

Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Høst 2018

Fredag 12. oktober 2018 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 8 sider, inkludert vedlegg 1-2.

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 (14 vekttall)

1. (3) *Et ferdig prosessert mRNA er 2500 nukleotider langt. Det har en 5'-UTR og 3'-UTR som er henholdsvis 250 og 1050 nukleotider lange. Av teoretiske og regnemessige årsaker sier vi at den gjennomsnittlige molekylvekten til en aminosyre er 100 g/mol.*
 - a. Hvor mange aminosyrer koder dette mRNAet for?
 - b. Hva er den teoretiske molekylvekten til proteinet?
 - c. Dette mRNAet koder for et proteinhormon. Når du renser dette hormonet fra blodet, finner du at molekylvekten er 17 000 g/mol. Forklar forskjellen mellom den teoretiske og den observerte molekylvekten.
2. (4) Gjør rede for fire ulike DNA-reparasjonsmekanismer som benyttes av cellen ved feil eller skade på den ene DNA-tråden.
3. (2) Du ønsker å produsere et humant protein i bakterier. Til din disposisjon stilles en cDNA-klon og en genomisk klon. Hvilken klon vil du benytte? Begrunn svaret.
4. (2) Beskriv reaksjonen som katalyseres av tymidylat-syntase.
5. (3) Angi fire forskjeller mellom prokaryote og humane eukaryote celler.

Oppgave B (8 vekttall)

6. (3) *Epidermal growth factor (EGF) er en vekstfaktor som binder seg til en reseptor-tyrosin-kinase (RTK).*

Beskriv en intracellulær signalvei fra EGF-reseptoren som fører til økt proliferasjon. Bruk gjerne tegninger (cellesyklusmaskineriet skal ikke inkluderes).
7. (3) *Noen molekyler binder til intracellulære reseptorer, som fungerer som ligand-aktiverte transkripsjonsfaktorer.*
 - a. Nevn tre hormoner som aktiverer intracellulære reseptorer.
 - b. Hvilke domener må en intracellulær reseptor ha for å kunne fungere som en transkripsjonsfaktor? Beskriv funksjonen til hvert av disse domenene.



8. (2) *Hormoner og cellulære signalveier regulerer de fleste cellulære funksjoner.*
- Fosforylering regulerer funksjonen til mange proteiner. Hvilke tre aminosyrer er det som oftest fosforyleres?
 - Hva menes med en negativ tilbakekoplingsløyfe («feedback loop»)? Gi et eksempel på en slik løyfe knyttet til hormonell regulering. Bruk gjerne figur.

Oppgave C (7 vekttall)

9. (3) Beskriv forskjellene mellom apoptose og nekrose.
10. (4) *Visse typer av DNA-virus (DNA-tumorvirus) kan bidra til kreftutvikling.*
Forklar sammenhengen mellom DNA-tumorvirus, tumorsuppressor-proteiner og kreftutvikling.

Oppgave D (6 vekttall)

11. (4) *Begrepet sure hydrolaser brukes som en fellesbetegnelse for enzymer som bryter ned ulike makromolekyler i cellens lysosomer. Pasienter med I-celle-sykdom har en mutasjon i genet som koder for enzymet GlcNAc-fosfotransferase som fører til at de sure hydrolasene skilles ut av cellen i stedet for å sorteres til lysosomene.*
- Hvorfor kalles slike lysosomale enzymer for sure hydrolaser?
 - Forklar hvordan sure hydrolaser sorteres og transporteres til lysosomet etter sin syntese.
 - Forklar hvorfor en mutasjon i enzymet GlcNAc-fosfotransferase fører til at slike enzymer feilsorteres i pasienter med I-celle-sykdom.
12. (2) Konsentrasjonen av et gitt lysosomalt enzym er 10 ng/ml. Hva er molariteten til dette enzymet når molekylvekten er 100 kDa (100 000 g/mol)?

Oppgave E (12 vekttall)

13. (2) Hva er konsekvensen av nedregulering av E-cadherin (epitelialt cadherin) på celleoverflater av epiteliale kreftceller?
14. (3) Hvite blodceller kan aktivt bevege seg gjennom vev. Forklar på hvilke måter cytoskjelettet er involvert i de ulike trinnene av bevegelsen.
15. (3) Nukleære laminer tilhører cytoskjelettet. Gjør kort rede for molekylær oppbygning og to viktige funksjoner til nukleære laminer.
16. (4) *Tynntarmen har som hovedoppgave å absorbere næringsstoffer fra innsiden av tarmen. Dette skjer dels mot en konsentrasjonsgradient. Resonner deg fram til en forklaring på følgende spørsmål:*
- Hvilken type epitel er best egnet til dette og hvorfor?
 - Hvilke cellekontakter er nødvendige for denne funksjonen og hvorfor?
 - Hvilke transportmekanismer i cellen sørger for at glukose transporteres i riktig retning (fra tarmlumen)?



Oppgave F (12 vekttall)

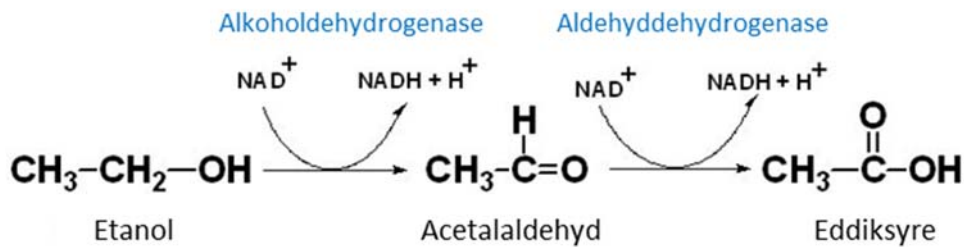
17. (4) *En kromosomundersøkelse av en frisk person påviser karyotypen 46,XX,t(7;8)(q22;p23).*
- Forklar kort hva karyotypebetegnelsen beskriver.
 - Forklar kort hva som skjer ved synapse (parring) i meiosen hos denne personen, og hvilke gameter som vil kunne bli dannet. Tegn gjerne en figur.
 - Vil du kunne påvise dette kromosomavviket med mikromatrise-basert «Comparative genomic hybridization» (array CGH, aCGH)? Begrunn svaret.
18. (3) Hvilke to mekanismer i meiosen sørger for at det er svært usannsynlig at to søsken har identisk genom.
19. (2) Rekombinasjonsfrekvensen mellom to genetiske markører beregnes til $\theta=0,24$ og med en «LOD-score» på 3,3.
- Befinner de to genetiske markørene seg på samme kromosom?
 - Er de to markørene koblet?
20. (3) Forklar begrepene informativ meiose og fasebestemmelse.

Oppgave G (16 vekttall)

21. (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 kofaktor og er allosterisk regulert.*
- Forklar begrepene:
- isoenzym
 - oksidering
 - dekarboksylering
 - homodimer
 - kofaktor
 - allosterisk regulering.
22. (4) Forklar hvordan acetyl-CoA kan beskrives som et viktig veikryss i metabolismen. Bruk gjerne en figur.
23. (4) *Katabolisme av fettsyrer frigjør energi i form av ATP.*
- Angi hvor i kroppen og under hvilke metabolske betingelser dette foregår.
 - Nevn forløperen og sluttproduktene i katabolismen av fettsyrer.



24. (4) *Etanolkatabolisme som følge av høyt alkoholinntak fører til dannelse av store mengder av (NADH + H⁺) i leveren:*



Forklar kort hvordan høyt alkoholinntak i kombinasjon med langvarig faste kan være farlig og føre til en livstruende tilstand.

Oppgave H (5 vekttall)

25. (5) *Figuren nedenfor viser en hypotetisk metabolsk vei. Noen av egenskapene til reaksjonene og enzymene er gitt i tabellen.*



| Enzym | Endring i Gibbs fri energi under standard biokjemiske betingelser. ΔG^0 (kJ/mol) | Enzymmengde i leveren (pmol/mg totalt protein) | «Turnover»-tallet k_{cat} (s ⁻¹) (V _{max} /enzym-konsentrasjon) |
|-------|--|--|--|
| E1 | -20 | 2 | 110 |
| E2 | +1 | 8 | 3000 |
| E3 | -20 | 0.1 | 200 |
| E4 | +30 | 60 | 20 |
| E5 | +1 | 44 | 50 |
| E6 | 0 | 10 | 55 |
| E7 | -20 | 63 | 200 |
| E8 | +15 | 7 | 300 |
| E9 | -1 | 36 | 20 |
| E10 | -30 | 22 | 500 |

- Hvilke reaksjoner er nær likevekt under standard betingelser?
- Hvilke reaksjoner er termodynamisk gunstige og vil tendere til å gå fremover under standard betingelser?



- c. Hvilke reaksjoner er termodynamisk ugunstige og vil tendere til å gå baklengs under standard betingelser?
- d. Forklar hvorfor substrat A omdannes til produkt K i denne metabolske veien, selv om noen av reaksjonene er termodynamisk ugunstige under standard betingelser?
- e. Hvilket enzym er det hastighetsbegrensende enzymet i denne metabolske veien? Begrunn svaret.

Oppgave I (11 vekttall)

26. (6) Angi hvilke av påstandene nedenfor angående hvilemembranpotensialet og aksjonspotensialet som er riktige eller gale. Beregning av poeng: +0,75 poeng for riktig svar, -0,75 poeng for galt svar og 0 poeng for blankt svar. Laveste poengsum som blir gitt på oppgaven er 0.
- a. Under et aksjonspotensial, begynner innadrettet Na^+ -strøm og utadrettet K^+ -strøm omtrent samtidig, men K^+ -strømmen har en tregere kinetikk enn Na^+ -strømmen.
 - b. Spenningsstyrte Na^+ -kanaler lukker seg fordi membranpotensialet faller under 0 mV.
 - c. Innstrømming av Na^+ under et aksjonspotensial er kraftig fordi de gjeldende elektriske og kjemiske kreftene går i samme retning.
 - d. Na^+/K^+ -pumpen er hovedmekanismen som skaper hvilemembranpotensialet.
 - e. Na^+/K^+ -pumpen er viktig for å opprettholde konsentrasjonsgradientene for Na^+ og K^+ .
 - f. Hvilemembranpotensialet oppstår fordi det er en selektiv permeabilitet og en konsentrasjonsforskjell for K^+ .
 - g. Ved dannelse av hvilemembranpotensialet reduseres den intracellulære K^+ -konsentrasjonen betydelig.
 - h. K^+ -kanalene som forårsaker hvilemembranpotensialet er spenningsstyrte.
27. (2) Eggcellen er omgitt av en glykoproteinrik kappe som heter zona pellucida. Gjør kort rede for hva som skjer med zona pellucida i forbindelse med befruktning og under implantasjon.
28. (3) Et kjent utviklingsmessig misdannelsessyndrom innebærer defekter i ansiktet (ganespalte, leppespalte), hjertet (ufullstendig separasjon av de to kretsløpene) og det indre øret (med nedsatt hørsel som resultat).
- a. Hvilken utviklingsmessig viktig cellepopulasjon er involvert i dette syndromet?
 - b. Hvor kommer denne cellepopulasjon fra?
 - c. Hvilken prosess er det som knytter denne cellepopulasjon til de ulike kroppsstrukturene som affiseres i dette syndromet?



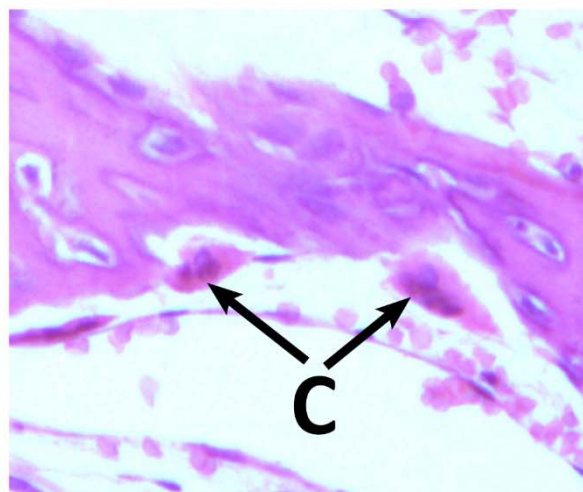
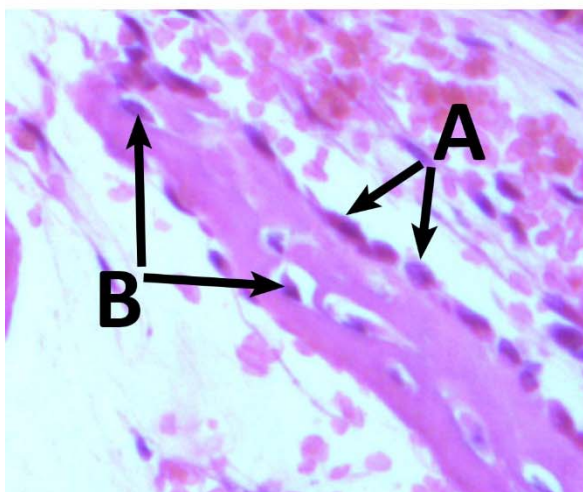
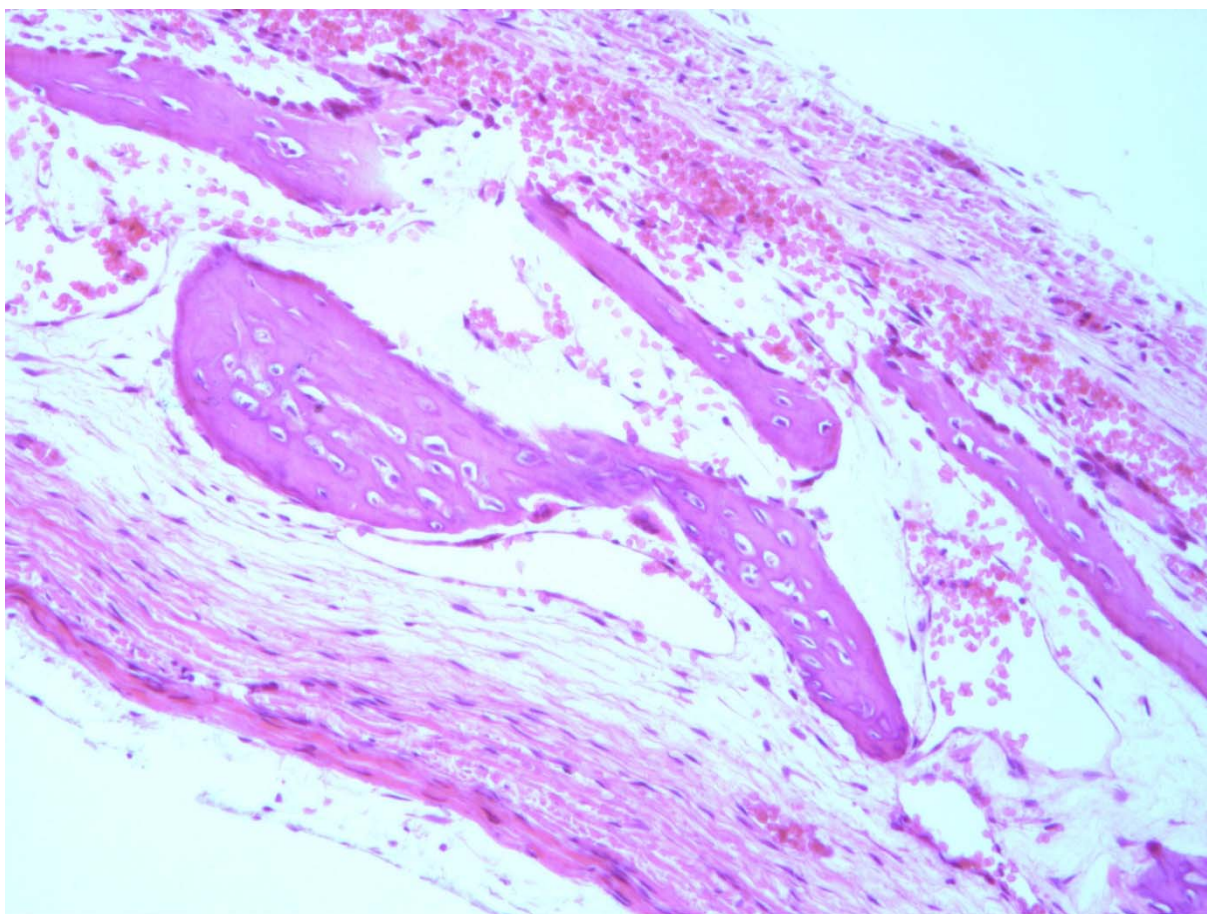
Oppgave J (9 vekttall)

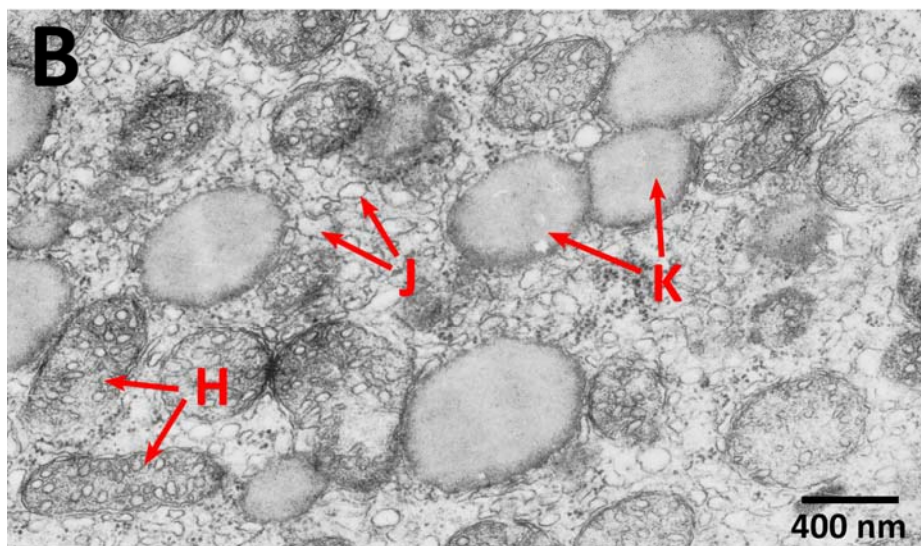
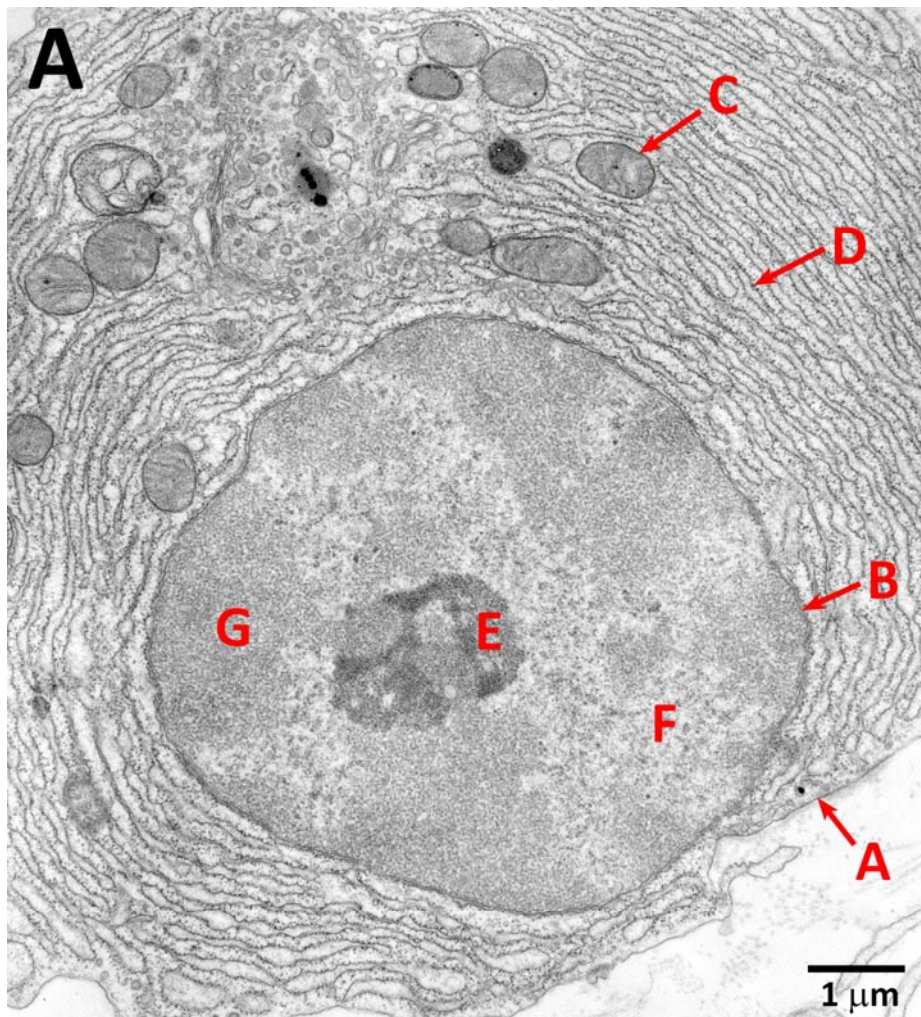
29. (4) Vedlegg 1 viser et snitt fra et foster farget med hematoksylin og eosin (med to forstørrede utsnitt). Ossifikasjon (bendannelse) kan skje på to ulike måter.
- Hvilken type ossifikasjon er det som vises her? Gi et eksempel på en knokkel som dannes på denne måten.
 - Hva heter den andre typen ossifikasjon, og hvilke vev er utgangspunkt for de to formene for bendannelse?
 - Hvilke typer celler er vist med pilene A-C, og hva er funksjonen til cellene vist med henholdsvis A og C?
30. (5) Vedlegg 2A viser et elektronmikroskopisk bilde av en celle.
- Hvilke fire ulike membraner er vist med pilene A-D?
 - Innenfor membran B finner vi områder med tre ulike tettheter, E, F og G. Hva representerer disse?
 - Denne cellen har svært mye av én type organell i sitt cytoplasma. Utfra dette, hva er sannsynligvis hovedfunksjonen til denne cellen? Begrunn svaret.
 - Vedlegg 2B viser et utsnitt av en celle som produserer steroidhormoner. Hvilke strukturer peker pilene H, J og K på?



Signatur leder av eksamenskommissjon







Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Høst 2018

Fredag 12. oktober 2018 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 8 sider, inkludert vedlegg 1-2.

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 (14 vekttall)

1. (3).
 - a. 400 aminosyrer (Noen vil konkludere med 399 aminosyrer siden stoppkodon ikke regnes inn i 3'-UTR).
 - b. 40 000 g/mol (med 399 aminosyrer, blir svaret 39 900 g/mol).
 - c. Peptidaser/proteaser.
2. (4) Følgende mekanismer bør beskrives:

Korrekturlesning: 3'- til 5'-exonukleaseaktivitet til DNA-polymerasen .

Base excision repair: En vanlig spontan endring av DNA innebærer blant annet deaminering av basen cytosin. Vi får dannet basen uracil. Uracil må fjernes fra DNA. Dette gjøres ved at en Uracil-glycosylase fjerner basen uracil fra DNA. Purinbaser kan også mistes spontant. Vi får et AP-sete (sete hvor en pyrimidinbase eller purinbase mangler). "DNA-ryggraden" hvor basen mangler blir fjernet ved hjelp av endonuklease/lyase, før DNA-polymerase setter inn rett nukleotid og DNA-ligasen ligger DNA-tråden sammen.

Nucleotide excision repair: I DNA som blir utsatt for UV-lys kan det dannes pyrimidin-dimerer. Pyrimidin-dimeren samt nukleotider på begge sider av dimeren gjenkjennes og fjernes av UV-spesifikk endonuklease. DNA-polymerase setter inn de rette nukleotidene og DNA-ligasen ligger DNA-tråden sammen.

Mismatch repair: Feil i DNA-replikasjonen som ikke er blitt rettet av korrekturlesingen (proofreading), må rettes ved hjelp av mismatch repair. I det prokaryote system gjenkjennes tråden som er feil ut fra redusert metylering av DNA. I det eukaryote system regner man med at gjenkjenningen skjer på grunnlag at det er "nicks" i den nysyntetiserte tråden. Feil nukleotid samt nærliggende nukleotider fjernes ved hjelp av endonukleaser/exonukleaser. DNA-polymerase setter inn de rette nukleotidene og DNA-ligasen ligger DNA-tråden sammen.
3. (2) Du benytter cDNA-klonen fordi den ikke inneholder noen introner. Bakterier kan ikke utføre spleising.
4. (2) Figuren nedenfor beskriver reaksjonen som katalyseres av tymidylat-syntasen. Det forventes ikke at studentene skal kunne strukturformler. Det er



heller ikke spurt om hvor og hvordan forskjellige medikamenter påvirker reaksjonen.

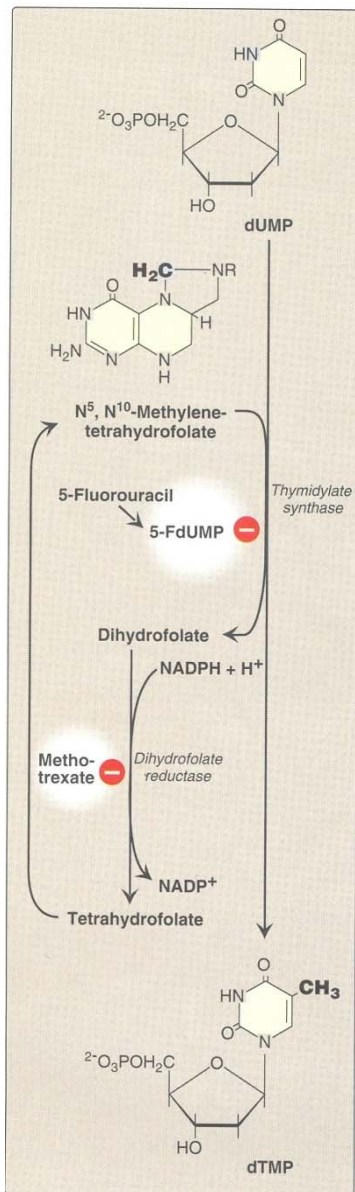


Figure 22.23
Synthesis of dTMP from dUMP,
illustrating sites of action of
antineoplastic drugs.

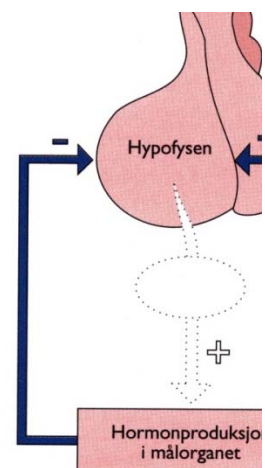
5. (3).
- De fleste humane eukaryote celler har cellekjerne
 - Humane eukaryote celler er ofte større enn prokaryote celler



- Enkelte prokaryote celler har en cellevegg i tillegg til cellemembranen
- Humane eukaryote celler har organeller
- DNA er lineært i cellekjernen i humane eukaryote celler. I prokaryote celler er DNA sirkulært.

Oppgave B (8 vekttall)

6. (3) EGFR aktiverer Sos via binding av adaptorproteiner (f.eks. Grb2) → aktiverer Ras → aktiverer MAPKKK (MAP kinase kinase kinase; Raf) → aktiverer MAPKK (Mek) → aktiverer MAPK (Erk) → fosforylerer transkripsjonsfaktorer og andre proteiner i kjernen som stimulerer celledelingen.
7. (3)
- En av de følgende er korrekt: Kortisol, trijodotyronin, testosteron, androgener østrogen, progesteron, vitamin D (kalsitriol), aldosteron
 - En intracellulær reseptor i kjernereseptorfamilien består av flere domener, men for at den skal kunne fungere som en transkripsjonsfaktor må den minst ha **1**) Et DNA-bindende domene (DBD) slik at den kan gjenkjenne og binde seg til sine målgener. I DBD finnes sinkfingre som gjenkjenner/leser DNA. **2**) Et ligandbindingsdomene LBD/hormonbindingsdomene HDB som binder reseptorens ligand/hormon. Binding av ligand aktiverer reseptoren. **3**) Sammen med transaktiveringsdomenet (TAD)/aktiveringsfunksjonen (AF1) i N-terminalen bidrar dette til rekruttering av det generelle transkripsjonsmaskineriet (RNA-polymerasen) og aktiv gentranskripsjon. Noen av domene går under ulike navn, så ulike kombinasjoner må godtas.
8. (2)
- Serin, treonin og tyrosin.
 - Studentene forventes å angi en av de følgende tilbakekoblingsløyvene:
 - ACTH (adrenokortikotropisk hormon; korikotropin) som skilles ut fra hypofysen, aktiverer frigjøring av kortisol fra binyrebarken. Kortisol hemmer i sin tur ACTH-frigjøring.
 - TSH (thyroideastimulerende hormon; thyrotropin) som skilles ut fra hypofysen, aktiverer frigjøring av T3 (trijodotyronin) fra thyroidea. T3 hemmer i sin tur TSH-frigjøring.
 - CRH (kortikotropin-frigjørende hormon) som skilles ut fra hypothalamus, aktiverer frigjøring av ACTH fra hypofysen. ACTH hemmer i sin tur CRH frigjøring.
 - TRH (thyrotropin-frigjørende hormon) som skilles ut fra hypothalamus, aktiverer frigjøring av TSH fra hypofysen. TSH hemmer i sin tur TRH frigjøring.



Oppgave C (7 vekttall)

9. (3) Apoptose er en fysiologisk og energikrevende (ATP-avhengig) prosess. Prosessen kjennetegnes ved at det hele tiden er intakt cellemembran. Den apoptotiske cellen gjenkjennes imidlertid av - og «spises» av makrofager. Ved apoptose vil cellen skrumpe, og DNA fragmenteres i 200 bp fragmenter. Ingen betennelse i omkringliggende vev. Apoptose skjer i enkeltceller.

Nekrose er en passiv, ATP-uavhengig prosess. Ofte resultat av celledød. Cellemembranen lyseres, og cellene sveller. Cytoplasmaet kommer ut i omkringliggende vev – dermed betennelse. Nekrose skjer ofte i hele vevsområder. DNA degraderes vilkårlig.

10. (4) DNA-tumorstemmer fungerer som tumorpromotere. Slike virus bærer med seg gener som koder for virale proteiner – ofte kalt virale onkogener. Vertscellen syntetiserer disse proteinene, som i sin tur inaktiverer vertscellens tumorsuppressor-proteiner (uten at det involverer mutasjoner i de respektive tumorsuppressor-genene). Tumorsuppressor-proteiner er proteiner som for eksempel hemmer celledeling og øker celledød (apoptose) ved DNA-skade. Når de aktuelle tumorsuppressor-proteinene er inaktivert av virus-proteinene, vil de ikke lenger kunne hemme proliferasjonen eller øke apoptosen av celler med skadet DNA. Resultatet er økt sjans for mutasjoner. Kreftutvikling skyldes akkumulering av mutasjoner, og dermed vil økt sjans for mutasjoner bety økt sjans for kreft. Et eksempel på et DNA-tumorstemmer er HPV, som bl.a koder for E6 og E7. Disse virale proteinene vil inaktivere hhv p53 og pRB. Dersom studentene beskriver funksjonene til pRB og p53 i kreftutvikling er det selvsagt et pluss, men er ikke nødvendig for fullgod besvarelse.

Oppgave D (6 vekttall)

11. (4)
- Sure hydrolaser fungerer i lysosomets indre (lumen). Disse enzymene kalles for sure hydrolaser fordi de kun fungerer ved lav pH (pH ca 5 i lysosomet) og fordi de katalyserer hydrolyse av en kjemisk binding ($A-B + H_2O \rightarrow A-OH + B-H$).
 - Sure hydrolaser er proteiner som syntetiseres på ER-assosierte ribosomer og translokteres inn i ER hvor signalsekvensen kuttet av, slik at proteinet blir et ER lumen protein. Proteinene fraktes så fra ER til Golgi (via COP-II vesikler). I cis-Golgi vil en signalflekk (ikke-lineært signal) i proteinet gjenkjennes av enzymet N-acetylglucosamin-1-fosfat-transferase, som katalyserer påsetting av en GlcNAc-fosfat til en terminal mannose i det N-bundne oligosakkaridet til proteinet. Deretter fjernes GlcNAc og man sitter igjen med et protein merket med mannose 6-fosfat (M6P). I trans-Golgi nettverket (TGN) vil proteiner merket med M6P gjenkjennes av mannose 6-fosfat reseptor (M6PR) (et transmembranprotein). Lysosomale hydrolaser bundet til M6PR vil så sorteres inn i vesikler i TGN (ved hjelp av adaptor protein 1 og klatrin) som fusjonerer med tidlige endosomer. Siden pH i tidlige endosomer er lavere enn pH i TGN vil de sure hydrolasene miste affinitet for M6PR



(som fraktes tilbake til TGN via retromer-mediert transport) og fraktes videre til lysosomet (via sene endosomer).

- c. Pasienter med I-celle-sykdom har en mutasjon i genet som koder for enzymet «N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase», som fører til at sure hydrolaser ikke gjenkjennes og merkes med M6P i cis-Golgi, og derfor ikke kan binde M6PR i TGN. Proteiner som ikke har noen spesiell merkelapp for sortering i TGN vil fraktes i vesikler til plasmamembranen («default» transport). Siden de sure hydrolasene finnes i vesikkellumen vil de skilles ut av cellen (hvor de ikke vil fungere p.g.a. høyere pH).

12. (2) Molariteten er definert som mol løst stoff/volum av løsningen. Når enzymkonsentrasjonen (c) er 10 ng/ml og molekylvekten er 100 kDa (100 000 g/mol) vil molariteten være:

$$M \text{ (mol/L)} = \frac{10 \text{ ng/ml}}{100\,000 \text{ g/mol}} = \frac{1 \times 10^{-5} \text{ g/L}}{1 \times 10^5 \text{ g/mol}} = 1 \times 10^{-10} \text{ mol/L} = 0,1 \text{ nM}$$

Oppgave E (12 vekttall)

13. (2) Den primære funksjonen til E-cadherin i epitel er å holde epitelcellene sammen. Et vesentlig trekk ved kreft er at cellekontaktene blir løsere slik at cellene kan vandre fritt ned i underliggende vev (invasjon). Tap av E-cadherin på celleoverflater vil gjøre det lettere for cellene å invadere.
14. (3) Første fase i cellers bevegelse gjennom vev er at cellen skyter ut en eller flere utløpere, enten brede lamellipodier eller tynnere filopodier. Utløperne dannes ved at aktinfilamenter raskt polymeriserer og skyver et område av plasmamembranen foran seg. Fase to er at utløperne fester seg til molekyler i omgivelsene (f.eks. fibronectin, kreves ikke besvart) ved hjelp av integriner i celleoverflaten, disse er forankret til aktinfilamenter indirekte via andre intracellulære proteiner (navn kreves ikke). Siste fase er at cellen forkortes og trekkes i retning av det nye festepunktet. Her er også aktinfilamenter involvert, både ved at det skjer en glidning mediert av motorproteiner (myosin) men også ved at aktinfilamenter forkortes. I virkeligheten skjer disse fasene mer eller mindre samtidig flere steder i cellen.
15. (3) Nukleære laminer er en familie av intermediære filamenter. Filamentenes grunnenhet er en homodimer, som videre polymeriserer trinnvis til å bygge opp et filament med flere parallelle "tråder" der homodimerene ligger i antiparallell retning. Intermediære filamenter har dermed ingen molekylær retning (Og kan derfor ikke inngå i transport med motorproteiner, kreves ikke i besvarelsen her). Trinnvis oppbygging av filamentet skjer litt ulikt i nukleære laminer i forhold til andre intermediære filamenter, men dette er ikke poengtert i undervisningen). Funksjonen til nukleære laminer er dels å danne et mekanisk stillas på innsiden av indre kjernemembran (innsiden av kjernehylsteret), dels å bidra i organiseringen av kromatin ved å binde til ulike (som regel inaktive) kromosomområder. Det er også undervist at nukleære laminer ved celledeling



bidrar til en organisert nedbygging og reetablering av kjernemembran/kjernehylster.

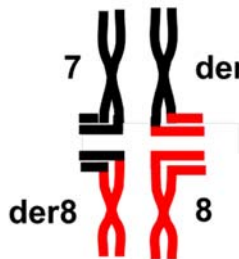
16. (4) Dette er en sammensatt oppgave, der ikke alle fakta nødvendigvis er undervist men der studentene bør kunne resonnerer seg fram til gode forslag.
- Der det foregår aktiv transport/absorpsjon av næringsstoffer over et epitel finner vi enlaget kubisk eller sylindrisk epitel. Flerlaget epitel vil være for tykt, sylindrerformen gir plass til brede belter med cellekontakter mellom cellene, til tallrike mitokondrier som kreves for ATP-dannelse og til en effektiv polarisering av cellen i basolateral retning. Enlaget plateepitel finner vi på steder med passiv transport/diffusjon (kapillærer, lungealveoler etc.).
 - For å hindre tilbakelekkasje i spaltene mellom cellene finner vi okkludensbelter (zonula occludens) rundt cellene. Disse består av tight junctions, som ikke er forankret i cytoskjelettet og ikke gir mekanisk styrke. Rett under (i basal retning) finner vi derfor et adherensbelte (zonula adherens) med cadheriner som er forankret i aktinskjelettet og gir mekanisk styrke. Endelig finner vi i tillegg desmosomer (cadheriner som er forankret i intermediære filamenter (keratin)) som også bidrar til at cellene ikke rives fra hverandre.
 - Siden glukose skal transporteres mot en konsentrasjonsgradient trenger vi en aktiv transportmekanisme. Det finnes ingen primær aktiv transport av glukose (glukose-ATPase transportør), derimot foregår dette ved sekundær (indirekte) aktiv transport der glukose transporteres inn i cellen sammen med Na^+ i en kotransportør (synport). Glukose kan transporteres mot sin konsentrasjonsgradient fordi Na^+ transporten skjer med en sterk elektrokjemisk gradient som er dannet ved hjelp av Na^+/K^+ ATP-asen. Glukose tas opp på apikal side mot lumen og transporteres ut til vevsvæsken på cellens basolaterale side. Dette kan skje fordi cellen er polarisert, og har ulike membranproteiner på apikal side i forhold til basolateral side. Denne polariseringen skjer ved at mikrotubuli dirigerer transport av vesikler med apikale membranproteiner til den apikale delen av cellen.

Oppgave F (12 vekttall)

17. (4)
- Karyotypebetegnelsen $46,XX,t(7;8)(q22;p23)$ beskriver at personen er en kvinne med 46 kromosomer. Hun er bærer av translokasjonskromosomer hvor en del av den lange armen av kromosom 7 har byttet plass med en del av den korte armen på kromosom 8. Translokasjonsbruddpunktene er lokalisert i bånd q22 på kromosom 7 og bånd p23 på kromosom 8.
 - Kvinnen vil danne gameter med ubalansert kromosominnhold. Translokasjonskromosomene og de normale kromosomene vil organisere seg i en tetravalent i den 1. meiotiske delingen. På denne måten vil homologe kromosomområder være parete i profase til metafase i meiose I. Fordeling av kromosomer i meiose I vil gi mulighet for dannelse av seks forskjellige gameter som vist i figuren



nedenfor. I tillegg kan det skje «non-disjunction» med 3:1 og 4:0-fordeling av kromosomene

| Tetravalent i meiosen: | Segregasjonsalternativer: | Mulige gameter: | Karyotype hos foster (forventes ikke i besvarelsene): |
|---|---------------------------|------------------|--|
|  | A | 7+8 der7+der8 | Normal karyotype Bærer av balansert translokasjon |
| | B | 7+der7 8+der8 | Partielle trisomier og monosomier for kromosomene 7 og 8. Konsekvens avhengig bl a av størrelse på områdene som er involvert. |
| | C | 7+der8 8+der7 | |

- c. Det vil ikke være mulig å påvise translokasjonskromosomer ved bruk av aCGH hvis bruddpunktene er balanserte. Dette fordi man kun gjør kopitallsmålinger av et stort antall punkter i genomet ved denne en aCGH-analyse. Det kan hende enkelte studenter nevner at aCGH kan påvise eventuelle kopitallsavvik i translokasjonsbruddpunktene (delesjon eller duplikasjon). Dette er ikke nødvendig for fullgod besvarelse.
18. (3) Det er to viktige poenger i forbindelse med meiosen som må trekkes frem i svaret: **1)** I meiosen vil kromosomene i hvert kromosompar fordele seg uavhengig av hverandre, slik at det er svært mange forskjellige meioseprodukter (gameter) som kan dannes (uten overkrysning vil det kunne dannes 2^{23} , dvs ca 8 millioner forskjellige gameter). Det forventes ikke at studentene tallfester dette i sine besvarelser). **2)** I tillegg vil det forekomme noen titalls overkryssinger i genomet ved hver meiose, og overkryssingene vil skje på tilnærmet tilfeldige steder slik at overkryssningspunktene vil være forskjellig fra meiose til meiose.
19. (2)
- Ja, markørene befinner seg på samme kromosom og er koblet (se under).
 - Rekombinasjonsfrekvensen oppgis til å være 0,24 eller 24 % og dermed lavere enn den tilfeldig forventede nedarvingen på 50 % for ikke-koblede markører. I tillegg er LOD scoren høyere enn 3 noe som angir at den observerte rekombinasjonsfrekvensen er signifikant forskjellig fra den forventete.
20. (3) En meiose er informativ når vi kan avgjøre hvorvidt det er skjedd en rekombinasjon eller ikke mellom to loci av interesse (f.eks et ukjent sykdomslocus og en genetisk markør). Fasebestemmelse betyr å kunne avgjøre hvilke alleler fra ulike markører/loci som er nedarvet fra den ene av foreldrene og som dermed befinner seg på samme kromosom i kromosomparet. For å kunne avgjøre om en meiose er informativ må man kunne fasebestemme markørene både i foreldre og avkom.

Oppgave G (16 vekttall)

21. (4)

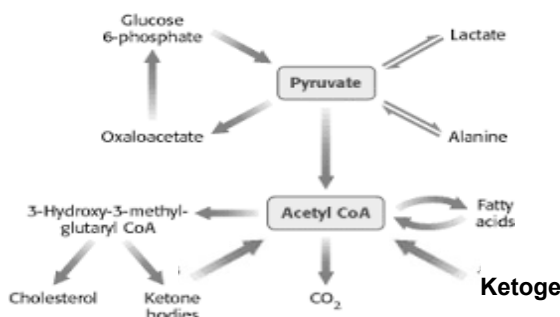
- Isoenzymer (eller isozymes) er enzymer som katalyserer samme kjemiske reaksjon, men har ulik aminosyresekvens. Forskjellene i aminosyre sekvens kan f.eks. skyldes alternativ spleising fra samme gen eller «single-nucleotide polymorphisms» (SNPs).
- Oksidering: en enzymreaksjon som fører til at et molekyl mister elektroner (eller vinner oksygenatomer).
- Dekarboksylering: en enzymreaksjon som fører til at CO_2 blir frigitt.
- Homodimer: protein som består av to identiske monomer subenheter.
- Kofaktor: molekyler som er nødvendige for den katalytiske aktiviteten til et enzym (enzymet uten kofaktor heter apoenzym). En kofaktor kan være organisk (koenzym, avledet fra vitaminer) eller uorganisk (metal ioner) og blir ikke brukt i reaksjonen, heller ikke endret til andre forbindelser.
- Allosterisk regulering: enzymer som har et regulatorisk sete forskjellig fra det aktive setet og som forandrer konformasjon/form ved binding av en effektor (inhibitor eller aktivator). Et allosterisk enzym har som oftest flere subenheter og dets biologisk aktivitet påvirkes ved å forandre konformasjonen til dens kvaternær struktur. Allosteriske enzymer har multiple aktive seter og viser kooperativ binding. Har derfor ikke vanlig Michaelis-Menten kinetikk, men en sigmoid kurve.

22. (4) Kilder for Acetyl CoA er:

- Pyruvat (fra karbohydrater eller aminosyrer)
- Fettsyrer (β -oksidasjon).
- Ketonlegemer
- Ketogene aminosyrer.

Skjebnen til Acetyl CoA er:

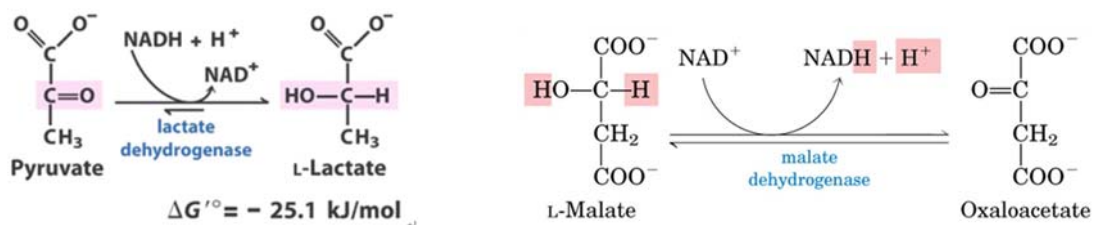
- CO_2 (total oksidasjon av karbohydrater).
- Fettsyrer (dannelse av malonyl CoA og fettsyresyntese)
- Ketonlegemer (leveren, nyre)
- Kolesterol (leveren, også via malonyl CoA, etterfulgt av dannelse av mevalonat).



23. (4)

- Katabolisme av fettsyrer foregår i mange vev (de viktigste å kunne nevne er skjelett- og hjertemuskel og leveren) dersom det foreligger et underskudd av karbohydrater i blodet (typisk mellom måltid). Nyre og fettvev kan også nevnes. Sentralnervesystemet og erythrocytter er vev hvor katabolismen av fettsyrer IKKE foregår.
- Palmitat (16C-fettsyremolekyl) er en typisk forløper i katabolismen av fettsyrer, og sluttprodukter er Acetyl CoA, NADH og FADH₂. Dersom studenter nevner ATP (2) og CoA (1) som blir brukt opp i aktivering av palmitat før beta-oksidasjonsreaksjonsekvensen, er dette et pluss.

24. (4) Høy konsentrasjon av NADH + H⁺ vil da fremme laktatdehydrogenase og malatdehydrogenase reaksjoner mot forbruk av henholdsvis pyruvat og oksaloacetat i leveren:



Senkning i konsentrasjonen av pyruvat og oksaloacetat vil motvirke leverens evne til å danne nye molekyler av glukose i en faste-situasjon (etter at glykogenlagrene har blitt brukt opp), da disse to molekyler er forløpere i glukoneogenese. Resultatet blir hypoglykemi (og laktoacidose).

Hvis studenter nevner i tillegg at høy konsentrasjon av (NADH + H⁺) i leveren også hemmer β-oksidasjon av fettsyrer og dermed fører til en økt konsentrasjon av fettsyrer i leveren (steatose eller «fatty liver») er dette en pluss. Det samme gjelder hvis ketoacidose (som resulterer av økt dannelse av ketonlegemer ut fra acetat og som forsterker acidose forårsaket av laktat) er nevnt. Tilstanden heter alkoholisk ketoacidose.

Oppgave H (5 vekttall)

25. (5)

- Trinn katalysert av E2, E5, E6 og E9; fordi fri energiendring er nesten null.
- Trinn katalysert av E1, E3, E7 og E10; fordi den frie energiendring er negativ.
- Trinn katalysert av E4 og E8 fordi den frie energiendringen er positiv.
- Selv om en reaksjon er energetisk ugunstig, dersom de etterfølgende reaksjonene er energetisk gunstige (høy -ΔG), vil alt produkt bli fjernet fra ligningen som presser den ugunstige reaksjonen fremover. Alternativ forklaring: Alle ΔG-verdiene legges sammen for å se om den samlede endring i fri energi



er negativ eller positiv. Hvis den er negativ, beveger den metabolske veien seg fremover.

- e. Reaksjonen som katalyseres av et hastighetsbegrensende enzym kjennetegnes av (i) at det er stor forskjell i ΔG mellom substrater og produkter, (ii) den er det langsomste trinnet i hele reaksjonsveien og (iii) den er ofte den første reaksjonen i reaksjonsveien og den er spesifikk for denne metabolske veien. Reaksjonen katalysert av E3 er i begynnelsen og har stor ΔG energiendring. Det er ikke det langsomste enzymet i veien, men har den laveste konsentrasjonen, så totalt sett er det det langsomste enzymet.

Oppgave I (11 vekttall)

26. (6)

a. **RIKTIG**

Både Na^+ - og K^+ -kanalene som bidrar til å skape aksjonspotensialet er spenningstyrte, og begge begynner å åpne seg ved en depolarisering. Men Na^+ -kanalene reagerer "raskere" på spenningsendringen (større sannsynlighet for kanalåpning). Derfor åpner flere Na^+ -kanaler enn K^+ -kanaler i starten, slik at Na^+ -strømmen stiger brattere enn K^+ -strømmen, selv om begge begynner omtrent samtidig.

b. **GALT**

Når aksjonspotensialet går inn i repolariseringsfasen har Na^+ -kanalene begynt å lukke seg. Dette er ikke styrt av repolariseringen, men skjer fordi en del av kanalproteinet (den såkalte "inaktiveringspartikkelen") automatisk blokkerer kanalen fra innsiden, med en forsinkelse i forhold til kanalåpningen. Denne inaktiveringen ville skjedd selv om membranpotensialet skulle forbli depolarisert (slik som kan gjøres eksperimentelt med "voltage clamp"). Inaktivering er svært viktig for å hindre at aksjonspotensialet varer for lenge, og ligger til grunn for den absolute refraktærperioden (som varer så lenge Na^+ -kanalene er inaktiverete).

c. **RIKTIG**

d. **GALT**

Na^+/K^+ -pumpen skaper ionekonsentrasjonsforskjellene som må være på plass for at hvilemembranpotensialet kan oppstå. Men dette alene er ikke nok til å skape et membranpotensial (av normal størrelse, vel å merke – fordi Na^+/K^+ -pumpen ikke bytter Na^+ og K^+ stoichiometrisk bidrar den med cirka -10mV til hvilemembranpotensialet, men ikke mer). Hovedmekanismen for dannelsen av hvilemembranpotensialet er at membranen er selektivt permeabel for K^+ ioner, gitt konsentrasjonsforskjellen for K^+ . Selektiv permeabilitet er både nødvendig og tilstrekkelig for at hvilemembranpotensialet skal oppstå, mens Na^+/K^+ -pumpen er nødvendig men ikke tilstrekkelig. For å understreke dette: Blokkerer man K^+ -kanalene som skaper selektiv K^+ permeabilitet vil hvilemembranpotensialet endres markant og øyeblikkelig. Blokkerer man Na^+/K^+ -pumpen, derimot, vil hvilemembranpotensialet kunne vare lenge (mange minutter, kanskje timer) før den gradvis blir mindre ettersom konsentrasjonsforskjellene for Na^+ og K^+ minsker (og dette skjer fordi det også



finnes noen åpne Na^+ -kanaler, og Na^+ og K^+ kan derfor bytte plass ved å bevege seg ned sine respektive konsentrasjonsgradienter; hadde det kun vært åpne K^+ -kanaler ville konsentrasjonsforskjellene ikke endret seg).

e. **RIKTIG**

f. **RIKTIG**

g. **GALT**

Antall K^+ -ioner som må strømme ut gjennom membranen for å skape hvilemembranpotensialet er minimalt i forhold til antall K^+ -ioner inne i cellen. Den intracellulære K^+ -konsentrasjonen endres derfor ikke målbart.

h. **GALT**

27. (2) Før noen sædceller har befruktet eggcellen er zona pellucida «åpen» slik at spermiehodet kan binde til overflaten og penetrere gjennom kappen ved å frisette enzymer (akrosomale enzymer). Når spermiemembranen fusjonerer med oocytmembranen skjer det en rask frisetting/eksocytose av de corticale granulae, og den kjemiske sammensetningen av glykoproteiner i zona pellucida endres slik at nye spermier hindres i å binde til (og penetrere) kappen. Zona pellucida opprettholdes etter befruktning, men blastocysten må «klekkes» fra denne kappen for at implantasjon i uterusveggen skal kunne skje. (kreves ikke besvart, men denne klekkingen skjer ved enzymatisk nedbrytning som krever «samarbeid» mellom stoffer i uterinhulen og produsert av blastocysten. Denne mekanismen er viktig for å hindre implantasjon utenfor livmorhulen).

28. (3)

a. Nevralistceller.

b. Nevralistceller stammer fra det dorsale aspektet av nevrallrøret.

c. Cellevandring. Nevralistceller forlater nevrallrøret for å vandre ut til periferien til en rekke forskjellige bestemmelsessteder der de danner en rekke forskjellige celletyper og vev. Blant disse er ansiktsskjelettet, veggen i hjerteanlegget som skiller de 2 kretsløpene, og det indre øret. (Videre resonnering som ikke kreves i svaret: Dersom cellevandringen til nevrallistceller blir forstyrret, vil man kunne forvente at flere defekter oppstår sammen slik som i dette syndromet).

Oppgave J (9 vekttall)

29. (4)

a. Intramembranøs ossifikasjon. Denne type ossifikasjon ser vi i flate ben slik som skalleben.

b. Endochondral ossifikasjon. Som navnet sier, vil utgangspunktet for endochondral ossifikasjon være brusk. Utgangspunktet for intramembranøs ossifikasjon er primitivt mesenchymal vev.

c. A: osteoblast (produserer ny benvev), B: osteocyt, C: osteoklast (bryter ned benvev).



30. (5)

- a. A: plasmamembran, B: kjernehylster, C: mitokondriemembran, D: ER-membran.
- b. E: nukleolus, F: ekstendert kromatin (eukromatin), G: kondensert kromatin (heterokromatin).
- c. Cytoplasma er full av ru endoplasmatisk retikulum. Ribosomer på overflate av rER syntetiserer proteiner som blir translokert inn i ER. Her foldes proteinene, og de fleste vil da sendes videre til Golgi-komplekset for videre bearbeiding. Proteiner med funksjon i Golgi-komplekset vil være igjen, mens proteiner med funksjon i ER vil fraktes tilbake dit. Ellers har proteinene tre hoved bestemmelsessteder: **1**) proteiner kan fraktes til endolysosom-systemet, **2**) proteiner sendes til plasmamembran (transmembranproteiner), **3**) proteiner skilles ut fra cellen.

Siden det er såpass mye rER er det sannsynlig at denne cellen driver med produksjon av proteiner som sendes til én av de overnevnte bestemmelsesstedene. Endolysosom-systemet er usannsynlig fordi det er unødvendig med så stor produksjon til dette bestemmelsesstedet, særlig da man ikke ser noe tegn på lysosomer i cytoplasma her. Cellen er en plasmacelle (og mulig at noen studenter vil gjenkjenne bildet fra histologikurset) som produserer og skiller ut antistoff som hovedfunksjon – det vil si at (3) er riktig svar. Det forventes ikke at studentene klarer å identifisere at dette er en plasmacelle. Noen studenter vil kanskje si at det er et nervecellelegeme, og at den produserer store mengder med ionekanaler til plasmamembran i aksonet. Nerveceller har imidlertid svært mye frie ribosomer i tillegg til rER, men så lenge resonnementet er riktig skal dette svaret også belønnes med full poengsum

- d. H: mitokondrie (med rørformet cristae typisk for steroidhormonproduserende celler), J: glatt endoplasmatisk retikulum (hvor syntese av steroidhormonene skjer), K: lipiddråper (med kolesterol som brukes som grunnlag for syntese av steroidhormoner).

Signatur leder av eksamenskommissjon

