringssløyfene nedenfor som representerer dette?



9. (5)
 - a. Forklar hvordan binding av vekstfaktoren EGF («Epidermal growth factor») til sin RTK (reseptor-tyrosinkinase) kan resultere i aktivering av MAP-kinaser.
 - b. Denne signalveien kan skrus av på flere måter. Angi tre av dem.
 - c. Nevn en annen ligand for en RTK.
10. (3) *Insulin har en meget kort halveringstid i blodbanen. For å måle frigjøring av insulin til blod, måles derfor i stedet avspaltingsproduktet C-peptid, som dannes ved syntese av insulin.*

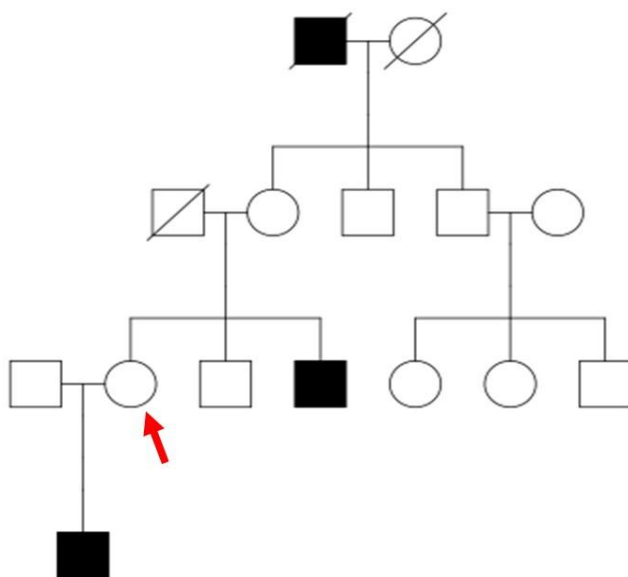
Beregn mengden (i mg) av C-peptid i 1 ml blod, der konsentrasjonen er målt til 1 nmol/L. Molekylvekten til C-peptid er 3 kDa (3000 g/mol). Vis utregningen.

Oppgave D (15 vekttall)

11. (5)
- Nevn minst tre egenskaper ved den genetiske koden.
 - Gjør kort rede for strukturen og funksjonen til tRNA.
 - Forklar hvordan aminosyrer kobles til riktige tRNAer.
12. (4)
- Redegjør kort for hva en promoter er.
 - Hvor på DNA-molekylet foregår DNA-metylering i eukaryote celler og hva kalles enzymene som metylerer DNA?
 - Hvordan kan DNA-metylering bidra til at to celler i samme individ har forskjellige egenskaper?
13. (3) Gjør kort rede for DNA-replikasjon i en eukaryot celle.
14. (3) Forklar prinsippene for PCR (polymerase kjedereaksjon) og hvorfor man trenger to primere.

Oppgave E (12 vekttall)

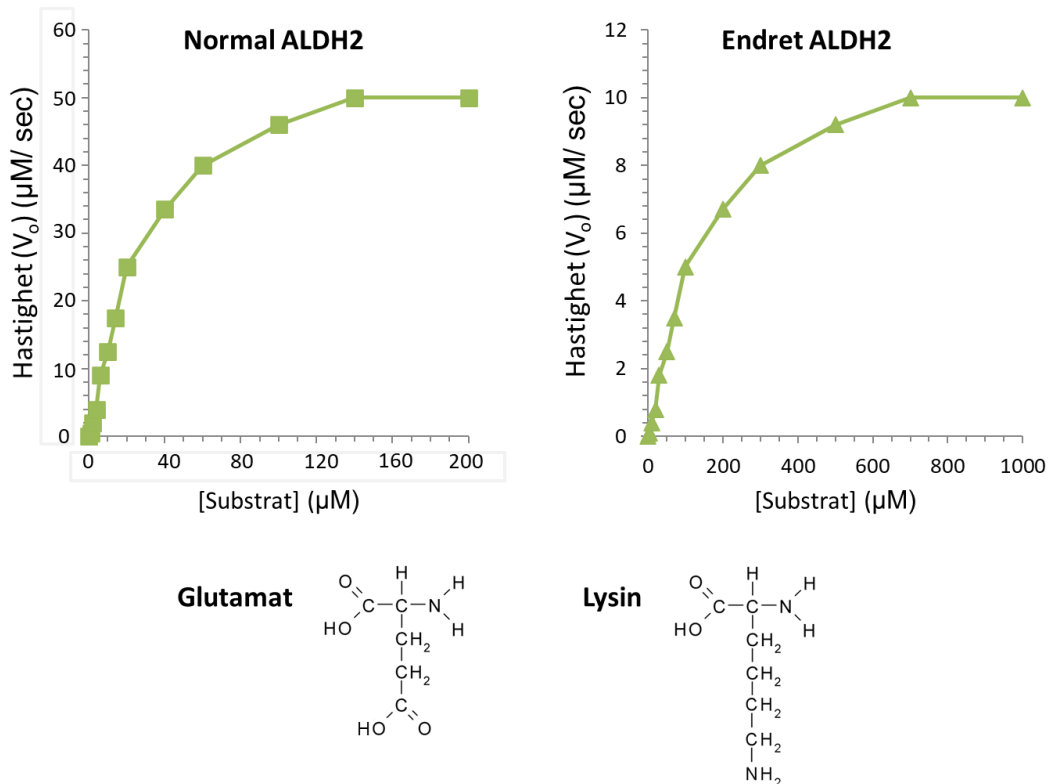
15. (4) *Kari er 35 år gammel og har stort sett følt seg frisk tidligere, men klager nå over muskelsvekkelse som har ført til at hun kun orker å gå svært korte turer. I familien hennes er det flere personer som mistet evnen til å gå mens de ennå var barn. Hennes egen sønn har sykdommen. Allerede da han var tre år gammel begynte han å få ustø gange. I dag er han 13 år og er avhengig av rullestol. Kari er markert med rød pil i slektstreet nedenfor.*



- a. Hvilken arvegang er mest sannsynlig for muskelsykdommen i Karis familie? Begrunn svaret.
 - b. Forklar årsaken til at Kari har symptomer som kan minne om sykdommen som de affiserte i familien har, men at symptomene hennes er så mye mildere.
 - c. Kari planlegger å få et barn til. Hva er sannsynligheten for at et nytt barn får denne muskelsykdommen? Begrunn svaret.
16. (4) *Cystisk fibrose skyldes recessive sykdomsalleler i CFTR-genet på kromosom 7. I en europeisk befolkning er forekomsten av cystisk fibrose omtrent 1 av 2500 nyfødte.*
- a. Anta Hardy-Weinberg-likevekt. Beregn allelfrekvensene p og q for normalalleler og sykdomsgivende alleler i *CFTR*-genet.
 - b. Beregn den forventede frekvensen av bærere i populasjonen. Angi fenotypen til bærerne.
 - c. *På tross av at sykdommen ubehandlet gir redusert reproduktiv evne (fitness), er bærerfrekvensen høy på grunn av tidligere epidemiologiske forhold.*
Forklar begrepet balansert polymorfisme og angi hos hvem i populasjonen de fleste sykdomsgivende alleler befinner seg.
17. (4)
- a. Forklar kort hvordan uniparental disomi kan oppstå (d.v.s. begge kromosomene i et kromosompar er arvet fra én av foreldrene).
 - b. Forklar kort to årsaker til at uniparental disomi kan gi opphav til sykdom.

Oppgave F (5 vekttall)

18. (5) Enzymet aldehyd dehydrogenase (ALDH2) er involvert i metabolismen av etanol. Noen mennesker har en genetisk variant som endrer enzymets kinetiske egenskaper. Disse forskjellene er vist i Michaelis-Menten-grafene i figuren nedenfor. Den genetiske varianten fører til en endring i aminosyren i posisjon 487 fra glutamat til lysin. Strukturen til begge aminosyrene er også vist i figuren.



- Estimer omtrentlig K_m , V_{max} og katalytisk effektivitet for begge enzymvariantene. Oppgi riktige enheter for alle verdier.
- Hva er den mest slående forskjellen mellom lysin og glutamat, og på hvilken måte kan denne forskjellen påvirke strukturen til et protein?

Oppgave G (15 vekttall)

- (4) Forklar hvordan nedbrytning av glykogen reguleres.
- (4) Forklar kort hvordan metabolismen i lever medvirker til å stabilisere blodglukosekonsentrasjonen:
 - fire timer etter et måltid
 - ved faste lengre enn 12 timer
 - ved langvarig faste.
- (3) Gjør rede for reaksjonene der nitrogen innføres i ureasyklus.
- (4) Ett av isoenzymene til isositrat dehydrogenase katalyserer en to-trinnsprosess som innebærer en oksidering og en dekarboksylering. Dette enzymet er en homodimer, trenger $NADP^+$ som koenzym og er allosterisk regulert.

Forklar begrepene:

- a. isoenzym
- b. oksidering
- c. dekarboksylering
- d. homodimer
- e. koenzym
- f. allosterisk regulering

Oppgave H (12 vekttall)

23. (3) *Mutasjoner i gener som koder for hudens intermediære filamenter kan føre til sykdommen epidermolysis bullosa, kjennetegnet ved at huden blir skjør og lett skades eller får blemmer.*
- a. Beskriv den trinnvise oppbygningen av intermediære filamenter fra enkel polypeptidkjede til modent filament.
 - b. Hvilken type intermediærfilamenter dominerer i epidermis (hudens epitel).
 - c. Forklar hvilken rolle disse filamentene har i epidermis, og hvordan defekter i disse strukturene fører til blemmer ved epidermolysis bullosa.
24. (3) Beskriv kort hovedtrinnene i eksocytose. Start fra en sekretorisk vesikkel til frigjøring av dens innhold i det ekstracellulære rommet.
25. (3) Beskriv kort de tre veiene til nedbryting av materiale i lysosomer.
26. (3) Beskriv kort minst tre ulike typer celleadhesjonsmolekyler og deres viktigste funksjoner i kroppen.

Oppgave I (10 vekttall)

27. (3)
- a. Hva skiller primær aktiv og sekundær aktiv transport?
 - b. Gjør rede for de to underkategoriene av sekundær aktiv transport.
 - c. Gi et eksempel på sekundær aktiv transport der Na^+ -ioner er involvert.
28. (4) Hva heter de to typene av refraktærperiode etter et aksjonspotensial, og hva ligger til grunn for dem?
29. (3)
- a. Hva heter de naturlige forekommende stamcellene som gir opphav til samtlige av kroppens celletyper, og hvor finner vi dem?
 - b. Hva er forskjellen mellom disse stamcellene og somatiske stamceller, og hvor finner vi sistnevnte?

SENSORVEILEDNING

Oppgave A (12 vekttall)

1. (4)

- d. Interstitiell vekst: kondrocytter deler seg inne i lakuner. Siden de er innkapslet, kan de ikke uten videre skille seg fra hverandre. Cellene samles derfor i isogene grupper hvor hver celle i gruppen stammer fra den samme cellen. Ved å skille ut ny ekstracellulær matriks vil dattercellene etter hvert beveger seg fra hverandre.

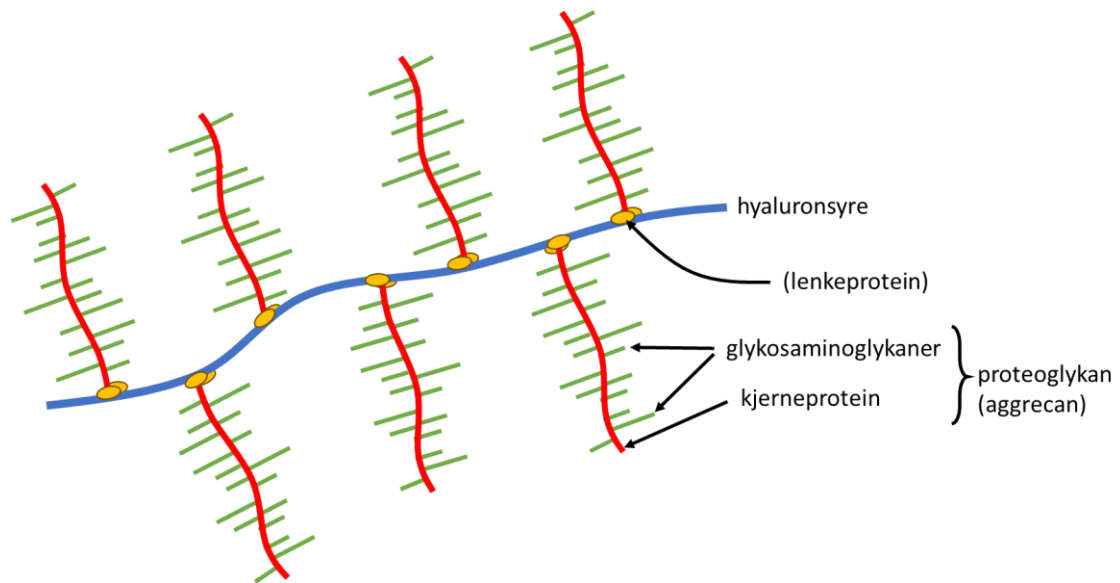
Apposisjonell vekst: vekst fra overflaten. Fibroblaster i perikondriet differensierer til kondroblaster, som legger ned ny matriks på bruskoverflaten. Etter hvert innkapsles cellene i moden matriks, og kalles da for kondrocytter.

- e. A: Perikondrium. Fast uregelmessig bindevev med rikelig type I kollagen. Eosin (rødt fargestoff) binder til positivt ladde sidekjeder i kollagenfibrene (her type-I-kollagen).

B: Område med apposisjonell vekst. Kondroblaster produserer ny umoden brusk-ECM. Denne inneholder relativt lavere mengder proteoglykanaggregater enn i modent vev noe som gir svakere basofili (svakere hematoksylinfarging). Type II-kollagen farges dessuten svakere av eosin enn type I.

C: Modent bruskvev. Kondrocytter innkapslet i ECM; nettverk av type II-kollagen fylt med proteoglykanaggregatene. De sulfaterte GAG-ene er sterkt negativt ladde og gir basofil farging med hematoksylin.

- f. Et proteoglykan består av en proteinkjerne kovalent bundet til én eller flere glykosaminoglykankjeder (GAG-er) (for eksempel kondroitinsulfat og keratansulfat). I brusk har vi store mengder av et bestemt proteoglykan (aggrecan) som kan danne store proteoglykanaggregater ved å binde seg ikke-kovalent til en lang hyaluronsyrekjede (hyaluronan, en GAG). Denne koblingen stabiliseres av lenkeproteiner. Resultatet er svært store, høyt ladde aggregater som binder vann og gir bruskens trykkfasthet. (Slike aggregater kan ha molekylvekt opp mot omtrent 200 MDa).



2. (4)

a. Det er Schwann-celler.

b. Cellen merket A er en myeliniserende Schwann-celle assosiert med ett enkelt akson. Myelin ses som den mørke ringen som omgir aksonet og består av lag på lag av Schwann-cellens plasmamembran kveilet rundt aksonet.

Cellen merket B er en ikke-myeliserende Schwann-celle som omslutter flere små umyeliniserte aksoner; hvert akson er omgitt av ett enkelt lag membran.

c. C: Små, klare synaptiske vesikler i den presynaptiske nerveenden (inneholder neurotransmittere). D Sekretoriske vesikler (granuler) i den endokrine cellen (inneholder peptidhormoner).

3. (4)
- Det er uforhornet flerlaget plateepitel. Det er flerlaget fordi vi ser flere lag med celler. Det er plateepitel fordi at de ytterste cellene (mot lumen) er flate, «plateformede». Det er uforhornet fordi cellene i det ytterste laget har tydelige cellekjerne, noe som mangler i forhornet epitel.
 - Det fungerer som en beskyttelsesbarriere mot alt som vi spiser. Det beskytter både mot mekanisk slitasje (for eksempel nøtter) og kjemisk påvirkning (for eksempel eddik, alkohol), samt mot mikroorganismer som følger med maten. At cellene er plateformede gjør at tap av én eller to celler fra overflaten har liten betydning for epitellagets tykkelse.
 - Hematoksylin binder seg til høye konsentrasjoner av negativt ladede molekyler. I cellekjerne finnes DNA i høy konsentrasjon, og det er sterkt negativt ladet; det er dette hematoksylin binder seg til.
 - I løst bindevev finner vi en blanding av celler og ekstracellulær matriks (ECM). Sammenlignet med fast uregelmessig bindevev har løst bindevev lavere fibertetthet, høyere andel grunnsubstans, og høyere celletetthet (særlig immunceller).
 - Fibre: hovedsakelig kollagen type I, med fibre orientert i mange retninger. Det finnes også elastinfibre, men de er vanligvis ikke synlige uten spesialfarging
 - Grunnstans: Består av hyaluronan og proteoglykaner med sulfaterte glykosaminoglykaner. Disse binder store mengder vann og gjør at næringsstoffer lett kan diffundere gjennom. I tillegg finnes glykoproteiner, for eksempel fibronectin
 - Celler: Fibroblaster som lager ECM, samt store mengder immunceller. (I tillegg finnes endotelceller i blodårer i dette laget og fettceller (ikke synlige her), men disse må ikke nødvendigvis nevnes for full uttelling)

Oppgave B (8 vekttall)

4. (3) CDKer er protein kinaser som er viktige for regulering av normal celledyklus. Spesielt viktig er for eksempel deres rolle i R-punktet i G1, der de er nødvendige for å fosforylere RB-proteinet (pRB) slik at E2F kan frigjøres for å transkribere S-fasegener og cellen gå inn i S-fase. CDKer er i hovedsak konstitutivt uttrykt (på ekspresjonsnivå) i de ulike fasene av celledyklus. Det er imidlertid aktiviteten til CDKene som reguleres gjennom celledyklus. Cykliner er de regulatoriske enhetene til CDKene, og det er ulike cykliner i de ulike fasene av celledyklus som binder seg til og aktiverer ulike CDKer. Aktiviteten til CDKene hemmes av spesifikke CDK-hemmere (CKler), og det er også viktig at CDKene er fosforylert på visse aminosyrer, og defosforylert på andre aminosyrer. Vekstfaktorer er viktige regulatorer av CDKer, ved at de indirekte øker nivået av cykliner, hemmer nivået av CKler, og sørger for korrekt fosforylering av CDKene.

5. (3)
- a. DNA-skade kan bidra til kreftutvikling ved at det dannes mutasjoner i kreftgener (onkogener og tumorsuppressor-gener) som overstyrer viktige kontrollmekanismer i cellen.
 - b. DNA-skade kan imidlertid også utnyttes i kreftbehandling. Ved visse cellegifter (cytostatika) og ved stråling, 'overveldes' kreftcellen med mye DNA-skade slik at DNA-skadesjekkpunktet i kreftcellene aktiveres og nivået av p53 øker. Dette vil i sin tur transkribere gener som for eksempel CKI p21, GADD45 og BAX. Særlig viktig her er BAX, som induserer apoptose slik at kreftcellen dør. Noen studenter kan også nevne at DNA-skadende kreftbehandling også på sikt kan føre til utvikling av sekundær kreft, fordi også normale celler ofte påvirkes av cellegiften eller strålingen. Dette siste poenget er imidlertid ikke nødvendig for fullgodt svar.
6. (2)
- a. Kreftfremkallende stoffer kalles karsinogener. De deles gjerne inn i mutagener og tumor promotere. Mens mutagener virker kreftfremkallende ved direkte å skade DNA slik at det oppstår mutasjoner i cellen, vil tumor promotere bidra til kreftutvikling uten at de direkte fører til mutasjoner i cellen. Tumor promotere vil imidlertid indirekte kunne føre til mutasjoner, ved for eksempel å øke celledelingen eller overlevelsen av celler. Dette vil nemlig statistisk sett øke sjansen for nye mutasjoner i cellen.
 - b. Eksempler på tumor promotere er østrogen, testosteron, visse DNA-virus (for eksempel papilloma-virus) og alkohol. Mekanismen for hvordan disse virker er ikke påkrevet for fullgodt svar, men er som følger:

Østrogen og testosteron øker proliferasjon av henholdsvis bryst-epitelceller og prostata-epitelceller, og kan dermed øke sjansen for at nye mutasjoner oppstår i disse vevene. DNA-tumovirus vil indirekte kunne øke sjansen for at nye mutasjoner oppstår i infiserte celler uten at de direkte muterer DNA i cellene. Alkohol kan bidra til kreftutvikling ved at det ved metabolisme av etanol blant annet kan endre metylering av DNA samt oksidere viktige regulerende proteiner og lipider.

Oppgave C (11 vekttall)

7. (1) Vannmolekylet er polart og kan danne hele fire H-bindinger (2 H-donor- og 2 H-akseptorgrupper) med nabovannmolekyler, hvilket gir sterk tiltrekning mellom vannmolekylene. Det reflekteres i relativt høyt smeltepunkt (0 °C) og kokepunkt (100 °C). De polare vannmolekylene har også stor evne til å inngå i ikke-kovalente interaksjoner (hydrogenbindinger og ion-dipol bindinger) med både positive ioner, molekyler og sidegrupper. Vann er derfor velegnet som løsningsmiddel for proteiner som inneholder polare, sure og/eller basiske sidegrupper. Ikke påkrevd: Vannets affinitet for disse gruppene påvirker foldingen av proteiner og fører f.eks. til at løselige proteiner eksponerer disse sidekjedene på overflaten, men apolare/hydrofobe sidekjeder ofte skjules i proteinets indre.
8. (2). Negativ tilbakekobling (feedback) fungerer som en reguleringsmekanisme for flere prosesser i kroppen. I endokrinologien handler det om å regulere

produksjon og/eller utskillelse av hormoner fra endokrine kjertler i en reguleringsløkke, 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 løkken. Eks: A fremmer B, B fremmer C, C hemmer A. Dette sørger for at konsentrasjonen av essensielle hormoner holdes stabile.

b) og e) er eksempler på negativ feedback-løkker.

9. (5)

- a. Ved binding av EGF til sin reseptor, vil konformasjonsendringer i reseptoren føre til dimerisering av reseptoren og aktivering av tyrosinkinase-domener i den intracellulære delen av reseptor-proteinet. Tyrosin-residuer i reseptoren fosforyleres, noe som i sin tur tiltrekker seg adaptorproteiner via sine SH2-domener. Dette vil så aktivere GEF (guanin nucleotide exchange factor, for eksempel SOS) som vil bytte ut GDP med GTP i RAS-proteinet. Dette endrer konformasjonen til RAS, slik at RAS-GTP nå aktiverer første MAPK i en MAPK-kaskade. MAPK1 vil så fosforylere og aktivere MAPK2 som så fosforylerer og aktiverer MAPK3.
- b. Signalveien kan skrives av ved at **1)** ligand og reseptor internaliseres, **2)** ved at EGF-reseptoren defosforyleres av spesifikke fosfataser, **3)** ved at GTP bundet til RAS hydrolyseres til GDP, eller **4)** ved at MAPKene defosforyleres av fosfataser.
- c. Andre ligander for RTKer er blant annet insulin, IGF (insulin-like growth factor), VEGF, PDGF.

10. (3)

Riktig svar er $3 \times 10^{-6} \text{ mg} = 3 \text{ ng}$

Utrekning: $1 \text{ nmol/L} = 10^{-9} \text{ mol/L}$

Konsentrasjonen av C-peptid i løsningen er da:

$$10^{-9} \text{ mol/L} \times 3000 \text{ g/mol} = 3 \times 10^{-6} \text{ g/L} = 3 \times 10^{-6} \text{ mg/ml}$$

Det er dermed $3 \times 10^{-6} \text{ mg} = 3 \text{ ng}$ C-peptid i 1 ml.

Oppgave D (15 vekttall)

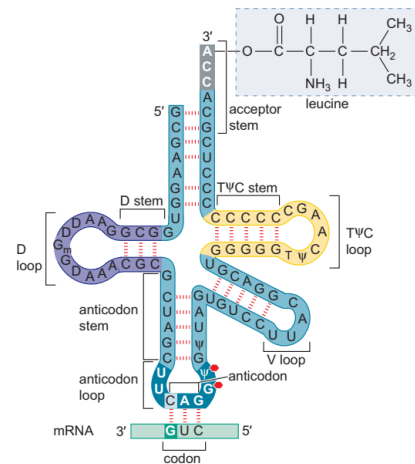
11. (5)

- a. Svaret bør inneholde minst tre av de følgende egenskapene:
 - Den genetiske koden er universell
 - Aminosyrer kodes av tripletter av nukleotider (kodoner)
 - Den genetiske koden er degenerert (flere kodoner kan kode for samme aminosyre)
 - Den genetiske koden leses i $5' \rightarrow 3'$ -retning
 - Start- og stoppkodoner definerer begynnelsen og slutten på det ferdige proteinet

- Kodonene er ikke-overlappende, og den genetiske koden har ingen mellomrom (kontinuerlig lesing)
- Koden leses i en fast leseramme («reading frame») som bestemmes av startkodonet

b. Svaret bør inneholde:

- tRNA har en kløverbladstruktur (sekundærstruktur)
- Antikodon-løkken i tRNA som baseparerer med mRNA
- En aminosyre er kovalent bundet i 3'-enden av tRNA
- tRNA fungerer som adapter mellom kodon og aminosyre



c. Svaret bør inneholde:

- Aminoacyl-tRNA-syntetaser binder én aminosyre kovalent til et spesifikt tRNA
- Det finnes én (eller noen få) spesifikk(e) aminoacyl-tRNA-syntetase(r) per aminosyre (ca. 20 hovedklasser)
- Aminoacyl-tRNA-syntetasen gjenkjenner korrekt aminosyre og riktig(e) tRNA(er) (identitets-elementer i tRNA)

(Noen studenter vil kunne svare at reaksjonen er ATP-avhengig, og at aminoacyl-tRNA-syntetaser ofte har en korrekturlesningsfunksjon)

12. (4)

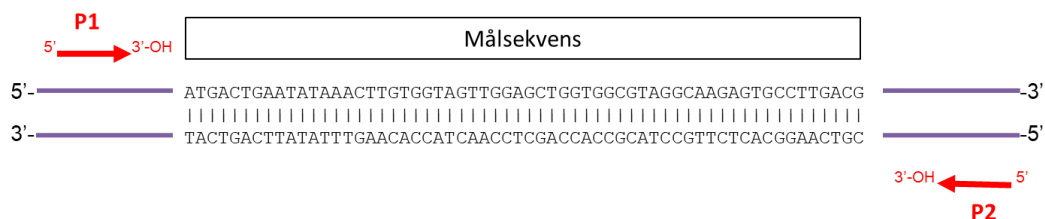
- En promoter er en regulatorisk nukleotidsekvens som er lokalisert like før/oppstrøms for transkripsjonsstart av et gen. Sekvenser i promoteren gjenkjennes av transkripsjonsfaktorer. Transkripsjonsfaktorer rekrutterer RNA polymerase til denne sekvensen og sekvensen er nødvendig for å starte transkripsjon av genet.
- Metylering av DNA skjer på cytosin (C) i et CpG-dinukleotid. Det er høy forekomst av CpG-dinukleotider i promoterområder (og i CpG-øyer) i mange eukaryote gener. Enzymene som er ansvarlig for DNA metylering heter DNA metyltransferaser.
- DNA metylering på promotere fører til inaktivering av genekspresjon, at genet er slått av. (DNA metylering finnes også i heterokromatin). Alle celler har samme sett med gener, men kan ha forskjellig genuttrykk. Et gen i den ene er

transkribert/slått på når promoteren er umetylert. I den andre celletypen er det samme genet repressert eller slått av med DNA metylering på promoteren.

13. (3) Følgende elementer bør være med i en besvarelse:

- DNA-replikasjonen foregår i S-fasen av cellyklus.
- En rekke proteiner er med på å finne startstedene for replikasjonen og initiere den.
- DNA-helikaser og DNA-topoisomeraser.
- Multiple startsteder for replikasjonen.
- Replikasjonsgaffel.
- Leading strand og lagging strand.
- En kort RNA-tråd lages og fungerer som primer for DNA-polymerasen.
- DNA-polymeraser katalyserer polymerisering i 5'- til 3'-retning.
- Okazaki-fragmenter på «lagging strand».
- Korrekturlesning ved hjelp av 3'- til 5'-eksonukleaseaktivitet.
- DNA-ligase.
- (I noen stamceller blir endene av kromosomene replikert ved hjelp av telomeraser.)

14. (3) Med PCR kan et spesifikt område i DNA mangfoldiggjøres (en målsekvens). På denne måten kan størrelsen av DNA-fragmentet og basesekvensen bestemmes. Ved å konstruere (syntetisere) et primerpar (vanligvis DNA-molekyler på 17-30 bp) vil man oppnå spesifisitet for mangfoldiggjøring av målsekvensen. Primerparet (P1 og P2 i figuren nedenfor) må binde på hver sin side av sekvensen som skal amplifiseres, og primerene må binde til komplementære sekvenser slik at forlengelsen av dem foregår i retning av den andre primeren.



PCR-reaksjonen innebærer at man til et rør tilsetter primere i overskudd, templat DNA, dNTPs, en termostabil DNA polymerase og en buffer. PCR amplifiseringen foregår ved gjentatte sykluser av tre faser:

- Denaturering av DNA-trådene (ved $\approx 95^{\circ}\text{C}$).
- Primere binder seg til målsekvensene (annealing ved $\approx 50\text{--}65^{\circ}\text{C}$).
- Forlengelse av primere (ved $\approx 72^{\circ}\text{C}$) der DNA-polymerasen syntetiserer nye tråder.

Dette gir eksponentiell amplifisering av området som er definert av primerparet. Mangfoldiggjøringen av sekvensen som er avgrenset av primerparet krever fra rundt 20-40 sykluser (avhengig av mengden av templat-DNA) og muliggjør analyse av svært små DNA-mengder.

Oppgave E (12 vekttall)

15. (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. Ved X-bundet recessiv arvegang har guttene mødre som er bærere (vanligvis friske) og de affiserte guttene er hemizygote. Autosomal recessiv er svært lite sannsynlig fordi da må begge foreldrene i både andre og tredje generasjon være bærere.
- 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 (da er ratioen 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. Kari er bærer av et recessivt X-bundet sykdomsallel. For at barnet skal få sykdommen må det være en gutt, og han må ha arvet X-kromosomet med sykdomsallelet: sannsynligheten blir dermed $0,5 \cdot 0,5 = 0,25$.

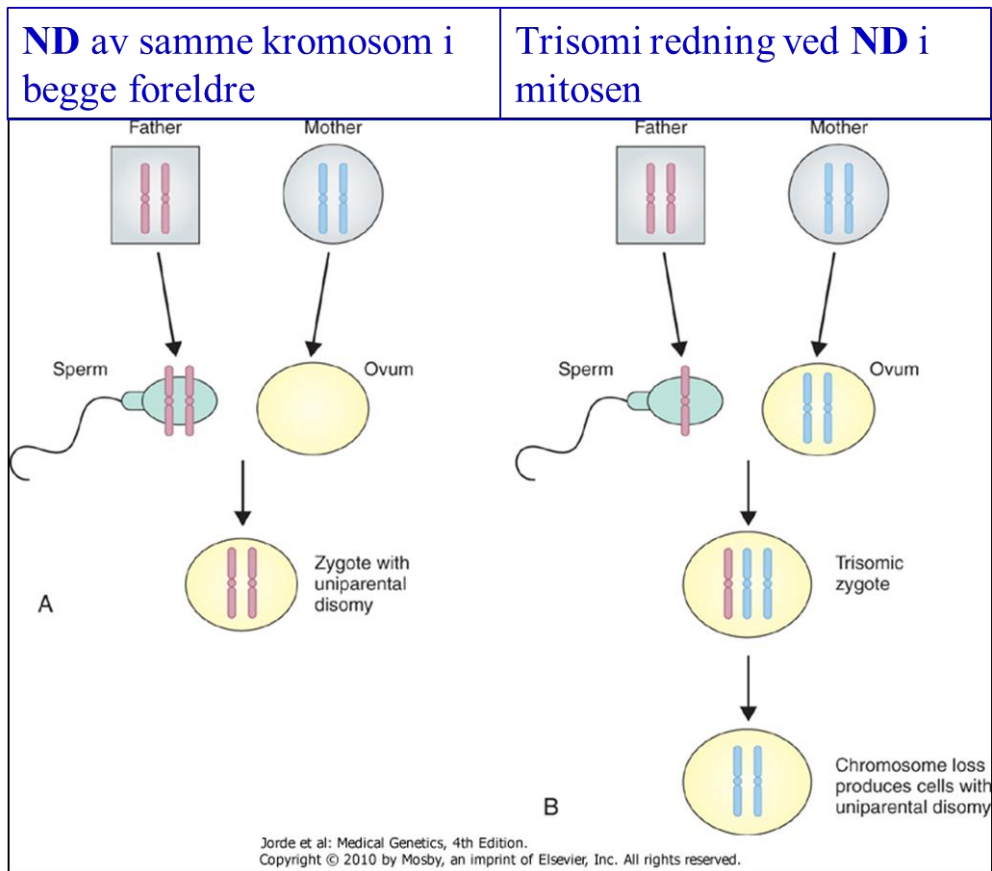
(Noen studenter vil kunne legge til at en bæreratter med skjev X-inaktivering vil kunne vise symptomer på sykdommen. Sannsynligheten for dette er lav og argumentet er ikke nødvendig i besvarelsen).

16. (4)

- a. Forekomsten av cystisk fibrose (CF) er: $q^2 = 1/2500$. Dermed blir allelfrekvensen av sykdomsgivende alleler $q = 1/50 = 0,02$. Frekvensen av normalvariantene: $p = 1 - q = 0,98$.
- b. Bærerne representerer de heterozygote: $2pq = 2 \cdot (0,98) \cdot (0,02) = 0,0392$. Bærerne har ikke CF.
- c. Balansert polymorfisme oppstår fordi ulike genotyper gir ulik reproduktiv evne (fitness). Selv om homozygote for sykdomsgivende *CFTR*-alleler har redusert fitness, har bærerne en heterozygot fordel fordi disse har høyere fitness. I tillegg befinner de fleste sykdomsgivende alleler hos bærere og ikke hos de affiserte. (Teorier for heterozygotfordel inkluderer at *CFTR*-alleler kan ha vært fordelaktig ved sykdommer som gir tap av kroppsvæske, og/eller har gitt beskyttelse mot tuberkulose, men dette forventes ikke i besvarelsen).

17. (4)

- a. Uniparental disomi kan oppstå på to måter, A) samtidig feil i meiosen hos mor og far, eller B) feil i den enes meiose etterfulgt av trisomi redning (begge bør beskrives for å få full uttelling):



- Ved samtidig feil segregering («non-disjunction», ND) av det samme kromosomet i mors og fars gametogenese vil det f. eks. kunne bli dannet en gamet hos far som bærer ett ekstra kromosom mens en gamet fra mor mangler et kromosom i det samme kromosomparet. En befruktning vil resultere i en zygote med riktig kromosomtall, men begge de to kopiene av det feilsegregerte kromosomet kommer fra den ene av foreldrene (fra far i eksempelet i figur A nedenfor).
- Alternativt kan en zygote som har 47 kromosomer, som resultat av ND i meiosen hos en av foreldrene, miste det ekstra kromosomet ved ND i en tidlig mitotisk deling i fosterutviklingen (Figur B). Da kan uniparental disomi oppstå ved trisomi redning, avhengig av hvilke av de tre homologene som er igjen etter redningen.

b. Uniparental disomi kan gi opphav til sykdom på to måter:

- En del kromosomer inneholder imprintede gener. Disse genene uttrykkes forskjellig avhengig om de er lokalisert på kromosomet som er arvet fra far eller det som er arvet fra mor. Hvordan både uniparental iso- eller heterodisomi kan gi opphav til sykdom vil studentene kanskje forklare ved hjelp av følgende eksempel, men det er prinsippet som viktig: en region av kromosom 15

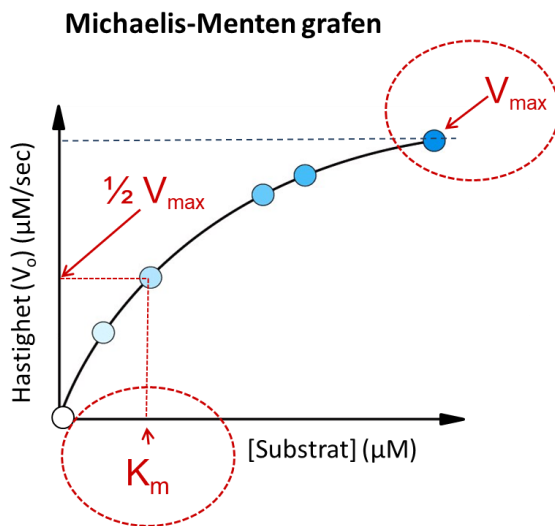
inneholder et gen som kun er aktivt på det maternelle kromosomet, og den samme regionen inneholder gener som kun er aktive på det paternelle kromosomet. Uniparental disomi av kromosom 15 vil resultere i at noen av disse genene ikke uttrykkes hos barnet, og barnet får enten Prader-Willi eller Angelman syndrom avhengig av om de to kopiene av kromosom 15 kommer fra h.h.v. mor eller far.

- Ved uniparental isodisomi har et barn arvet 2 identiske kromosomer fra en av foreldrene, som resultat feil segregering i meiose II. Dette vil kunne resultere i sykdom hvis et sykdomsallel for en recessiv sykdom er lokalisert på denne homologen.

Oppgave F (5 vekttall)

18. (5)

- c. Verdiene for K_m og V_{max} bestemmes ut fra grafen:



Når enzymet er mettet, fører ikke en ytterligere økning i substratkonsentrasjonen til noen videre økning i reaksjonshastigheten. Dette gir V_{max} -verdien. Substratkonsentrasjonen som gir halvparten av V_{max} , defineres som K_m -verdien, som angir affiniteten mellom enzymet og substratet. Ingen andre beregninger er nødvendig. Ratio mellom V_{max} og K_m (V_{max}/K_m) gir den katalytiske effektiviteten.

	Normal ALDH2	Variant ALDH2
K_m (μM)	20	100
V_{max} ($\mu\text{M}/\text{sec}$) eller ($\mu\text{M}.\text{sec}^{-1}$)	50	10
Katalytisk effektivitet ($/\text{sec}$) eller (sec^{-1})	2.5	0.1

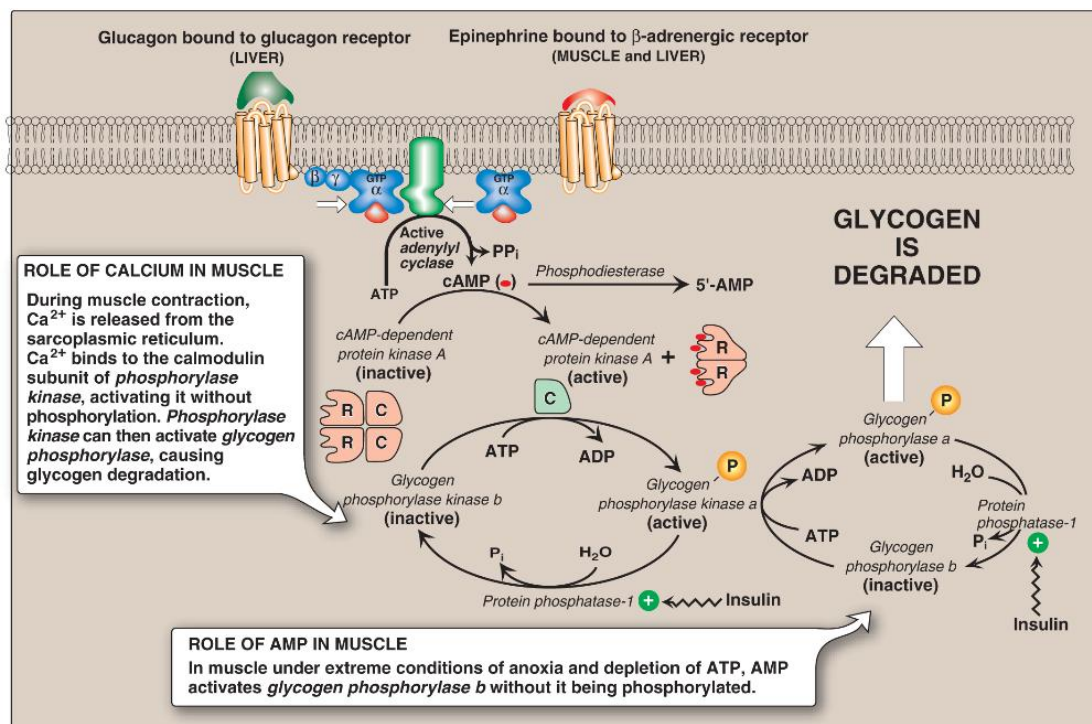
Normal ALDH2 er derfor 25 ganger mer effektiv enn variant ALDH2.

- d. Glutamat er en sur aminosyre med negativ ladning, og lysin er en basisk aminosyre med positiv ladning (ved nøytral pH). Denne endringen i ladning kan forstyrre ioniske interaksjoner i proteinets struktur eller dets interaksjon med substratene.
- Evnen til å danne hydrogenbindinger vil også endres. Lysin har en sidekjede med en aminogruppe ($-\text{NH}_4^+$ ved nøytral pH), som hovedsakelig fungerer som en hydrogenbindingsdonor, mens glutamat har en sidekjede med en karboksylgruppe (COO^- ved nøytral pH), som fungerer som en hydrogenbindingsakseptor.
- Begge svaralternativene er riktige.

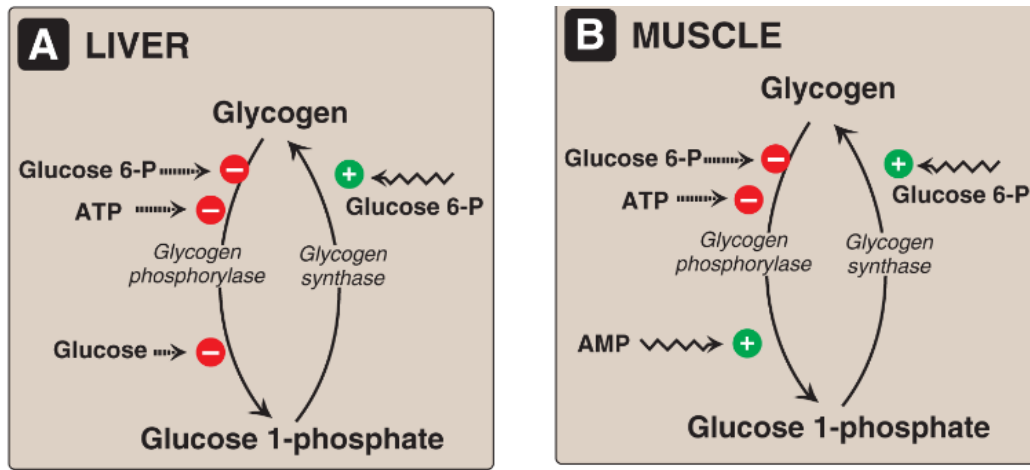
Oppgave G (15 vekttall)

19. (4) Glykogen nedbrytning reguleres via aktivering av glykogen fosforylase ved fosforylering, eller allosterisk.

Glykogen fosforylase kan aktiveres av hormonene adrenalin i skjelettmuskel og glukagon i lever som begge aktiverer adenylate syklase og dannelsen av syklisk AMP (cAMP). cAMP aktiverer PKA som fosforylerer og aktiverer glykogen fosforylase kinase som fosforylerer og aktiverer glykogen fosforylase. I tillegg blir glykogen syntase også fosforylert, men inaktivert av PKA, slik at motsatt vei til nedbrytning (syntese av glykogen) er hemmet.



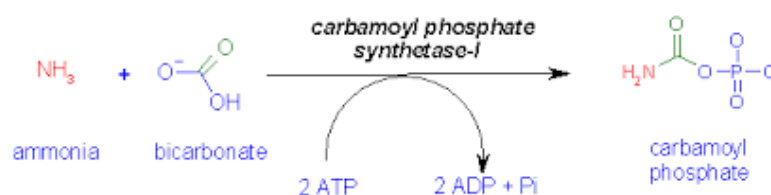
Allosterisk, vil glukose 6-fosfat og ATP hemme glykogen fosforylase og glykogen nedbrytning. AMP som er en indikator av lav energetisk tilstand, aktiverer glykogen fosforylase og glykogen nedbrytning i skjelettmuskel. I leveren, vil høye glukose konsentrasjoner ha samme negativ effekt på glykogen nedbrytning enn glukose 6-fosfat og ATP.



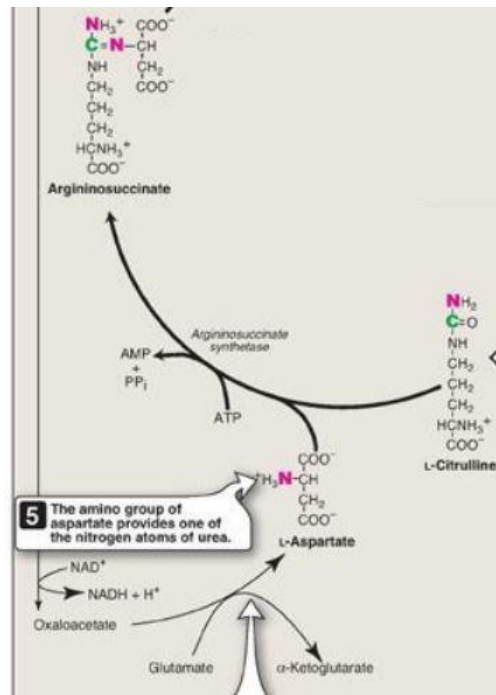
20. (4)

- Noen timer etter et måltid: Glykogenlagrene i leveren blir tatt i bruk til å opprettholde blodglukosekonsentrasjonen ved hjelp av glykogenolyse. Glykolysen stoppes, og i stedet for glukose blir katabolisme av fettsyrer (betaoksidasjon) brukt for å danne ATP i leveren, noe som sparer på blodglukose.
- Ved faste lengre enn 12 timer: leverens glykogenlager er brukt opp. Der er nå glukoneogenese i lever som danner den glukosen som er nødvendig for stabilisering av blodglukosekonsentrasjonen. Substrater til glukoneogenese (aminosyrer, glyserol, laktat) fås fra andre organer (f.eks. muskel og fettvev).
- Ved langvarig faste: samkjøring av fettsyre-forbrenning og glukoneogenese i leveren gjør at acetyl-CoA etter hvert ikke kommer inn i sitronsyresyklusen, og blir derfor omdannet til ketonlegemer ved hjelp av ketogenese. Ketonlegemer eksporteres bl.a. til hjernen sammen med glukose.

21. (3) Fritt ammonium (NH_4^+) bindes til bikarbonat (HCO_3^-) ved en energikrevende reaksjon (2 ATP) katalysert av karbamoylfosfat syntetase I (CPS-1) og som finner sted i mitokondriene i leverceller:



Det andre N-atomet innføres via aspartat ved hjelp av enzymet argininosuksinat syntetase:



Reaksjonen finner sted i cytosol. Aspartat (og N-atomet det inneholder) kommer fra glutamat og ble dannet ved aspartat aminotransferase-reaksjonen (ikke nødvendig å nevne her).

22. (4)

- Isoenzymer (eller isozymes) er enzymer som katalyserer samme kjemiske reaksjon, men har ulik aminosyresekvens. Forskjellene i aminosyresekvens kan f.eks. skyldes alternativ spleising.
- Oksidering: en enzymreaksjon som fører til at et substratmolekyl mister elektroner eller hydrogenatomer (eller vinner oksygenatomer).
- Dekarboksylering: en enzymreaksjon som fører til at CO₂ blir frigitt fra et substratmolekyl.
- Homodimer: protein som består av to identiske monomer subenheter.
- Koenzymer: organiske, men ikke-proteiske molekyler som er nødvendige for den katalytiske aktiviteten til et enzym. Ett koenzym kan være ett kosubstrat som er løs-bundet (for eksempel NAD⁺ med isositratdehydrogenase) eller en prostetisk gruppe som er kovalent-bundet (for eksempel FAD med suksinatdehydrogenase) til enzymet.
- Allosterisk regulering: enzymer som har minst ett regulatorisk sete forskjellig fra det katalytiske setet, og som forandrer konformasjon/form ved binding av en effektor (inhibitor eller aktivator) til dette regulatoriske setet.

Oppgave H (12 vekttall)

23. (3) Cytoskjelett

- a. Intermediære filamenter finnes i mange ulike utgaver, men felles er at de består av et protein med et α -helikalt stavdomene.
- **Dimer:** to monomerer går sammen i samme retning og danner coiled-coil-dimerer.
 - **Tetramer:** to slike dimere går så sammen i motsatt orientering og danner en antiparallell tetramer.
 - Åtte tetramerer legges sammen side-om-side for å danne en enhet (ULF-enhet, «unit-length filament»).
 - **Elongering:** disse enhetene (ULF-enheter) kobles sammen ende-mot-ende og danner et langt filament
 - **Modning:** etter enhetene (ULF-enheter) er koblet sammen, «strammes» filamentet til det når den endelig diameter på cirka 10 nm
- b. Keratin utgjør de intermediære filamentene i hudens epitel.
- c. Intermediære filamenter danner et tett flettverk gjennom cellen. I epitelceller forankres de til plasmamembranen i punktvisse celle-celle kontakter (desmosomer) og til basallamina via hemidesmosomer. Slik etableres et sammenhengende, mekanisk sterkt nettverk gjennom vevet, som er avgjørende for både celle-celle-adhesjon og adhesjon til basallamina. Ved feil i intermediære filamentene svekkes flettverket betydelig, og cellene mister mye av sin sterke adhesjon både til hverandre og til basal lamina. Da skal det bare et lite støt mot huden til før lagene i epidermis skilles fra hverandre eller fra basallamina – noe som fører til blemmer eller sår, slik man ser ved epidermolysis bullosa.

24. (3) Sekretoriske vesikler som inneholder de substansene cellen ønsker å frigjøre, dannes i Golgi-apparatet og transporteres langs cytoskjelettet mot plasmamembranen. Når sekretoriske vesikler kommer nær plasmamembranen skjer tethering, docking og fusjon. Tethering: Rab protein på vesikkelen binder til et tethering-protein på plasmamembran. Docking: Når tethering-proteinet gjennomgår konformasjonsendring dras vesikkelen nærmere målmembranen slik at v-SNARE (vesikkel-SNARE) i vesikkelmembranen interagerer med t-SNARE (target-SNARE) i plasmamembranen. Fusjon: når v- og t-SNARE proteinene «veves» sammen frigjøres nok energi til at vesikkelmembranen smelter sammen med plasmamembranen. Dermed havner innholdet i vesikkelen ekstracellulært. Det kan hende at noen studenter også tar med at regulert eksocytose typisk krever Ca^{2+} for at vesikler som sitter klar ved plasmamembranen skal gjennomgå siste trinn med å smelte sammen med plasmamembranen.

25. (3) De tre veiene til nedbryting av materiale i lysosomer:

- Fagocytose leverer større ekstracellulære partikler slik som bakterier og apoptotiske celler til nedbryting i lysosomet. Cellemembranen vokser rundt det som skal fagocyteres til partikkelen er omsluttet og blir tatt opp i cellen (i et fagosom). Fagosomet fusjonerer med lysosomer slik at innholdet brytes ned.
- Endocytose leverer ekstracellulært materiale og deler av plasmamembranen inkludert membranproteiner til lysosomet. En vesikkel (f.eks klatrinkledd) dannes og avsnøres fra plasma membran. Gjennom endocytisk vei (tidlig endosom - > multivesikkulært legeme -> sent endosom) vil materialet leveres til lysosomet.
- Autofagi leverer intracellulært materiale (proteiner, organeller osv) til lysosomet. En dobbelt-membran vesikkel (autofagosom) dannes rundt det som skal brytes ned i cytoplasma. Autofagosomet fusjonerer med et lysosom og leverer da sitt innhold til lysosomet.

26. (3) Definisjon av celleadhesjonsmolekyler (CAMs): Proteiner på celleoverflaten som medierer binding mellom celler eller mellom celler og ekstracellulær matris (ECM). Viktige for vevsstruktur, signaloverføring, migrasjon og celledifferensiering. Eksempler på CAMs:

Cadheriner: Ca^{2+} -avhengige celle-celle adhesjonsmolekyler. Homofil binding mellom like molekyler. Koblet til aktinfilamenter via cateniner. Viktig i vevsorganisering og embryonal utvikling.

Integriner: Heterodimere transmembrane proteiner. Binder celler til ECM (f.eks. fibronectin og kollagen). Koblet til cytoskjelettet og deltar i signaloverføring.

Selektiner: Karbohydratbindende lektiner. Viktige i immunrespons. Medierer leukocyt-rolling på endotel ved inflammasjon.

Immunoglobulin-superfamilien: F.eks. ICAM og NCAM, Kan gi både homofile og heterofile bindinger. Viktige i immunrespons og nervesystem.

Oppgave I (10 vekttall)

27. (3)

- a. Primær aktiv transport bruker ATP som "direkte" energikilde, der ATP spaltes av transportproteinet, f.eks. Na^+/K^+ ATPase. Sekundær aktiv transport bruker energi som er "lagret" i form av en elektrokjemisk gradient til et annet molekyl.
- b. Sekundær aktiv transport kan enten skje i samme retning som den elektrokjemiske gradienten som benyttes (symport) eller i motsatt retning (antiport, eller utveksler).
- c. Eksempler der den elektrokjemiske gradienten til Na^+ er involvert er $\text{Na}^+/\text{glukose}$ ko-transporter (symport), ulike $\text{Na}^+/\text{amino} \text{syre}$ ko-transportere (symport), Na^+/H^+ utveksler og $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ utveksler.

28. (4) Absolutt refraktærperiode – skyldes inaktivering av spenningsavhengige Na^+ -kanaler. Denne inaktivering må fjernes før kanalene kan åpnes igjen (Ikke krevd som del av svaret, men viktig å være klar over: Fjerning av inaktivering skjer ved repolarisering tilbake til hvilemembranpotensialet, og er enda mer effektiv dersom hvilemembranpotensialet blir enda mer negativt, slik som skjer under en etterhyperpolarisering).

Relativ refraktærperiode – skyldes at spenningsavhengige K^+ -kanaler forblir åpne en stund etter at repolariseringen har skjedd. At disse fortsatt er åpne gjør at flere spenningsavhengige Na^+ -kanaler må åpnes for å nå terskel, hvilket krever et sterkere depolariserende stimulus. (Ikke krevd som del av svaret, men viktig å være klar over: En etterhyperpolarisering er et direkte tegn på at spenningsavhengige K^+ -kanaler er fortsatt åpne, og oppstår dersom hvilemembranpotensialet er mindre negativt enn K^+ likevekstpotensialet.)

29. (3)

- a. Disse heter embryonale stamceller og finnes i blastocyststadium-embryoer, i den indre cellemassen.
- b. Embryonale stamceller er pluripotente (kan gi opphav til samtlige av kroppens celletyper) mens somatiske stamceller er multipotente, dvs gir opphav til kun et begrenset utvalg av kroppens celletyper. Somatiske stamceller finnes i ulike organer hos ferdigutviklede individer og gir opphav som regel kun til celletyper i organet de tilhører.