

Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Høst 2017

Fredag 6. oktober 2017 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 10 sider, inkludert vedlegg 1, 2 og 3.

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

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

Oppgave A

1. (3) *Et proteinkodende gen inneholder ni eksoner. Primærtranskriptet er på 80 000 baser/nukleotider. Størrelsen på det ferdig bearbejdet (prosesserte) mRNA er 2 600 baser/nukleotider (capping og poly-A-hale ikke inkludert). Dette mRNA gir opphav til et protein som er 500 aminosyrer langt. Startkodon for translasjonen er basene/nukleotidene 200-202.*

Hvor mange baser/nukleotider utgjør henholdsvis intronene, 5'-UTR, 3'-UTR og den åpne leserammen i primærtranskriptet?

2. (3) Gjør rede for spleiseprosessen av et primærtranskript for mRNA i en eukaryot celle.
3. (3) *Den angitte DNA-sekvensen nedenfor er et utsnitt av DNA som koder for en del av 5'-UTR og en del av en åpen leseramme til et mRNA.*

5' –TGGAGGAGGAACTTGCTCATTCTGGCTACG– 3'
3' –ACCTCCTCCTTGAACGAGTAAGACCGATGC– 5'

Hva er aminosyresekvensen som blir kodet av den åpne leserammen (se vedlegg 1)?

4. (3) Hvilket enzym katalyserer dannelsen av pre-tRNA i eukaryote celler? Beskriv minst to posttranskripsjonelle modifikasjoner av pre-tRNA.
5. (3) *Translasjon kan deles inn i initiering, elongering og terminering.* Gjør rede for trinnene under elongeringen.
6. (3) Ketogrupeer veksler hurtig mellom ketoform og enolform (keto-/enolautomeri).
- a. Vis med figur de to formene.



- b. Forklar hvordan dette har betydning for baseparring ved DNA-replikasjon.
- c. Hvilken mekanisme bruker cellen for å motvirke skadevirkningene av keto/enolautomeri på DNA-replikasjon?

Oppgave B

7. (6) *En genetisk polymorfisme rs2476601 med to alleler (A og G) finnes i genet PTPN22.*
- a. Hva menes med begrepet polymorfisme?
 - b. Hvilke genotyper for rs2476601 forventer du å finne i populasjonen?
Tilstedeværelse av allelene ble kartlagt i 1000 friske norske personer, og det ble funnet at A-allelet forekom på 22 av de undersøkte kromosomene.
 - c. Hva er allelfrekvensen av A- allelet og G-allelet i denne gruppen?
 - d. Hvordan kan vi bruke allelfrekvenser til å beregne genotypefrekvenser i en populasjon og hvilke forutsetninger må være tilstede?
 - e. Kan en slik polymorfisme som rs2476601 disponere for en multifaktoriell sykdom? Begrunn svaret.
8. (4) *Per og Lise kommer til deg på legekantoret med sin datter Kari på 2 ½ år. Hun har tydelig forsinket utvikling, og har ennå ikke lært seg å gå eller snakke. Du mistenker at hun er psykisk utviklingshemmet. Du bestemmer deg for å ta blodprøver og rekvirere eksomsekvensering av Kari og hennes foreldre for å undersøke om Kari kan ha en nyoppstått (de novo) mutasjon som kan forklare hennes utviklingshemming.*
- a. Redegjør kort for prinsippene for hvordan eksomsekvensering gjøres og hvordan denne undersøkelsen kan brukes til å finne *de novo* mutasjoner i Kari's proteinkodende gener. Du trenger ikke å forklare hvordan selve sekvenseringsreaksjonen skjer.
Du finner at Kari har en delesjon av ett basepar i kodon 4 i genet SYNGAP1 hvor det er kjent at mutasjoner kan gi psykisk utviklingshemming.
 - b. Hva kalles denne typen mutasjon, og hvilken konsekvens har den for SYNGAP1-proteinet? Begrunn svaret.

9. (3) *Delesjonen i SYNGAP1 ble kun funnet hos Kari og ikke hos foreldrene. Du konkluderer med at dette er en de novo mutasjon og at det er svært liten sannsynlighet for at deres neste barn vil få samme sykdom. Fire år senere kommer Per og Lise tilbake med Karis bror, Ola, som er to år. Han har en utvikling som minner mye om den foreldrene tidligere hadde sett hos Kari. Du gjør en ny gentest og finner at Ola har den samme én basepars delesjonen i SYNGAP1 som søsteren Kari.*
- Hva er den mest sannsynlige forklaringen på at Ola og Kari har samme mutasjon, når ingen av foreldrene har denne mutasjonen?
 - Omtrent hvor mange *de novo* mutasjoner har et menneske i sitt genom ved fødsel, og hvor mange av disse befinner seg i proteinkodende deler av genomet?

Oppgave C

10. (3) Beskriv hvordan fettsyrer kan aktivere transkripsjon.
11. (3) Hvordan aktiveres enzymet adenylyl-syklase av glukagon, og hva fører aktivering av adenylyl-syklase til?
12. (3) Hvordan kan et ekstracellulært signal bli forsterket inne i cellen? Bruk gjerne signalveien som er beskrevet i oppgaven over for å forklare dette.

Oppgave D

13. (1) *Det er flere ulike sjekkpunkter (kontrollpunkter) i løpet av en cellyklus.*
Forklar hva som menes med et cellyklus-sjekkpunkt.
14. (6)
- Beskriv rollen til p53 i DNA-skadesjekkpunktet i cellyklus.
 - Forklar hvordan mutasjoner i genet som koder for p53 både kan fremme kreftutvikling og redusere effekten av stråling som benyttes i kreftbehandling.

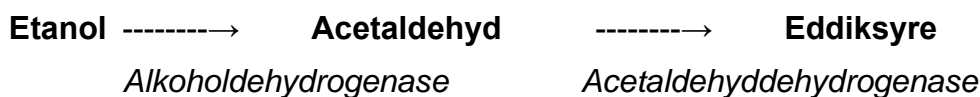
Oppgave E

15. (4)
- Beskriv lagringsformen av fett i adipocytene (fettcellene) og angi de respektive forløperne av de to typene molekyler som bindes sammen for å danne denne lagringsformen.
 - Beskriv kort hvordan hormonet adrenalin kan påvirke mobiliseringen av fett lagret i adipocytene. Angi også hvordan fett frigjort fra adipocytene transporteres i blodet.
16. (4) Beskriv kort to ulike måter et hormon kan regulere enzymaktivitet på. Angi ett eksempel fra karbohydratmetabolismen på hver av de to ulike måtene.

17. (2) Angi for hvert av utsagnene nedenfor om de er korrekte eller feil.
- Glukose er en ketose.
 - Fruktose er en heksose.
 - Glukose er et reduserende sukker.
 - Glukose og fruktose er isomerer.
18. (5) *TPP er et koenzym som er omdannet fra tiamin (vitamin B1) og som brukes av enzymer som katalyserer oksidativ dekarboksylering av α -ketosyrer.*
- Krever reaksjoner katalysert av følgende enzymer nærvær av TPP? Begrunn hvert av dine svar.
- Laktatdehydrogenase
 - Pyruvatdehydrogenase
 - Sitratsyntase
 - α -ketoglutaratdehydrogenase
 - Malatdehydrogenase

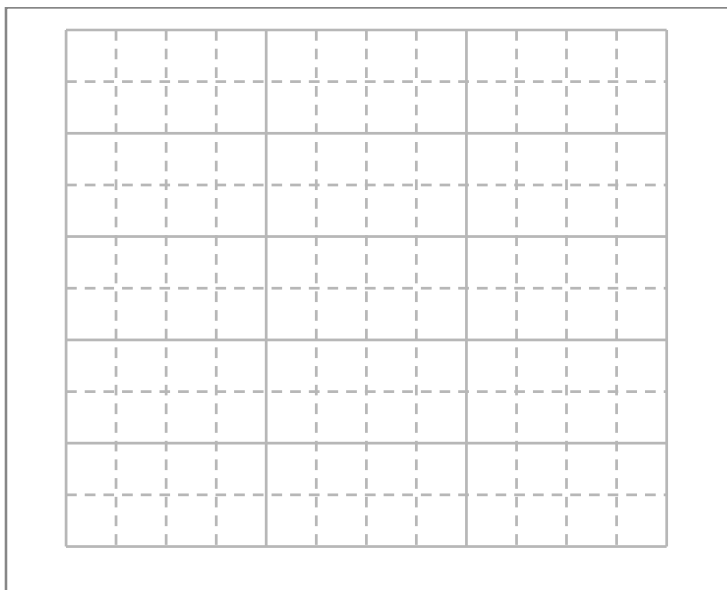
Oppgave F

19. (5) *Alkoholdehydrogenase katalyserer omdannelsen av etanol til acetaldehyd som er det første trinnet i avgiftning av alkohol. Ulike typer alkoholer kan være substrater for dette enzymet. I eksperimentet angitt nedenfor ble kinetiske parametere av dette enzymet undersøkt.*



Substratkonsentrasjon (μM)	0	25	50	100	150	250
Utgangshastighet (V_o) når substratet er metanol ($\text{nM}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	0	2	5	12	20	25
Utgangshastighet (V_o) når substratet er etanol ($\text{nM}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	0	18	23	25	25	25

Tegn et Michaelis-Menten-plot med disse dataene. Bruk dette til å svare på spørsmålene nedenfor (Grafen skal ikke leveres inn).



- Hva er omtrentlig K_m og V_{max} for alkoholdehydrogenase når henholdsvis metanol eller etanol er substrat? Angi enheter for hver verdi.
- Hvilket av substratene binder med lavest affinitet til enzymet?
- Basert på den oppgitte informasjonen, hvordan kan en metanolforgiftning behandles?
- Det aktive setet i alkoholdehydrogenase inneholder et Zn^{2+} -ion. Gjennom hvilken svak vekselvirkning/interaksjon binder Zn^{2+} til substratmolekylet (alkohol).
- Hva menes med «turnover-tall»? Har de to substratene forskjellige turnover-tall under de gitte betingelsene?

Oppgave G

- (3) Angi funksjoner til minst fire ulike klasser av adhesjonsmolekyler.
- (3) Angi hva ekstracellulær matriks består av og beskriv hvilke funksjoner de ulike komponentene har. Basalmembranen skal ikke beskrives.

Oppgave H

- (3) *Et sentralt molekylærbiologisk postulat sier at et proteins aminosyresekvens entydig bestemmer den ferdig foldete strukturen (3D-strukturen).*
 - Gi minst tre eksempler på ulike funksjoner som molekylære chaperoner har i proteinfolding og –transport.
 - Hva er bakgrunnen for betegnelsene hsp60 og hsp70 (som er to sentrale eksempler på molekylære chaperoner)?
 - Forklar hvorfor man mener at prion-proteiner utgjør et unntak fra postulatet beskrevet i oppgaveteksten.

23. (3) *Cellen har to hovedstasjoner for nedbrytning av proteiner, henholdsvis proteasomet og lysosomet.*
- Gi en kort beskrivelse av proteasomets oppbygning.
 - Forklar hvordan et protein merkes for nedbrytning i proteasomet.
 - Bortezomib er en proteasomhemmer som benyttes i kreftterapi. Molekylvekten til bortezomib er ca 400 g/mol. Beregn plasmakonsentrasjonen av bortezomib (g/L) når den molare konsentrasjonen av bortezomib i plasma er 50 nM.

Oppgave I

24. (5)
- Gjør med stikkord trinnvis rede for reaksjonsveien som utløses i skjelettmuskelcellen etter nervestimulering og som leder frem til muskelkontraksjon (selve kontraksjonsmekanismen skal ikke beskrives).
 - Gjør kort rede for ulikheter i denne reguleringen mellom tverrstripet skjelettmuskulatur, hjertemuskulatur og glatt muskulatur.
25. (3) Hva bestemmer likevekstpotensialet for en type ion som membranen er permeabel for? Svar kort.
26. (3) Forklar kort hvordan den inhibitoriske (hemmende) transmittersubstansen GABA hemmer den postsynaptiske cellen som GABA virker på: Hvilke typer ioner, reseptorer, ionekanaler og -strømmer er involvert?

Oppgave J

27. (5)
- Oppgi minst tre morfologiske forskjeller mellom glatt og tverrstripet muskelvev.
 - Bilde-1 i vedlegg 2 viser to lag med muskel som ligger ytterst i veggen til spiserøret.* Hva er forskjellen mellom lag A og lag B?
 - Bilde-2 i vedlegg 2 viser et utsnitt fra bilde A ved høyere forstørrelse.* Hva er forskjellen mellom fibrene i områdene C og D?
 - Hvilke to vevstyper er det mest av i bilde-3 i vedlegg 2, og hvilke strukturer er merket med pilene E, F og G?
28. (5) *Bildet i vedlegg 3 viser et snitt fra kompakt benvev farget med hematoksylin og eosin.*
- Hva heter den strukturelle enheten i kompakt benvev (vist i flere eksempler i bildet)? Forklar hvordan disse strukturene blir dannet.
 - Forklar hvordan osteoklaster bryter ned benvev.
 - Hvilke strukturer er merket med pilene A, B og C?
 - Forklar hvordan osteocytene får næringsstoffer etter mineralisering av den ekstracellulære matriksen.

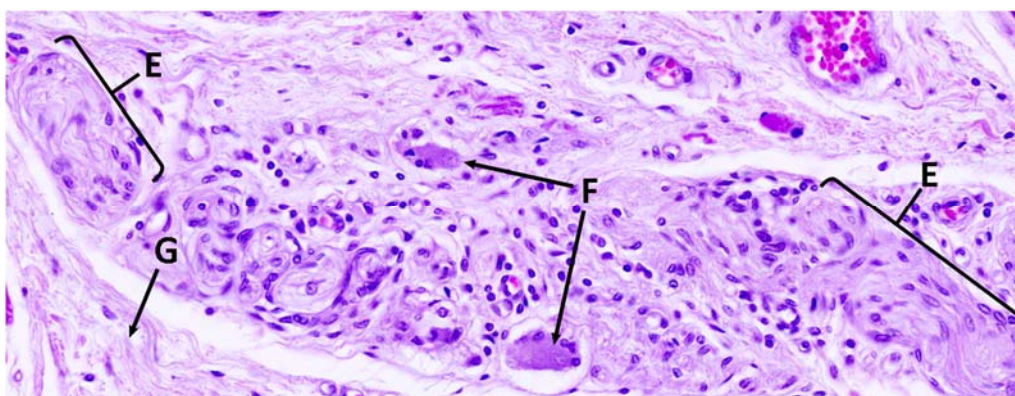
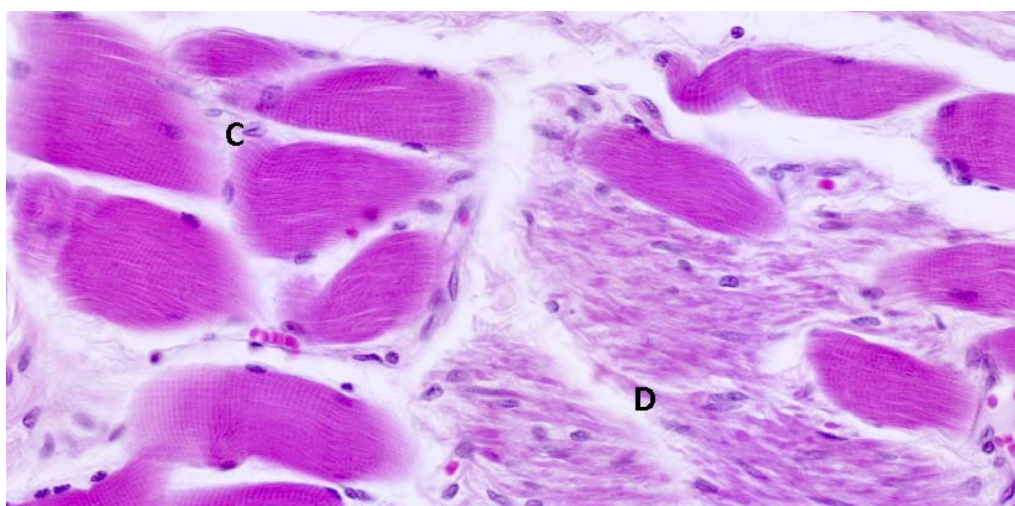
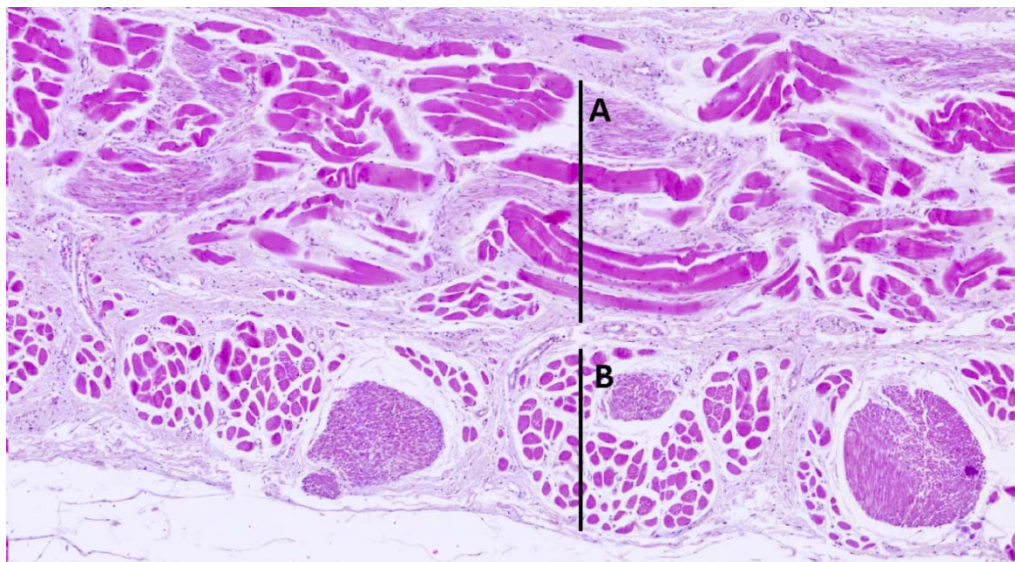
A handwritten signature in green ink, appearing to read "Knut Skjold" or similar, written in a cursive style.

Signatur leder av eksamenskommissjon

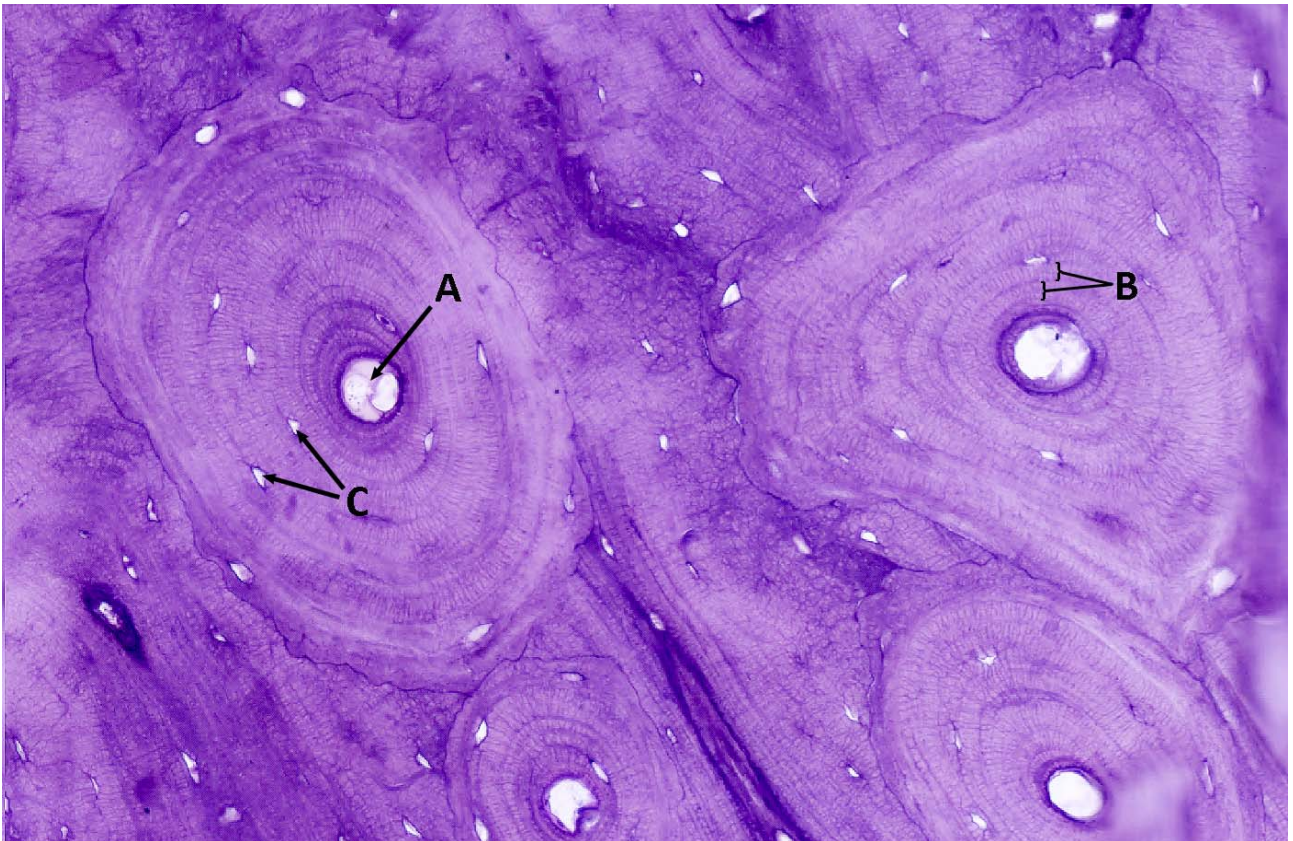
Vedlegg 1, Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Høst 2017

		Andre base					
		U	C	A	G		
Første base	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] Gin 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	
						Tredje base	

Vedlegg 2, Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Høst 2017



Vedlegg 3, Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Høst



Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Høst 2017

Fredag 6. oktober 2017 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 10 sider, inkludert vedlegg 1, 2 og 3.

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

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

SENSORVEILEDNING

Oppgave A

1. (3) Intronene: 77 400 baser/nukleotider
5'-UTR: 199 baser/nukleotider
Åpen leseramme: 1 500 baser/nukleotider
3'-UTR: 901 baser/nukleotider; 898 baser/nukleotider hvis man ikke medregner stoppkodon; begge svarene skal godtas. Hvis noen legger på 100-200 nukleotider for en poly-A-hale; så skal det også godtas.
2. (3) Med spleising menes fjerning av intronsekvenser i primærtranskripter for eukaryote mRNA. Spleisingen foregår i cellekjernen. Prosessen utføres av spleisosomer, som består av protein- og RNA-komplekser. Spleiseosomet gjenkjenner overgangene mellom introner og eksoner og forgreiningsssetene ("branch sites") i primærtranskriptet, fjerner intronene og katalyserer reaksjoner som spleiser eksonene sammen. Først binder 2'-OH i "branch site"-nukleotidet seg til 5'-enden av nukleotid 1 i intronet. Dette innebærer at primærtranskriptet blir kuttet i ekson/intron-overgangen. Vi får dannet en lassolignende (lariat) struktur. Deretter bindes 5'-enden av ekson 2 til 3'-enden av ekson 1, og lassoen (intronet) blir frigjort.
3. (3) Met-Ser-Lys-Phe-Leu-Leu
Studentene må her benytte en tabell over den genetiske kode som vedlegges eksamen.

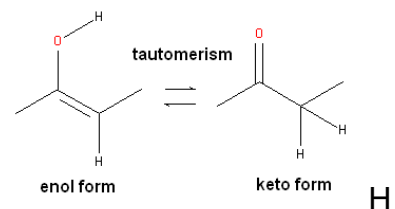


4. (3) Dannelsen av pre-tRNA i eukaryote celler blir utført av RNA polymerase III. Følgende posttranskripsjonelle modifikasjoner av pre-tRNA kan nevnes:
- Fjerning av en nukleotidsekvens i 5'-enden.
 - Fjerning av en nukleotidsekvens inne i pre-tRNA.
 - Fjerning av nukleotider i 3'-enden og deretter påheking av en CCA-sekvens.
 - Modifisering av en rekke baser.
5. (3) Elongeringen av translasjonen bør deles inn i 3 trinn:
- tRNA med riktig antikodon i forhold til mRNA og riktig aminosyre i 3'-enden binder seg til A-setet på ribosomet. Dette krever GTP og proteiner (EF i prokaryote celler og eEF i eukaryote celler).
 - Dannelse av peptidbinding mellom aminosyrene bundet til tRNA i P- og A-setet. Dannelse av peptidbindingen blir katalysert av et ribozym.
 - Siste trinnet i elongeringen kalles translokasjon. Her foregår det en forflytning av mRNA i forhold til ribosomet på 3 nukleotider. Dette krever GTP og proteiner (EF i prokaryote celler og eEF i eukaryote celler).

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

6. (3)

- a. Keto-/enolautomeri dreier seg om at ketoner i vandig løsning kontinuerlig veksler mellom to former: keto- og enolformen. I enolformen har O-atomet bundet et H-atom (ketogruppen blir til alkoholgruppe) og dobbeltbindingen er forskjøvet til C-C (eller C-N) naboatomene, som mister et H-atom. (Litt lettvis sier vi at forflyttes innad i molekylet, men det dreier seg om indirekte overføringer via omgivende vannmolekyler). Likevekten er vanligvis sterkt forskjøvet i retning ketoformen.



- b. Baseparingen i DNA er basert på hydrogenbindinger. Mens (den normale) ketoformen i f. eks. thymin er H-akseptor, er alkoholformen H-donor. Samtidig gjør forskyvning av dobbeltbinding at N-gruppen i ringen omdannes fra H-donor til H-akseptor. Dette resulterer i feilparing av basene. (Tilsvarende gjelder de andre basene.)
- c. Denne feilparingen er ikke et tilfeldig fenomen grunnet upresis funksjon av DNA-polymerasen, men noe som nødvendigvis må skje og som skjer i stort omfang. Hvilket gjør det tvingende nødvendig at DNA-polymerasen leser korrektur, dvs sjekker at korrekt base er satt in før neste base inkorporeres og fjerner feil base ved 3'- til 5'-eksonukleasaktivitet.

Oppgave B

7. (6)
- Genetisk variasjon er når en spesifikk posisjon i genomet har forskjellige nukleotider ved sammenligning av genomsekvenser innad i en populasjon. Hvis det sjeldneste allelet har en frekvens på mer enn 1% kalles den genetiske variasjonen for en polymorfisme.
 - De to allelene A og G kan danne tre genotyper i populasjonen, A/A, G/A og G/G.
 - Det ble undersøkt 1000 individer. Av de 2000 undersøkte kromosomene hadde 22 A-allelet og de resterende G. A-allelet har dermed en frekvens (q) på $22/2000 = 0,011$ eller 1,1%. G-allelet har da en frekvens (p) $= 1 - 0,011 = 0,989$ (98,9%).
 - Vi kan bruke allelfrekvensene (p og q) til å beregne genotypfrekvenser gjennom å benytte Hardy-Weinberg formelen som sier at $p^2 + 2pq + q^2 = 1$
Forutsetninger er at populasjonen er i tilnærmet Hardy-Weinberg likevekt: tilfeldig partnervalg, stor populasjon, ingen migrasjon eller genetisk drift, ingen nye mutasjoner og ingen seleksjon.
 - Ja, denne polymorfismen kan disponere for multifaktoriell sykdom. En multifaktoriell sykdom er en sykdom som skyldes et komplisert samspill mellom flere ulike risikofaktorer, både genetiske (i sårbarhetsgener) og en eller flere miljøfaktorer. De genetiske risikofaktorene kan være polymorfismer som finnes utbredt i befolkningen.
8. (4)
- Ved eksomsekvensering fragmenterer man først DNA i mindre fragmenter. Disse fragmentene hybridiseres med eksonene, som er festet på mikromatriser. Dette fører til at fragmenter med eksoner vil hybridisere og binde seg til mikromatrisen, mens resten av genomet ikke vil binde seg. Etter hybridisering vaskes ubundet DNA bort. Deretter elueres eksonfragmentene fra mikromatrisen og sekvenseres. Etter sekvensering gjøres bioinformatisk analyse for å identifisere genetiske varianter som kun finnes hos barnet (Kari) og ikke hos foreldrene for å finne ut hvilke varianter som er nyoppståtte (= *de novo*).
 - Svaret vi er på jakt etter er *frameshift-mutasjon*. Denne typen mutasjoner forstyrrer leserammen og fører til at alle kodon etter delesjonen vil endres. Dette vil i de aller fleste tilfeller føre til at proteinet mister sin funksjon.
9. (3)
- Den mest sannsynlige forklaringen på dette er at en av foreldrene (Per eller Lise) har en *gonademosaiikk*. Det vil si at det har oppstått en *de novo*-mutasjon i *SYNGAP1* hos en av dem på et eller annet tidspunkt i utviklingen (på et stadium *etter* befruktningen). Denne mutasjonen har rammet celler som har dannet gonadene. Det innebærer at alle eller noen av kjønnscellene hos enten Per eller Lise har denne

mutasjonen. Mutasjonen har i dette tilfellet ikke rammet cellene som gir opphav til blodceller og ble derfor ikke påvist i DNA isolert fra blod.

- b. Mennesker har vanligvis <100 *de novo*-mutasjoner i sitt genom. Færre enn 5 av disse er vanligvis i eksomet. Det vil kunne være mindre forskjeller i hvilke tall ulike lærebøker gir for dette så her forventes omtrentlige tall i svaret.

Oppgave C

10. (3) Fettsyrer kan binde seg til en subfamilie av transkripsjonsfaktorer i kjernereseptorfamilien. Disse heter peroksisom-proliferatoraktiverte reseptorer (peroxisomal proliferator-activated receptors PPARs), kodet av tre ulike gener). Sammen med kjernereseptoren retinoid-X-reseptor (RXR) vil et PPAR-RXR-kompleks kunne binde seg til DNA-responselementer i tilknytning til transkripsjonsstart i en rekke gener som er regulert av denne heterodimeren. Slike gener kalles for øvrig for målgener for PPARs. DNA-responselementene (i dette tilfellet «direct repeat-1»/DR-1) er typisk lokalisert i «enhancer»-regioner med noe avstand fra transkripsjonsstart (typisk – 500 til -2000 bp).

Ved direkte binding av en fettsyre til det ligandbindende domenet til PPAR vil PPAR-RXR-komplekset aktiveres og stimulere transkripsjon av genet som er tilknyttet enhanceren. Aktiveringen innebærer at korepressorer faller av og at koaktivatorer rekrutteres til PPAR-RXR-heterodimeren. Koaktivatorene vil så rekruttere det basale transkripsjonsmaskineriet til transkripsjonsstart og stimulere transkripsjon.

Tilleggsinformasjon: Det forventes ikke at kandidaten skal vite at PPAR-proteiner kodes fra tre nært beslektede gener som alle binder fettsyrer eller detaljene om DR1. Det er heller ikke forventet at de nevner poenget med utbytting av korepressor med koaktivator. Naturen er forøvrig lunefull: PPARs er i litteraturen beskrevet som kroppens «fettsyre-sensorer». Det er imidlertid gode indikasjoner på at fettsyrer også kan binde til og aktivere RXR (som inngår i en PPAR-RXR- eller RXR-RXR-dimer). Dette foreleses ikke, men det skal ikke betraktes som galt svar dersom noen likevel skulle kjenne til dette.

11. (3) Adenylsyklase blir aktivert når en ligand, f.eks. glukagon, bindes til sin reseptor som er en G-protein-koblet reseptor. Ved binding av ligand vil et heteromert G-protein bestående av en α -subenhet og en $\beta\gamma$ -subenhet bindes til reseptoren. Dette fører til en konformasjonsendring i G-proteinet slik at α -subenheten og $\beta\gamma$ -subenheten går fra hverandre og begge subenhetene dissosierer fra reseptoren. Nå er α -subenhetens affinitet for GTP blitt større enn for GDP, og GDP blir derfor byttet ut med GTP. Vi har nå fått en aktivert α -subenhet som diffunderer i membranen og aktiverer adenylat-syklase. Resultatet blir at det intracellulære nivået av cAMP øker. Dette igjen aktiverer cAMP-avhengig protein-kinase (PKA).

12. (3)
- i. Ett aktivert G-protein koblet reseptormolekyl kan aktivere mange heteromere G-proteiner i og med at disse proteinene diffunderer lateralt i membranen.
 - ii. Siden adenylylase er et enzym, vil ett aktivert adenylylase-molekyl kunne gi mange cAMP-molekyler (produkt).
 - iii. cAMP aktiverer proteinkinase A (PKA) som er et enzym som fosforylerer proteiner (substrater). Ett aktivert PKA-molekyl kan fosforylere mange substratmolekyler.

Oppgave D

13. (1) I sjekkpunktene (kontrollpunktene) i cellyklus må cellen avgjøre om den skal stoppe eller gå videre gjennom syklusen. Cellen «sjekker» da om forholdene ligger til rette for å gå videre – for eksempel i form av tilgang på vekstfaktorer (R-punktet i G1 som reguleres av pRB) og at DNA er intakt (DNA-skadesjekkpunktet i G1 og G2).
14. (6)
- a. Proteinet p53 er en transkripsjonsfaktor med kort halveringstid på grunn av kontinuerlig degradering i proteasomer. Ved DNA-skade blir p53 fosforylert, noe som hindrer degraderingen av proteinet, samtidig med at proteinet aktiveres. Aktivert p53 transkriberer 100-vis av gener som koder for proteiner som regulerer prosesser som cellyklus (f.eks. p21), DNA-reparasjon (f.eks. GADD45) og apoptose (f.eks. BAX). Ved p53-indusert økning i CKI p21 hemmes CDKene. Cellen stopper da i G1 og får tid til å reparere sitt DNA. Ved transkripsjon av GADD45 stimuleres reparasjon av det skadete DNAet, og cellen overlever. Dersom cellen ikke klarer å reparere det skadete DNAet, vil p53 transkribere det apoptose-induserende genet BAX, og cellen dør ved apoptose.
 - b. Transkripsjonsfaktoren p53 er et tumor-suppressorprotein. Mutasjoner («loss-of function»-mutasjoner) i genet for p53 kan føre til redusert nivå eller aktivitet av p53-proteinet. Slike mutasjoner resulterer i at p53-proteinet ikke lenger vil kunne transkribere p21, GADD45 eller BAX. Cellen stopper ikke i G1, DNA blir ikke tilstrekkelig reparert, og cellen dør ikke ved apoptose. Resultatet er at cellen overlever (og deler seg) med skadet DNA. Dette øker sjansen for at nye mutasjoner oppstår, og fremmer derved kreftutvikling.
Kreft behandles ofte med stråling, noe som hemmer celledeling og dreper kreftcellene ved at det induseres DNA-skade i cellene. Dette vil i sin tur aktivere DNA-skadesjekkpunktet, som via p53-indusert p21 og BAX henholdsvis hemmer celledeling og dreper kreftcellene. Ved «loss-of function»-mutasjoner i p53-genet, vil det ikke være tilstrekkelige nivåer med aktiv p53 til å transkribere p21 og BAX til tross

for at DNAet i kreftcellene er skadet. Resultatet er at kreftcellene overlever og deler seg videre, og effekten av kreftbehandlingen er dermed redusert.

Oppgave E

15. (4)

- a. TAG (triacylglycerol) er lagringsformen, der fettsyrekjedene er bundet til glyserolstammen med esterbinding. Byggesteiner er hhv. glukose (via dihydroksyacetone-fosfat DHAP) for glyserolstammen (i visse situasjoner pyruvat via glukoneogenesen), og Acetyl-CoA (Malonyl-CoA er også riktig) for fettsyrene.
- b. Adrenalin vil, via PKA, medføre fosforylering av det beskyttende perilipinlaget rundt fettdråpen, noe som medfører at TAG gjøres tilgjengelig for den fosforylerte og aktiverte hormon-sensitiv lipase (HSL), som katalyserer hydrolyse av esterbindingene og dermed frigjøring av fettsyrer fra TAG. De hydrofobe fettsyrene må transporteres vha. proteinet albumin i blodbanen.

16. (4) To av de følgende tre mekanismene forventes beskrevet:

- I. Kovalent modifikasjon: fosforylering/defosforylering i de alle fleste tilfeller, hvor fosfat grupper blir heftet/fjernet fra bestemte serin-, treonin- eller tyrosin-grupper. Eks: insulin vil stimulere defosforylering og aktivering av glykogen-syntase. Glukagon vil stimulere fosforylering og inaktivering av glykogen-syntase.
- II. Allosterisk regulering: allosteriske enzymer er regulert av molekyler (effektorer, som kan være aktivatorer eller inhibitorer) som binder til enzymet på et sete som ikke er det aktive setet. Eks: insulin vil stimulere produksjon av det allosteriske regulatormolekylet fruktose 2,6BP som stimulerer glykolyseenzymet fosfofruktokinase-1 og hemmer glukoneogenese-enzymet fruktose-1,6-bifosfatase. Glukagon vil hemme produksjon av fruktose 2,6BP.
- III. Økt/ redusert transkripsjon av gen som koder for enzymet. Eks: glukagon vil stimulere transkripsjon av genet for glukoneogenese-enzymet fosfoenolpyruvat-karboksykinase.

17. (2)

- a. Ikke korrekt.
- b. Korrekt.
- c. Korrekt.
- d. Korrekt.

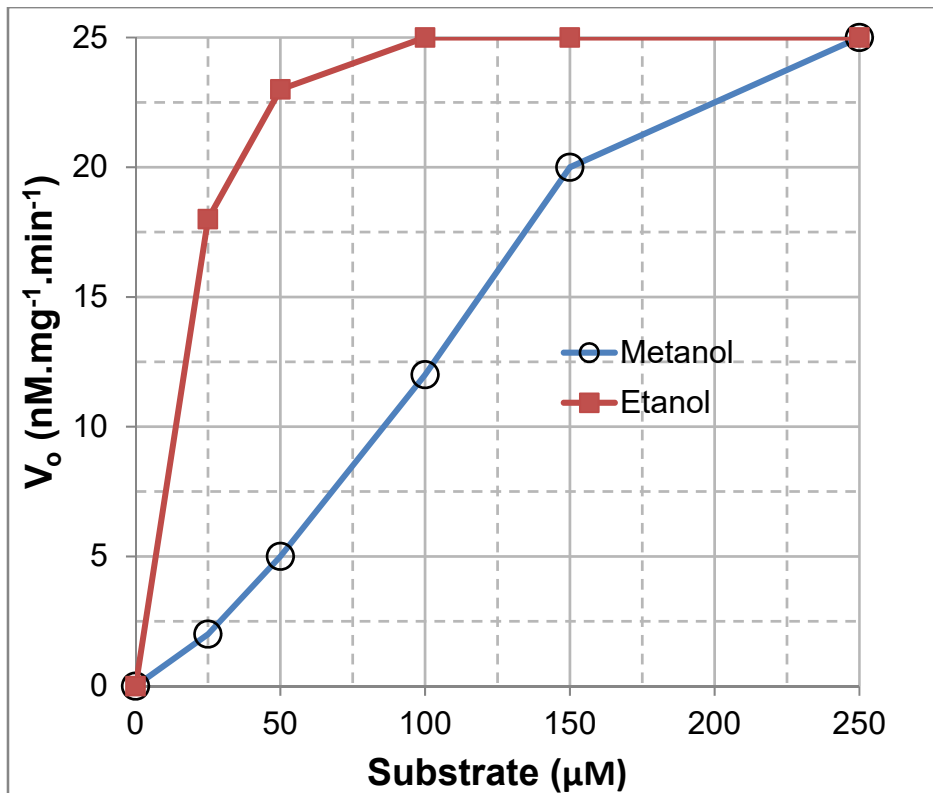
18. (5)

- a. Laktatdehydrogenase: Nei, enzymet bruker NAD^+/NADH , men ikke koenzym basert på TPP.
- b. Pyruvatdehydrogenase (PDH): Ja, PDH katalyserer oksidativ dekarboksylering fra pyruvat til Acetyl-CoA og anvender flere koenzymmer inkludert TPP.
- c. Sitratsyntase: Nei, enzymet bruker ikke koenzym.

- d. α -Ketoglutaratdehydrogenase: Ja, α -ketoglutaratdehydrogenase katalyserer oksidativ dekarboksylering fra α -ketoglutarat til succinyl-CoA. Enzymet er likt pyruvatdehydrogenase og bruker TPP som koenzym.
- e. Malatdehydrogenase: Nei, enzymet bruker NAD^+/NADH , men ikke koenzym basert på TPP.

Oppgave F

19. (5) Studentenes graf vil se slik ut, men den blir ikke levert inn:



- a. Metanol (K_m) = $\sim 100 \mu\text{M}$
Metanol (V_{max}) = $25 \text{ nM}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$
Etanol (K_m) = $\sim 20 \mu\text{M}$
Etanol (V_{max}) = $25 \text{ nM}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$
- b. Metanol, fordi etanol har lavere K_m enn metanol.
- c. Metanolforgifting kan behandles ved å gi pasienten etanol. Fordi etanol har en høyere affinitet enn metanol for enzymet, vil etanol fortrinnsvis binde seg til enzymet og forhindre ytterligere metabolisme av metanol. Dette vil forsinke metanolmetabolismen, til metanolen er eliminert fra pasientens system, enten naturlig eller via dialyse.

- d. Ion-dipol-interaksjon; mellom det positivt ladede Zn^{2+} og den partielle negative ladningen på oksygenatomet i alkoholen.
- e. «Turnover-tallet» er det maksimale antall substratmolekyler som kan omdannes til produktmolekyl med 1 molekyl enzym i en gitt tidsperiode (minutter eller sekunder). I begge forsøkene ble samme mengde enzym brukt og derved samme V_{max} . Dette gir ingen forskjell i «Turnover-tallet».

Oppgave G

- 20. (3) Kadheriner er de viktigste celle-celle adhesjonsmolekyler. Viktige i epitel og nervevev. Integriner er de viktigste matriksreseptorene. De binder også heterofilt til immunglobulin relaterte adhesjonsmolekyler ved betennelse. Immunglobulin relaterte adhesjonsmolekyler binder heterofilt til integriner ved betennelse. De fungerer også i homofile bindinger som adhesjonsmolekyler i nervevev. Selektiner binder heterofilt til karbohydrater ved betennelse.
- 21. (3) Fiberdannende kollagener danner fibre som er vesentlig for vevets styrke. De dekorerer av facitkollagener som bindes til andre matriksproteiner. Glykosaminoglykaner/proteoglykaner binder store mengder vann og motstår kompresjon. De smører ledd. De fungerer som et filter for celler og molekyler. Videre binder de signalmolekyler og fungerer som et reservoar for disse. Noen proteoglykaner virker som overflatereseptorer. De er viktige ved regenerasjon av vev. Elastin er elastiske proteiner som finnes f.eks. i arterier og lunge. Fibronektin er viktige bindingsmolekyler i matriks.

Oppgave H

- 22. (3)
 - a. i) Hjelp til med folding av proteiner, bl.a. ved å løsne opp ved feilfolding. ii) Hindre utfelling av ny-syntetiserte proteiner (som lett kan danne uløselige aggregater dersom hydrofobe deler av proteinene kommer i kontakt). iii) Hjelp til med å refolde proteiner som er feilfoldet f eks ved varmepåvirkning. iv) Assistere ved transport av proteiner som skal gjennom membraner etter syntese på ribosomene (spesielt for transport inn i mitokondrier og peroksisomer) ved å hjelpe til med å folde ut proteinene før transporten, bidra til selve transporten og assistere foldingen når proteinet har kommet gjennom membranen.
 - b. De ble først oppdaget gjennom funksjon iii) og ble derfor kalt Heat shock proteins, og der tallet angir omtrentlig molekylvekt i kilodalton.
 - c. Prionproteiner kan innta to helt ulike konformasjoner, som hver for seg er stabile, hvorav den ene er ikke-funksjonell og feil, og der denne kan indusere den korrekt foldete varianten til å feilfoldes → "smittsom" feilfolding.

23. (3)

- a. Proteasomet er en ATP-avhengig protease som finnes i cytosol og i kjernen. Under normale forhold vil proteasomet stå for nedbrytningen av hovedparten av intracellulære proteiner, særlig de som omsettes raskt, altså kortlevde proteiner. Proteasomet er et proteinkompleks bestående av et sentralt sylinderekompleks kalt 20S samt endekompleksene kalt 19S. 19S-endekomplekset gjenkjenner proteiner som skal brytes ned. Dette krever at substratet er kovalent bundet til kjeder av proteinet ubikvitin, hvor 19S er vist å ha flere binding seter for ubikvitin. Substratet må også foldes ut før det kan tres inn i proteasomet, noe som krever chaperoner og energi i form av ATP hydrolyse. En konformasjonsendring i 19S fører til at substratet tres inn i sylinderekomplekset 20S hvor det bli degradert. 20S danner fire heptameriske ringer bestående av syv proteinsubenheter. I de to sentrale ringene finner vi β -subenhetene som besitter proteaseaktivitet. De ulike β -subenhetene har forskjellig proteaseaktivitet og kløyver derfor polypeptidkjeden etter ulike aminosyrer (sure, basiske eller hydrofobe), noe som resulterer i peptider med ulik lengde og aminosyresekvens.
- b. Protein som skal brytes ned (substratet) merkes med et lite protein kalt ubikvitin. Ubikvitin festes med en kovalent binding til en lysin (K) i substratet ved hjelp av såkalte E1-, E2- og E3-enzymmer. Ubikvitin har selv flere lysin aminosyrer som kan konjugeres til en annen ubikvitin og det kan dannes poly-ubikvitinkjeder, f.eks K48-kjeder som er et signal for proteasomal nedbrytning.
- c. Molaritet: $50 \text{ nM} = 50 \text{ nmol/L} = 50 \cdot 10^{-9} \text{ mol/L} = 5 \cdot 10^{-8} \text{ mol/L}$
Molekylvekt: 400 g/mol

$$\text{Konsentrasjonen i g/L blir da:} \quad \text{mol/L} = \frac{\text{X g/L}}{\text{g/mol}}$$

$$5 \cdot 10^{-8} \text{ mol/L} \cdot 400 \text{ g/mol} = 2000 \cdot 10^{-8} \text{ g/L} = 2 \cdot 10^{-5} \text{ g/L}$$

Konsentrasjonen av bortezomib i serum vil altså være $2 \cdot 10^{-5} \text{ g/L} = 20 \text{ ug/L}$.

Oppgave I

24. (5)

- a. I skjelettmuskulatur utløses kontraksjon gjennom følgende trinn: 1) Nervestimulering utløser aksjonspotensialer i muskelcellemembranen. 2) Når aksjonspotensialet når T-rørene, induseres konformasjonsendringer i spenningsavhengige kalsiumkanaler innleiret i T-rørmembranen. 3. Dette leder til åpning av kalsiumkanaler i SER, hvilket medfører utslipp av Ca^{2+} til cytosol. 4. I cytosol binder Ca^{2+} seg til troponinmolekyler og utløser konformasjonsendringer av disse. 5. Troponin er bundet til lange

trådformete tropomyosinmolekyler som ligger langsetter aktinfilamentene, og konformasjonsendringen av troponin medfører at myosintrådene trekkes til side slik at myosin får tilgang til og starter vandring langs aktinfilamentene slik at sarkomeren kontraheres.

- b. I skjelettmuskulatur er kalsiumkanalen i T-rørene direkte fysisk koplet til kalsiumkanalene i SER, noe som sikrer rask og presis overføring av signalet om Ca^{2+} -frigjøring fra SER til cytosol. I hjertemuskulatur er det ikke direkte fysisk kopling. Her foregår koplingen ved innstrømning av små mengder Ca^{2+} fra lumen av T-rørene (= cellens utside), via binding til og åpning av kalsiumkanalene i SER (en langsommere prosess, men som gir andre muligheter for regulering og medikamentell påvirkning).

Også i glatt muskulatur spiller frigjøring av Ca^{2+} fra SER en sentral rolle. Men her kan frigjøringen skje som resultat av ulike stimuli, som binding av signalmolekyler til reseptorer i cellemembranen og overføring til SER via sekundære budbringere eller via innstrømning av Ca^{2+} etter åpning av Ca^{2+} -kanaler i yttermembranen. Videre signalvei går via binding av Ca^{2+} til proteinet calmodulin (beslektet med troponin-C), som så binder seg til og aktiverer enzymet myosin-lett-kjede-kinase (MCLK). Hvilket fører til fosforylering av myosin-lette-kjeder (som er bundet til myosin), som så gir aktivering av myosin og muskelkontraksjon.

25. (3) Likevekstpotensialet for en type permeable ioner som membranen er permeabel for, tilsvarer membranpotensialet der det ikke er noen netto passiv transport gjennom membranen av denne typen ioner (til tross for at det kan være en stor konsentrasjonsforskjell for slike ioner over membranen). Som regel skyldes likevekten at den elektriske drivkraften for ionene i én retning gjennom membranen er like stor som den kjemiske drivkraften for ionene (som skyldes konsentrasjonsforskjell) i motsatt retning.
26. (3) Den inhibitoriske transmittersubstansen GABA hemmer den postsynaptiske cellen ved at GABA bindes til og dermed åpner kjemisk styrte (ligandstyrte) ionekanaler (GABA-reseptorkanaler) i den postsynaptiske cellens membran. Disse kanalene (GABA-reseptorkanaler) er selektive for kloridioner (Cl^- anioner) som strømmer inn gjennom de åpne kanalene, og dermed gjør membranpotensialet der mer negativt (dvs. danner et inhibitorisk postsynaptisk potensial, IPSP). Dermed kommer membranpotensialet lenger bort fra terskelen for aksjonspotensialet (AP), og derfor kan AP vanskeligere utløses. Dette hemmer den postsynaptiske cellen.

Oppgave J

27. (5)

- a. Her er det mange å velge mellom:

Tverrstripet	Glatt
Flere cellekjerne	Én cellekerne
Cellekjerne ligger perifert	Cellekjernene ligger sentralt
Lange sylindrerformede fibre	Spindelformede fibre
Tverrstripet (pga sarkomerer)	Ikke tverrstripet (ingen sarkomerer)

- b. **A:** muskelfibrene er skåret på langs (sirkulære muskellag), **B:** muskelfibrene er tverrsnittet (langsgående muskellag)
- c. **C:** tverrstripet muskel, **D:** glatt muskel
- d. Her har vi en blanding av nervevev og bindevev. **E:** nervefibre (aksoner samt Schwann-celler), **F:** nervecellelegemer/cellesoma (til nevroner som tilhører det enteriske nervesystemet (Auerbachs pleksus)), **G:** kollagenfibre.

28. (5)

- a. Haverske system eller osteon. Osteoklaster graver ut et hull i benvevet. Endotelceller vokser inn i hullet og danner et kapillær sentralt. Samtidig flytter osteoblaster inn og begynner å legge ned et lag med ekstracellulær matriks; når matriksen er mineralisert blir disse cellene innkapslet (osteocytter); da kommer det flere osteoblaster som legger ned et nytt lag med benvev – prosessen gjentas flere ganger slik at hullet fylles inn lagvis (lamellær benvev) innover mot kapillæret.
- b. Nedbryting av benvev skjer i to stadier. Først løses mineralmatriksen opp (hydroksyapatitt / kalsiumfosfat-krystaller). Osteoklaster skiller ut protoner i rommet mellom osteoklasten og benvevet vha. en ATPase i cellemembranen – det gjør at den ekstracellulære væsken blir sur, noe som fører til oppløsning av mineralmatriks. Deretter smelter lysosomer sammen med cellemembranen, slik at lysosomale enzymer frigjøres til det ekstracellulære rommet. Disse enzymene kan fungere her fordi pH er lav (pga protoner som var pumpet ut), og de fordøyer den organiske matriksen (osteoid – kollagen/proteoglykaner/glykoproteiner).
- c. **A:** Haverske kanal, **B:** lameller, **C:** lakuner (til osteocytter – osteocytter godkjennes også)

- d. Før mineralisering sender osteocytterne ut utløpere som treffer utløpere fra osteocytterne i lamellene innover og utover. Ved celle-celle-kontaktene finnes det gap-junctions (nexus). Etter mineralisering vil utløperne ligge oppi små kanaler i benvevet (canaliculi). Cellene innerst mot kapillæret kan få næring direkte derfra. Næringsstoffer vil kunne fraktes gjennom canaliculi til osteocytterne som ligger dypere i det Haverske systemet (både gjennom cellene via gap-junctions, og gjennom de små mengdene med væske som ligger rundt utløperne).

Signatur leder av eksamenskommissjon