

Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Vår 2018

Fredag 13. april 2018 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 10 sider, inkludert vedlegg 1-4.

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 (15 vekttall)

1. (2) *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'-CGTAGCCAGAATGAGCAAGTTCCTCCTCCA-3'
3'-GCATCGGTCTTACTCGTTCAAGGAGGAGGT-5'

Hva er mRNA- og aminosyresekvensen som blir kodet av det angitte DNA (se vedlegg 1)?

2. (3) Angi kort forskjeller på det mitokondrielle og nukleære genomet i menneske.
3. (3) Beskriv spleiseprosessen for et mRNA primærtranskript i en menneskecelle.
4. (3) Gjør rede for strukturforskjellene mellom CTP, dCTP og ddCTP. Gi eksempler på reaksjoner der de tre nukleotidene inngår.
5. (2) Gjør rede for dannelsen av en peptidbinding.
6. (2) Gjør rede for reaksjonen som katalyseres av 5-fosforibosyl-1-pyrofosfat syntetase (PRPP syntetase). Strukturformler forventes ikke.

Oppgave B (12 vekttall)

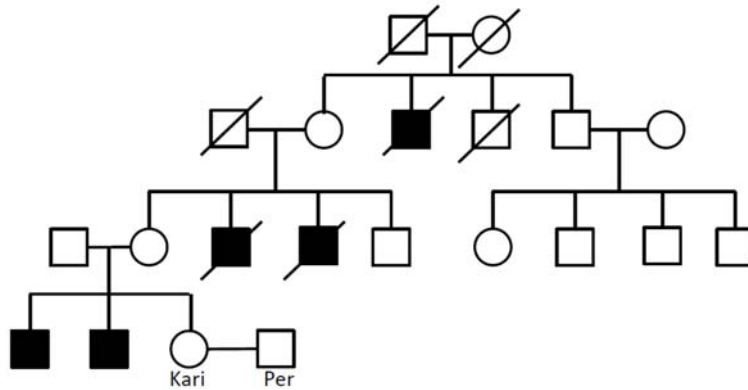
7. (3) *I en befolkning på 1 000 000 personer finner man at det er 100 personer som har en autosomt recessiv sykdom og som alle er homozygote for sykdomsallelet som vi kaller a. Vi antar at befolkningen er i Hardy-Weinberg-likevekt.*

Hvor mange i denne befolkningen kan vi anta er bærere av allelet a?

8. (3) *Alleler som fører til alvorlig sykdom som resulterer i færre avkom, er utsatt for negativ seleksjon.*
- a. Vil den negative seleksjonen virke kraftigst mot sykdomsalleler som gir autosomt dominante eller autosomt recessive sykdommer? Begrunn svaret.
- b. Til tross for negativ seleksjon mot sykdomsalleler, er frekvenser av slike alleler oftest stabile over tid. Hva skyldes dette?



9. (3) Du blir oppsøkt på kontoret av Per og Kari. De ønsker å få barn, men Kari er engstelig for å få syke barn. Begge hennes to brødre er psykisk utviklingshemmete og er i tillegg plaget med epilepsi. Hun hadde også to onkler med samme sykdom. Kari lurer på om sykdommen er arvelig og spør deg om sannsynligheten for at hun og Per kan få et barn med samme sykdom. Slektstreet til Kari er tegnet nedenfor.



- Begrunn hvorfor slektstreet i denne familien tyder på X-bundet recessiv arvegang.
 - Hva er sannsynligheten for at Per og Karis framtidige barn vil bli syke? Begrunn svaret.
 - Ved noen X-bundne recessive sykdommer ser man av og til at kvinnelige bærere også blir syke. Forklar hvordan dette kan skje.
10. (3) En mann har ved en kromosomanalyse fått påvist det parasentriske inversjonskromosomet $inv(2)(q13;q24)$.
- Forklar kort hva som skjer med inversjonskromosomet ved synapse (parring) i meiosen og hvilke gameter som kan bli dannet. Tegn gjerne en figur.
 - Forklar kort hvilke konsekvenser en befruktning med de ulike gametene vil ha for det kommende barnet.
 - Forklar kort en metode som kan benyttes for å påvise et slikt inversjonskromosom.

Oppgave C (6 vekttall)

11. (3) *G-proteinkoblede reseptorer (GPCR)* er en gruppe reseptorer med mer enn 700 forskjellige medlemmer. GPCR bindes til heterotrimere G-proteiner som består av en α - (alfa-), en β - (beta-) og en γ - (gamma-) subenhet.
- Hvor mange transmembrane domener har en typisk GPCR?
 - Nevn tre typer av G_{α} -subenheter.
 - Beskriv hvordan G_{α} -subenheter forankres til membranen.



12. (3) Beskriv signalveien som forklarer hvordan en GPCR kan føre til økt eller redusert aktivitet av protein-kinase A (PKA). Bruk gjerne en tegning.

Oppgave D (6 vekttall)

13. (3) Forklar hvorfor «knock-out» av gener som koder for CDK-hemmere (CKler) i mus kan gi økt sjanse for kreft.
14. (3)
- Gi eksempel på et proto-onkogen og et tumorsuppressorgen som hver for seg regulerer apoptose.
 - Forklar hvordan mutasjoner i genene du har beskrevet i oppgave a, kan bidra til utvikling av kreft.

Oppgave E (16 vekttall)

15. (4) *Lipidmetabolismen er gjenstand for metabolsk regulering. Acetyl-CoA-karboksyklase og hormonsensitiv-lipase (HSL) har viktige funksjoner i denne sammenhengen.*
- Angi reaksjonene som katalyseres av henholdsvis acetyl-CoA-karboksyklase og av hormonsensitiv-lipase (strukturformler er ikke nødvendig).
 - Angi i hvilken del av lipidmetabolismen disse reaksjonene inngår.
16. (4) Beskriv hvordan et høyt nivå av glukose i blodet fører til senkning av blodglukosekonsentrasjonen i en frisk person.
17. (4)
- Skisser glykogenmolekylets struktur og angi hvilke kjemiske bindinger som binder glukoseenheterne sammen i denne strukturen.
 - Beskriv metabolske funksjoner for glykogen i henholdsvis lever og skjelettmuskel.
 - En høy blodkonsentrasjon av glukagon vil i leveren medføre at glykogenfosforylase aktiveres mens glykogensyntase hemmes. Skisser mekanismen som gir disse effektene. Bruk gjerne figur.
18. (4)
- Gjør kort rede for malat-aspartat «shuttle».
 - Gi ett eksempel hvor malat-aspartat «shuttle» spiller en særlig viktig rolle.

Oppgave F (19 vekttall)

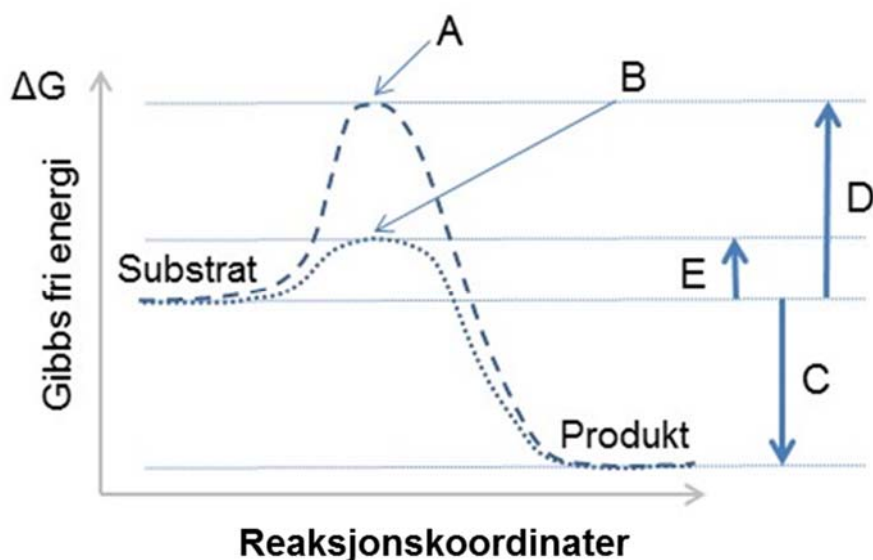
19. (3) *Moderat oppvarming av celler eller organismer fører til syntese av proteiner som gjør cellene/organismene mer motstandsdyktige mot høyere temperaturer.*
- Forklar hvorfor innholdet blir stivt når egg kokes.



- b. Beskriv kort funksjoner og virkemekanismer til molekylære chaperoner, også kalt varmesjokkproteiner («heat shock proteins»).
- c. Det er vist at en sjelden, men dødelig sykdom både hos mennesker og dyr skyldes smitte av feilfoldet protein mellom individer. Hva kalles denne typen smittsomt protein?
20. (3) *Transport over cellemembranen via bæreprotein kan være enten passiv, primær aktiv eller sekundær aktiv.*
Forklar forskjellen på de tre og gi et eksempel på hver.
21. (8) *Proteiner som har sin funksjon i det endomembrane systemet produseres og modifiseres i endoplasmatiske retikulum (ER). Herfra kan de transporteres til trans-Golgi-nettverket (TGN), hvor de sorteres og transporteres videre til ulike destinasjoner i cellen.*
- a. Nevn tre ulike transportveier for proteiner fra TGN.
- b. Beskriv kort de generelle prinsippene for vesikkeltransport og gi eksempler på proteiner som er involvert.
- c. Hvordan kan man eksperimentelt påvise om et protein har en post-translasjonell modifikasjon i form av fosforylering?
22. (3) Beskriv kollagensyntesen.
23. (2) Angi kort de viktigste bestanddelene av ekstracellulær matriks utenom basallamina.

Oppgave G (6 vekttall)

24. (6) *Kurvene nedenfor viser endringene i Gibbs fri energi for en reaksjon med og uten et enzym.*



- a. Hvilke molekylære tilstander representerer punktene angitt med pilene A og B?
- b. Hva representerer energiforskjellene som er merket med pilene C, D og E?
- c. Forklar kort hva hastighetsbegrensende («rate limiting») enzym betyr og angi tre egenskaper ved et enzym som gjør det egnet som hastighetsbegrensende enzym.
- d. Hva menes med allosterisk regulering av enzymaktivitet for enzymer som ikke er sammensatt av flere subenheter?

Oppgave H (6 vekttall)

25. (3) *Indikér for hver påstand nedenfor om den er riktig (R) eller gal (G). Beregning av poeng: +0,5 poeng for riktig svar, -0,5 poeng for galt svar og 0 poeng for blankt svar. Laveste poengsum som blir gitt på oppgaven er 0.*

Hvilken påstand er riktig eller gal når det gjelder gastruleringsprosessen:

- a. Det dannes en trilaminær struktur i embryoet
 - b. Nevrueringsprosessen avsluttes
 - c. Celler nær midtlinjen av epiblast gjennomgår en EMT (epitelial-mesenkymal transisjon) og migrerer innover for å legge seg under epiblast
 - d. Somittene dannes
 - e. Mesodermlaget oppstår
 - f. Det som gjenstår av epiblast ved endt gastrulering er ektoderm
26. (3) *Indikér for hver påstand nedenfor om den er riktig (R) eller gal (G). Beregning av poeng: +0,5 poeng for riktig svar, -0,5 poeng for galt svar og 0 poeng for blankt svar. Laveste poengsum som blir gitt på oppgaven er 0.*

Mesoderm gir opphav til følgende embryonale strukturer:

- a. Chorda dorsalis
- b. Somittene
- c. Hjerteanlegget
- d. Nevral-list
- e. Tarmanlegget
- f. Ektomesenchym

Oppgave I (14 vekttall)

27. (6) *Vedlegg 2 viser et snitt fra spiserøret farget med hematoksylin og eosin. Vedlegg 3 viser to utsnitt fra samme preparat ved høyere forstørrelse.*
- a. Hvilke vevstyper finner vi i områdene merket A-D i vedlegg 2?
 - b. Bilde 1 i vedlegg 3 viser tre runde strukturer med omtrent lik diameter (merket A-C). Hva er disse strukturene?



- c. Bilde 2 i vedlegg 3 viser et utsnitt fra et område som tilsvarer området merket B i vedlegg 2. Hvilke celler er merket med pilene A-C, og hva er det som farges rosa i området merket D?
28. (4) *Vedlegg 4 viser et elektronmikroskopibilde fra et epitellev.*
- Hvilke strukturer er merket med pilene A og B?
 - Hvilke organeller finner vi rett under membranen ved pil C, og hvorfor samles de her?
 - Hvilken celletype er merket med pil D, og hva er funksjonen til denne cellen?
 - Hvor finner man et slikt epitellev?
29. (4)
- Forklar oppbygning av aksonemet som finnes både i flageller og flimmerhår. Bruk gjerne tegning.
 - Hvordan kan denne strukturen forklare bøyebevegelsen som kjennetegner flimmerhår?



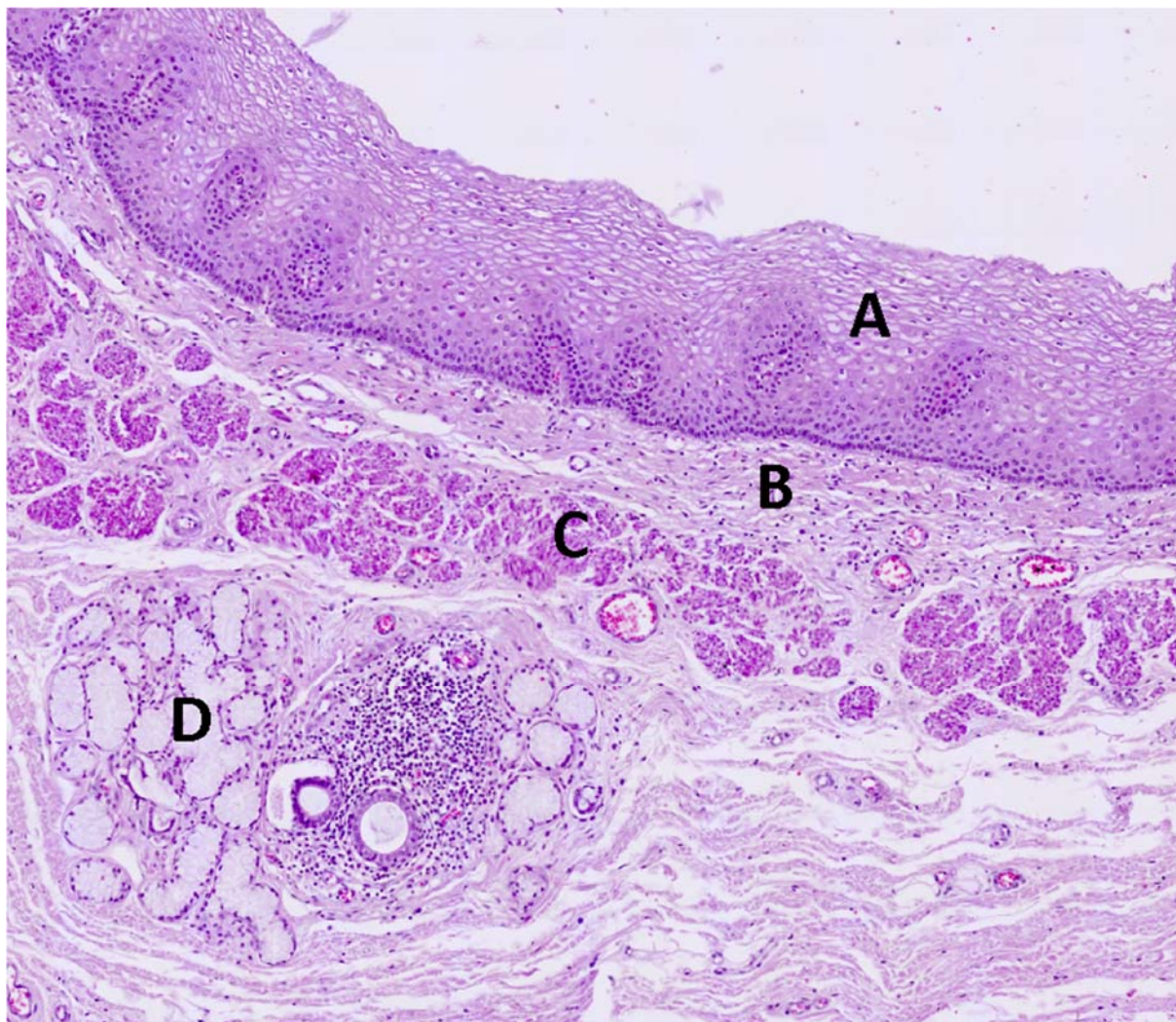
Signatur leder av eksamenskommissjon



Vedlegg 1, Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Vår 2018

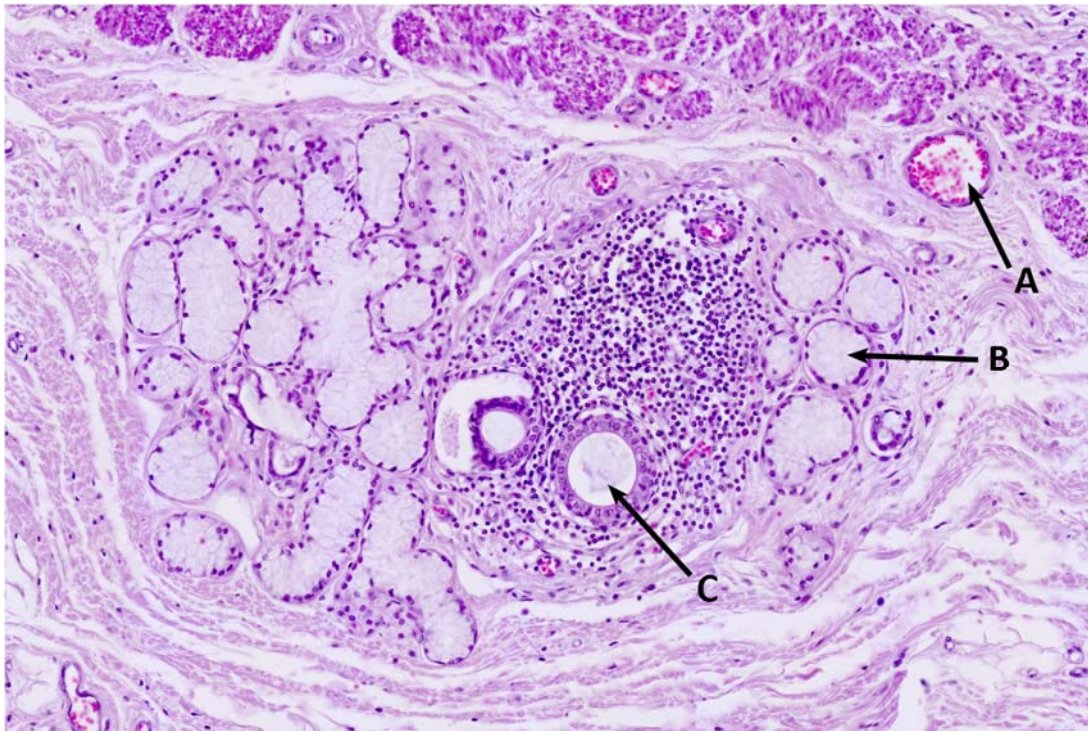
		Andre base				
		U	C	A	G	
Første base	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } Stop UAG } Stop	UGU } Cys UGC } UGA } Stop UGG } Trp	U C A G
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gin CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	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



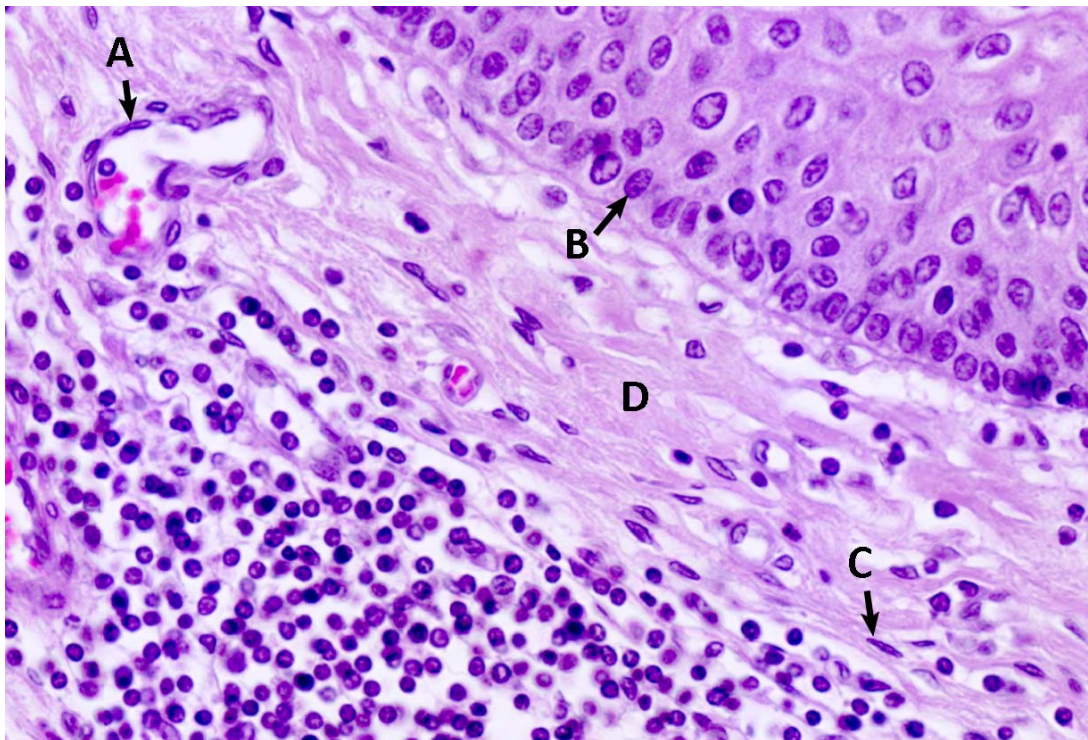


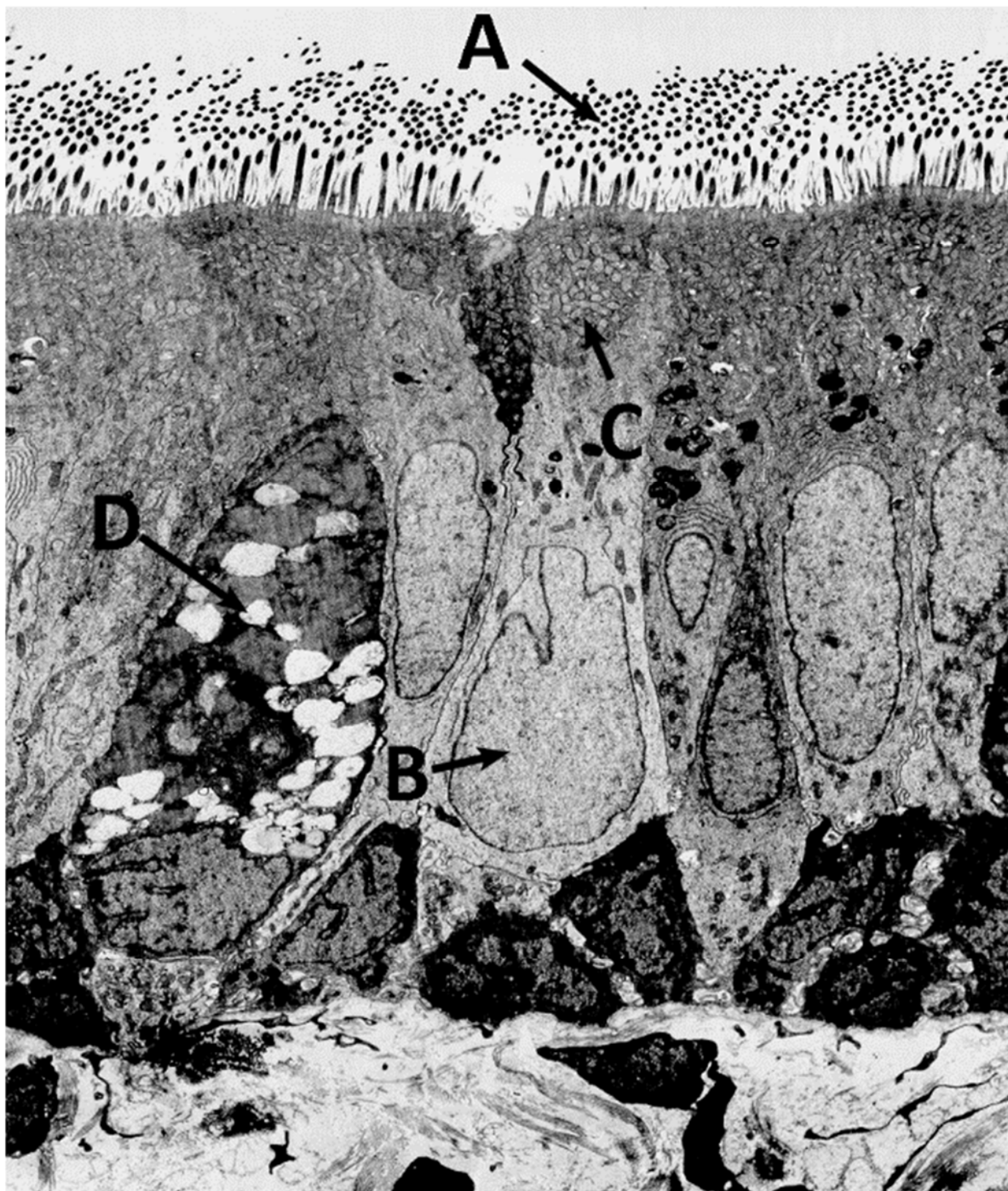
Vedlegg 3, Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Vår 2018

Bilde 1



Bilde 2







Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Vår 2018

Fredag 13. april 2018 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 10 sider, inkludert vedlegg 1-4.

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 (15 vekttall)

- (2) mRNA-sekvens: 5'-CGUAGCCAGAA**AUG**AGCAAGUUCCUCCUCCA-3'
Aminosyresekvens: Met-Ser-Lys-Phe-Leu-Leu
- (3) Mitokondriegenomet (mtDNA) er lite og sirkulært. Det er flere DNA-molekyler per mitokondrie og mange mitokondrier per celle. Dette innebærer at hver celle har mange kopier av mtDNA. Genene er tett pakket med lite ikke-kodende sekvenser mellom og inneholder ikke introner. mtDNA avleses polycistronisk. mtDNA er ikke pakket ved hjelp av histoner/nukleosomer. mtDNA nedarves maternelt. mtDNA har avvikende genetisk kode for noen kodoner. Siden mtDNA er sirkulært, er det ikke behov for telomeraseliknende system for å bevare kromosomlengden.

Det nukleære genomet er stort og består av 46 lineære molekyler fordelt på 23 kromosompar. Genene er ikke tett pakket. De fleste proteinkodende genene er bygget opp av eksoner og introner. Det nukleære genomet er pakket ved hjelp av histoner/nukleosomer. I motsetning til mtDNA er det normalt bare to kopier for hvert gen (bare ett for X/Y kromosomene hos menn) med muligheter for enten to like (homozygot) eller to ulike alleler (heterozygot).
- (3) Med spleising menes fjerning av intronsekvenser. Prosessen foregår i cellekjernen og utføres av spleisosomer, som består av protein- og RNA-komplekser. RNA-molekylene er relativt korte og betegnes U1 snRNA, U2 snRNA, osv. Noen av dem hjelper til med gjenkjenning av ekson/intron-overgangene. For hvert enkelt intron som fjernes gjenkjenner deler av spleisosomet først 5'-spleisesetet og en adenin i "forgreningspunktet" (branch point) et stykke fra 3'-spleisesetet i intronet. Prosessen begynner vanligvis med intron 1, der første trinn er kutting av esterbindingen i 5'-spleisesetet. Den frigjorte fosfatgruppen i 5'-enden av intronet danner i stedet esterbinding til adenosingruppen i forgreningspunktet. Foruten C5' og C3' - fosfodiesterbindingene får adenosingruppen her en tredje fosfodiesterbinding (til C2') slik at det dannes en "lasso". Deretter skjer en ny reaksjon ved at 3'-spleisesetet blir kuttet og ekson 1 og 2 blir bundet direkte sammen. Tilsvarende fjernes påfølgende introner.



4. (3) CTP har en hydroksyl-gruppe i både 2' og 3' posisjon på riboseenheten. dCTP har en hydroksyl-gruppe kun i 3' posisjon på riboseenheten. ddCTP mangler hydroksyl-gruppe i både 2' og 3' posisjon på riboseenheten. CTP og dCTP benyttes i henholdsvis RNA- og DNA-syntese i våre celler, mens ddCTP benyttes i forbindelse med DNA-sekvensering (Sanger dideoksimetoden).

(Noen studenter vil kunne nevne at CTP inngår i en reaksjon i forbindelse med fosfolipidsyntese).

5. (2) Reaksjonen mellom aminosyrer i dannelsen av en peptidbinding er en kondensasjonsreaksjon. Ved kondensering reagerer karboksylsyredelen av den ene aminosyren med aminodelen av den andre. Man mister et hydrogen og oksygen fra karboksylgruppen (COOH) og den andre mister et hydrogen fra aminogruppen (NH₂). Denne reaksjonen produserer et molekyl vann (H₂O) og aminosyrene blir forbundet med en peptidbinding (-CO-NH-). (Denne reaksjonen skjer under elongeringen av translasjonen og katalyseres av et ribozym (rRNA)).

6. (2) Reaksjonen PRPP syntetase katalyserer er:



Denne reaksjonen danner PRPP som er viktig i syntese av puriner og pyrimidiner, både *de novo* syntese og sparesyntese. PRPP syntetase utgjør et viktig regulert trinn. Enzymet hemmes av purin ribonukleotider og det aktiveres av inorganisk fosfat.

Oppgave B (12 vekttall)

7. (3) Genotypefrekvensene gitt HW-likevekt er gitt ved $p^2+2pq+q^2=1$ hvor q^2 representerer andelen som er homozygot for sykdomsallelet (aa genotype). q finner man da ved å ta kvadratroten av $200/2\ 000\ 000$ (antall sykdomsalleler hos de syke dividert med totalt antall alleler i denne befolkningen).

Ut i fra dette er $q=1/100 = 0,01$ og $p=1-0,01\approx 1$. Andelen bærere er gitt ved $2pq=2 \times 1 \times 0,01 = 0,02$.

Antallet bærere = $0,02 \times 1\ 000\ 000 = 20\ 000$ individer. (Hvis noen har regnet med $p=0,99$ (som er det eksakte) vil man i stedet få 19 800 individer. Begge svar bør godkjennes).

8. (3)

- a. Negativ seleksjon vil virke kraftigst ved autosomale dominante sykdommer. Alle sykdomsallelene vil her føre til sykdom (gitt full penetrans) og dermed bli selektert mot. Ved recessive sykdommer vil flertallet av sykdomsallelene befinne seg hos bærere. Disse allelene vil det ikke selekteres mot. Det er kun det mindretallet av alleler som befinner seg hos de syke (homozygot for sykdomsallelet) som det vil selekteres mot.

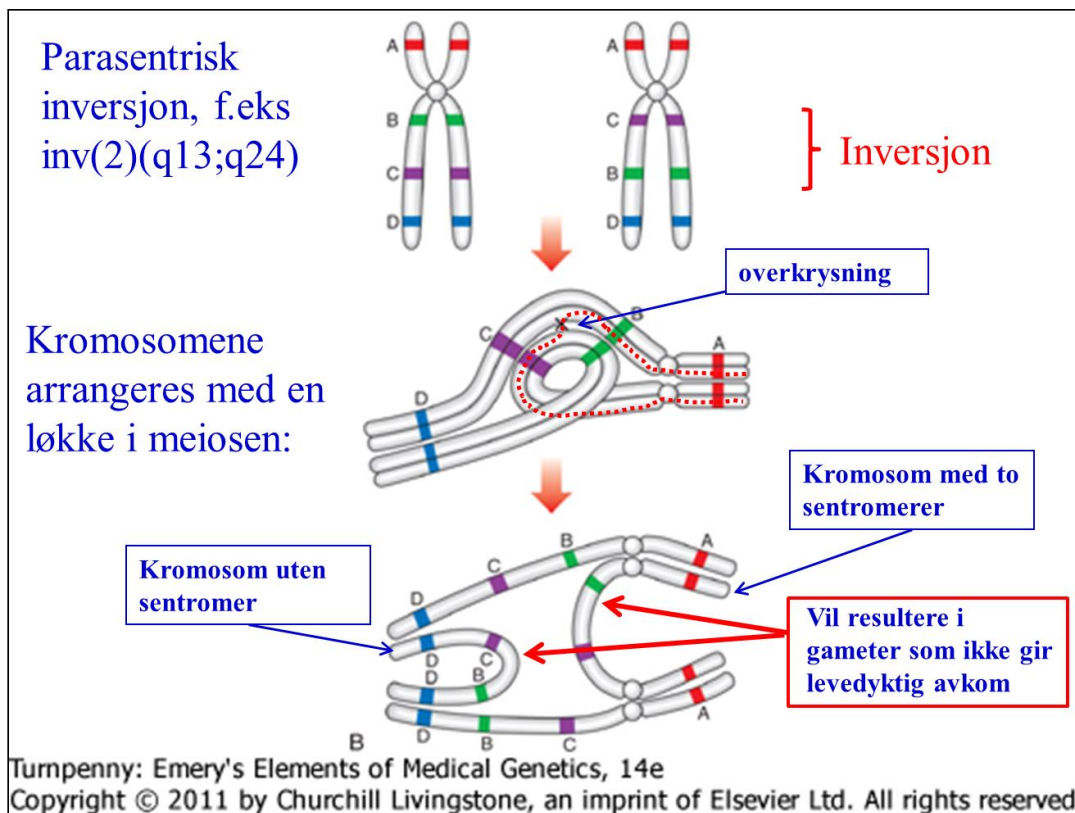
- b. Nyoppståtte mutasjoner (*de novo* mutasjoner) «fyller på» med sykdomsalleler slik at vi får en balanse mellom sykdomsalleler tapt gjennom negativ seleksjon og nyoppståtte mutasjoner.
Noen studenter vil kanskje nevne at det i noen tilfeller virker seleksjonskrefter både for å redusere og å opprettholde frekvensen av sykdomsallelet. F.eks ved sigdcelleanemi vil sykdomsallelet i dobbel dose gi sykdom, mens det i enkel dose gir en fordel (heterozygot fordel) gjennom å beskytte mot malaria. Dette er ikke nødvendig i svaret.

9. (3)

- a. Det er kun gutter som er affisert. «Skrått arvemønster»: De syke guttene har mødre som er bærere. Ser ikke overføring av sykdommen fra far til sønn (ikke mulig å observere i denne familien da ingen syke menn har fått barn).
- b. Sannsynlighet for at Kari er bærer = $\frac{1}{2}$.
Sannsynlighet for at de får en gutt = $\frac{1}{2}$.
Sannsynlighet for at en gutt arver sykdomsallelet fra Kari gitt at hun er bærer = $\frac{1}{2}$.
Sannsynligheten for å få sykt barn er $P(\text{Kari bærer}) \times P(\text{gutt}) \times P(\text{gutt arver sykdomsallel} \mid \text{Kari er bærer}) = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$, Dvs 12,5%.
- c. Dette kan skje ved skjev X-kromosominaktivering. Hos kvinner inaktiveres et av X-kromosomene i alle cellene i kroppen. Normalt vil det være tilfeldig om det er paternelt eller maternelt X-kromosom som inaktiveres, noe som fører til at det vanligvis er cirka like mange celler hos kvinner som har henholdsvis paternelt og maternelt X-kromosom inaktivert; dvs det er en 50:50 ratio. Hos noen ser man såkalt skjev X-inaktivering hvor ratioen kan være 80:20 eller skjevere. Hvis det er X kromosomet med sykdomsallelet som er inaktivert i færre celler enn vanlig kan det føre til at sykdom kommer til uttrykk også hos kvinnelige bærere.

10. (3)

- a. I meiosen hos denne mannen vil et av de homologe kromosomene bli organisert med en løkke for at det inverterte området i inversjonskromosomet skal bli parett med homologe områder av kromosom 2 (se figuren nedenfor). Når det forekommer overkrysning innenfor det inverterte området, vil dette resultere i to kromosomer som mangler større regioner av kromosom 2. Den ene av disse kromosomene vil ha to sentromerer, og det andre kromosomfragmentet har ikke sentromer (se figuren). Det vil dannes 4 typer gameter og de inneholder enten **1**) et normalt kromosom 2, **2**) inversjonskromosomet, **3**) kromosomet med to sentromerer, eller **4**) kromosomet uten sentromer. Disse to siste gamettyperne (3 og 4) inneholder et kromosom som ikke vil segregere normalt i de etterfølgende mitosene.



- b. En befruktning med de to første gametene forventes ikke å gi fenotypisk utslag, og de to siste forventes ikke å gi levedyktig avkom.
- c. En metode som kan påvise et slikt inversjonskromosom er G-båndsanalyse. Ved denne metoden kan blodceller stimuleres til vekst i kultur. Når man etter et par dager arresterer og fikserer cellene, kan kromosomene farges slik at man kan studere båndmønsteret i kromosomene i de cellene som er i prometafase eller metafase i preparatet. (Det er også mulig å påvise inversjonskromosomet med FISH, men da må en enten ha en mistanke om at det er en inversjon tilstede og hvilket kromosom det gjelder. Alternativt kan «spectral karyotyping» benyttes. Dette er ikke gjennomgått i forelesninger, og forventes ikke nevnt).

Oppgave C (6 vekttall)

11. (3)
 - a. En typisk GPCR har 7 transmembrandomener.
 - b. $G_{\alpha s}$, $G_{\alpha i}$, og $G_{\alpha q}$
 - c. G_{α} er modifisert med en palmitat (palmitoylert) som virker som et anker.
12. (3) GPCR som er koblet til $G_{\alpha s}$ aktiverer adenylylcyklase som katalyserer produksjon av cAMP-molekyler. cAMP aktiverer PKA. GPCR som er koblet til $G_{\alpha i}$ inhiberer adenylylcyklase og senker dermed cAMP-nivået og inhiberer PKA.

Oppgave D (6 vekttall)

13. (3) CKIer hemmer CDK-aktiviteten, og ulike CKIer hemmer ulike CDKer. Hemming av CDK-aktivitet kan resultere i at f.eks pRB ikke blir fosforylert. Dermed vil ikke E2F frigjøres fra pRB, og cellene vil ikke kunne passere R-punktet i G1. Cellen stopper dermed i G1-fasen. Dersom det lages «knock out» mus der CKI-gener er inaktivert, vil det ikke lenger være funksjonelle CKIer i musene til å hemme de respektive CDKene. pRB vil forbli fosforylert, og cellene vil kontinuerlig kunne passere R-punktet i G1. Dette resulterer i ukontrollert (vekstfaktor-uavhengig) celledeling som fører til økt sjans for nye mutasjoner, og dermed for kreft.

Også DNA-skadesjekkpunktet via p53 vil delvis kunne bli inaktivert ved «knock out» av gener for CKIer. Ved DNA-skade vil p53 normalt transkribere genet for CKI p21, og cellene stopper i cellyklus. Ved «knock out» av genet for CKI p21, vil p53-mediert transkripsjon av p21 bli forhindret. Resultatet blir at cellene deler seg med skadet DNA, noe som igjen øker sjansen for nye mutasjoner og dermed for kreft.

Selv om inaktivering av R-punktet i G1 er den "generelle" effekten av CKI "knock out", bør det også premieres om studentene spesifikt nevner CKIp21 og DNA-skadesjekkpunktet.

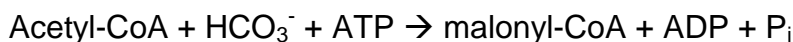
14. (3)
- a. Et tumor-suppressorgen som koder for en del av apoptose-maskineriet er Bax. Bax-proteinet er lokalisert i ytre mitokondriemembran, og kan ved gitt signal danne porer i denne membranen. Cytokrom c vil dermed lekke ut i cytosol og aktivere caspase-kaskaden som fører til at cellen dør ved apoptose. Studenter vil muligens også kunne foreslå tumor-suppressoren p53. Dette genet er indirekte knyttet til apoptose, ved at det er en transkripsjonsfaktor som ved DNA-skade kan øke nivået av Bax. Selv om p53 ikke direkte regnes som del av apoptose-maskineriet, bør svaret godkjennes. Et proto-onkogen som koder for en del av apoptose-maskineriet er Bcl-2. Bcl-2-proteinet er lokalisert i ytre mitokondriemembran, og vil ved et overlevelsessignal kunne bindes til Bax. Dette hindrer at Bax danner porer, og forhindrer dermed at cytokrom c lekker ut i cytosol og aktiverer caspase-kaskaden. Bcl-2 hemmer dermed apoptose.
- b. Siden Bax er et tumor-suppressorgen, betyr det at begge allelene av Bax må muteres for at kreft skal kunne utvikles, og det vil være mutasjoner av type «loss of function». Ved tap av Bax (nivå eller funksjon) vil det ikke kunne dannes porer i ytre mitokondriemembran. Dermed vil ikke cytokrom c lekke ut i cytosol, og caspase-kaskaden blir ikke aktivert. Cellen overlever dermed med DNA-skade, noe som i sin tur kan øke sjansen for nye mutasjoner og dermed for utvikling av kreft. Siden p53 også er et tumor-suppressorgen, vil det også her ofte være «loss of function»-mutasjoner som bidrar til kreftutvikling. Ved mutasjoner som fører til redusert nivå eller aktivitet på proteinet, vil ikke lenger p53 kunne transkribere Bax. Bax dannes dermed ikke, og resultatet er det samme som ved mutasjoner i Bax (se over).

Som onkogen vil mutasjoner i Bcl-2-genet være av type «gain of function», dvs økt nivå eller aktivitet på genproduktet. Mutasjon i det ene allelet vil være nok til å bidra til kreftutvikling, og mutasjonene vil føre til at Bcl-2-proteinet i for stor grad bindes til Bax og hindrer poredannelse. Igjen er resultatet som ved mutasjoner i Bax.

Oppgave E (16 vekttall)

15. (4)

a. Acetyl-CoA-karboksylase:



Hormonsensitiv-lipase (HSL):



Dersom studenten nevner dannelse av diacylglycerol/monoacylglycerol er dette et pluss.

b. Acetyl-CoA-karboksylase katalyserer den hastighetsbegrensende reaksjonen i de novo fettsyresyntese, og danner startsubstratet (malonyl-CoA) for denne prosessen. Dersom studenten nevner regulering (allosterisk: sitrat (positiv) og palmitoyl CoA (negativ); kovalent: fosforylering av AMPK (negativ) og defosforylering (positiv)) er dette et pluss.

Hormonsensitiv lipase finnes i fettvev og vil der sørge for at lagret triacylglycerol blir brutt ned til frie fettsyrer og glyserol som diffunderer ut av fettcellen til blodbanen.

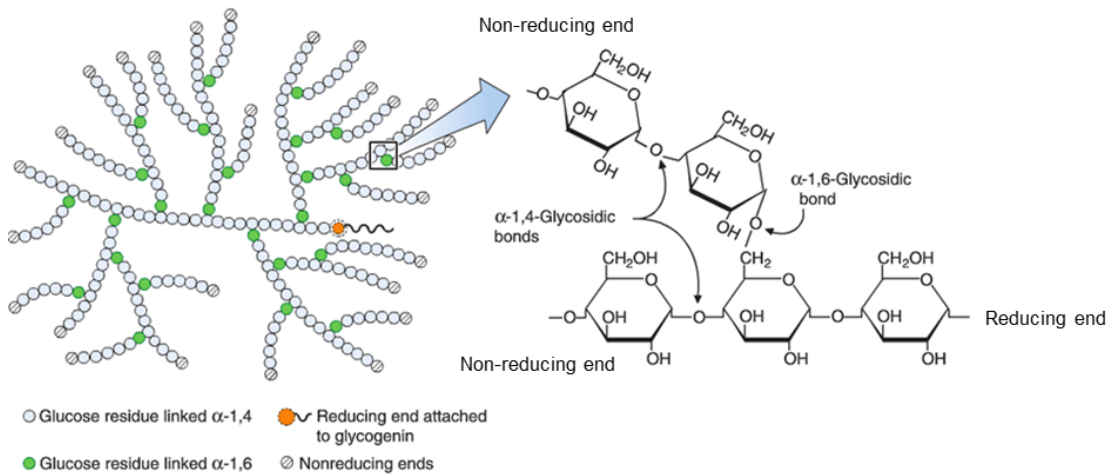
Reaksjonen settes i gang av glukagon/adrenalin ved hjelp av protein kinase A (PKA).

16. (4) GLUT2 er ansvarlig for import av glukose inn i betaceller i bukspyttkjertelen, mens glukokinase katalyserer omdannelse av glukose til glukose-6-fosfat. Både GLUT2 og glukokinase har lav affinitet for glukose, men håndterer høye fysiologiske konsentrasjoner av glukose uten metning av deres aktivitet.

Disse to reaksjonene er starten på glykolysen, og fører til dannelse av ATP i betacellene. Den resulterende økningen i ATP-nivå fører til stenging av kaliumfølsomme kanaler. Dette fører til depolarisering, økning av intracellulært kalsium (Ca^{2+}) og videre til sekresjon av insulin. Insulin binder insulin-reseptorer og via signalering blir GLUT4 rekruttert til cellemembranen i muskel- og fettceller, og glukose blir importert fra blodet i disse vevene. Dermed senkes blodglukosekonsentrasjonen.

17. (4)

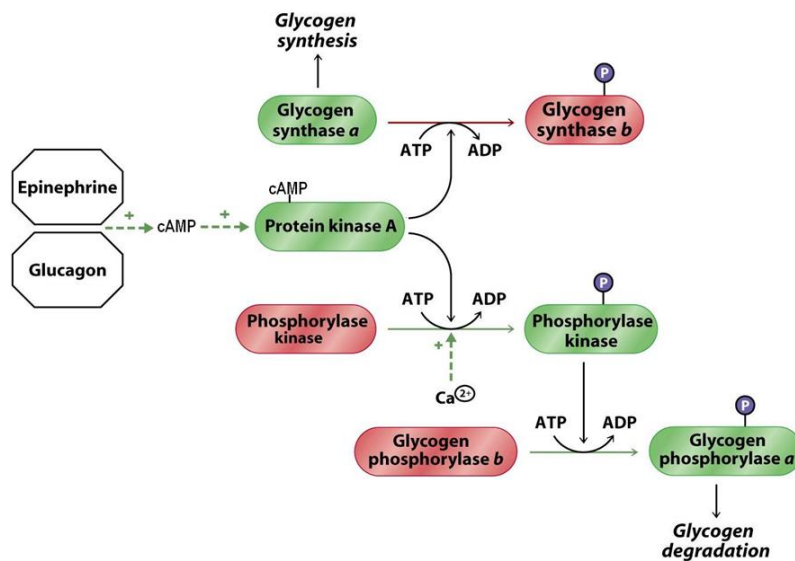
a. Glykogen kan beskrives som en forgrenet glukose homopolymer. Lineære kjeder bygges ved hjelp av α -1,4-glykosidiske bindinger, forgreninger dannes ved hjelp av α -1,6-glykosidiske bindinger. Resultatet blir en buskformet struktur med en enkelt reducerende ende og mange ikke-reducerende ender som danner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



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

Muskelglykogen: Når dietær glukose er tilgjengelig foregår glykogensyntese og musklenes glykogenlagre bygges opp. Forbruk av skjelettmuskelglykogen er bare knyttet til fysisk aktivitet. Glukose fra glykogenolysen anvendes bare for musklenes energimetabolisme. Arbeidende muskel eksporterer laktat, alanin, glutamin som kan brukes i leverens glukoneogenese. Slik kan glukose fra muskelglykogen indirekte gi blodglukose.

c. I reguleringen av glykogenmetabolismen anvendes kaskademekanismen:



18. (4)

- a. Malat-aspartat «shuttle» er et transportsystem som består av to transportproteiner og fire enzymer som sørger for transport av metabolitter og elektroner over den mitokondrielle membranen. «Shuttle» er reversibel og kan fungere i begge retninger. Navnene til transportproteiner og enzymer forventes ikke.

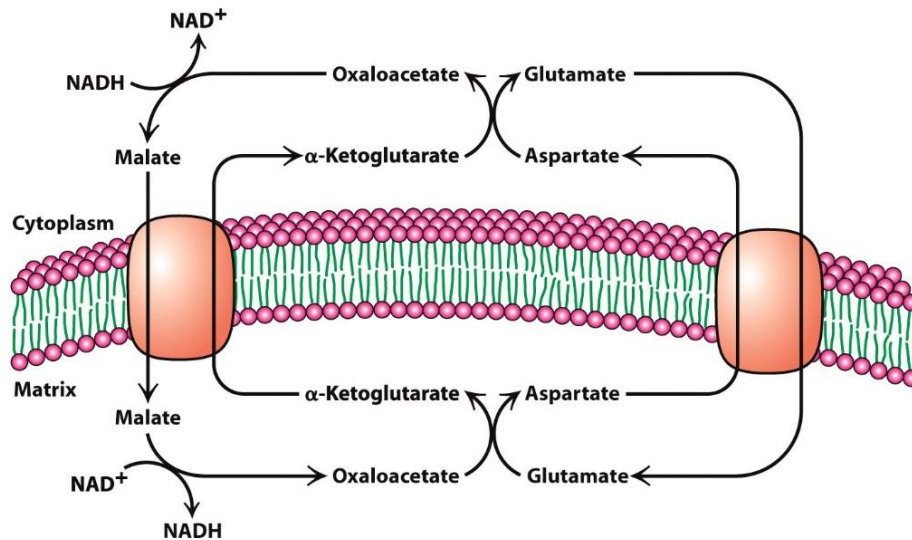
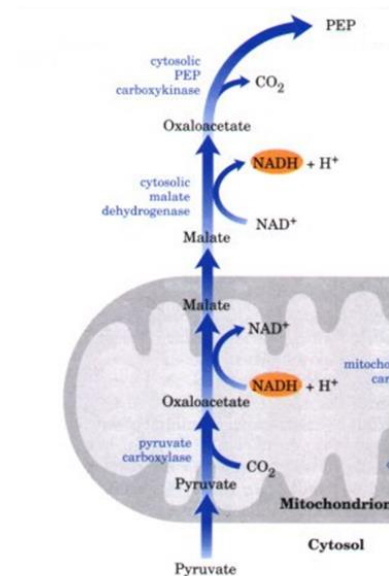


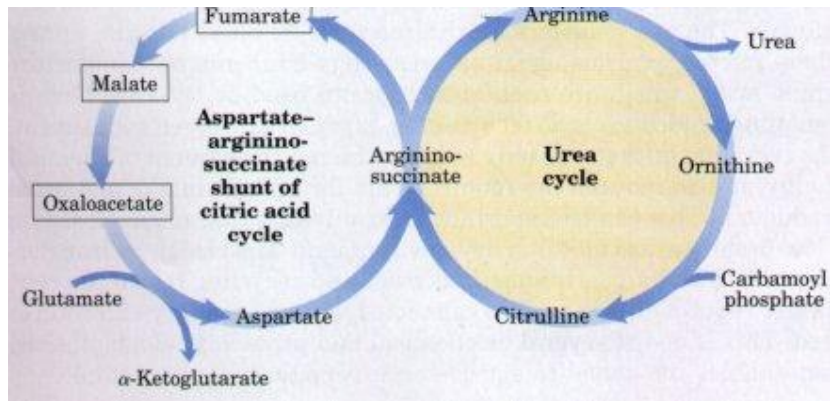
Figure 18.35
 Biochemistry, Seventh Edition
 © 2012 W. H. Freeman and Company

b.

- Overføring av NADH dannet i glykolysen fra cytosol til mitokondriematriksen.
- Overføring av NADH dannet under β -oksidasjon av fettsyrer fra mitokondriematriksen til cytosol hvor den brukes til nydannelse av glukose i glukoneogenese (leveren, nyrebarken).



- Kobling mellom sitronsyresyklusen og ureasyklusen («Krebs bicycle»). Fumarat dannet i ureasyklusen i cytosol er omdannet til malat. Malat går inn i sitronsyresyklusen i mitokondriene ved hjelp av «malat-aspartat shuttle» og blir omdannet til oksaloacetat (OAA). OAA blir omdannet til aspartat ved hjelp av aspartat aminotransferase (AST), og aspartat blir sendt tilbake til cytosol ved hjelp av «malat-aspartat shuttlen» for å gå inn i ureasyklusen.



Oppgave F (19 vekttall)

19. (3)

- I normal eggehvite har vi høy konsentrasjon av proteiner («eggehvitestoffer»), som er foldet med hydrofobe aminosyrekjeder vekk fra overflaten (termodynamisk mest stabile konformasjon gitt vandig miljø). Ved oppvarming denaturerer etterhvert proteinene slik at blant annet hydrofobe sidekjeder eksponeres. Dermed forandres miljøet og vi får «smittsom» denaturering, der det dannes uløselige proteinaggregater med vannet fanget i lommer (eggehviten blir «stiv», termodynamisk mest stabil i et miljø med denaturerte proteiner).
- «Molekylære chaperoner» hjelper til ved folding av ny-syntetiserte proteiner og med å folde tilbake proteiner som er delvis denaturerte etter skadelig påvirkninger av cellen, samt assisterer proteiner som skal transporteres gjennom membraner ved å strekke dem ut før og folde dem tilbake etter transport.
- Proteinene kalles «prioner» (fra eng. «proteins (that are) infectious»).

20. (3) Passiv transport via bæreprotein skjer ved fasilitert diffusjon. Det vil si at stoffet som transporteres følger konsentrasjonsgradienten (går fra høy til lav konsentrasjon). Dette krever ikke tilførsel av energi. Eksempel: Noen glukosetransportører driver fasilitert diffusjon.

Både primær og sekundær aktiv transport er transport av stoffer mot konsentrasjonsgradienten og krever derfor tilførsel av energi.

I primær aktiv transport, tilføres energi ved spalting av ATP. Et typisk eksempel på et bæreprotein som bruker primær aktiv transport er Na^+/K^+ -ATPasen, hvor både Na^+ og K^+ transporteres mot konsentrasjonsgradienten. Andre eksempler er Ca^{2+} -ATPasen og H^+/K^+ -ATPasen.

I sekundær aktiv transport benyttes den elektrokjemiske gradienten som drivkraft. Det vil si at energien som kreves for å transportere ett stoff mot konsentrasjonsgradienten, gis ved samtidig transport av et annet stoff med konsentrasjonsgradienten. Et eksempel er $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -utveksleren, hvor Ca^{2+} pumpes ut av cellen mot konsentrasjonsgradienten i bytte mot Na^+ som kommer inn i cellen med konsentrasjonsgradienten. Andre eksempler: Na^+/H^+ -utveksleren, Na^+ /glukose-kotransportøren.

21. (8)

- a. Tre eksempler på transport av proteiner fra TGN; i) transport av lysosomale enzymer fra TGN til lysosomer (via endosomer), ii) dannelsen av sekretoriske vesikler som fusjonerer med plasmamembranen (PM) ved gitt signal, iii) konstitutiv transport fra TGN til PM.
- b. Generelle prinsipper for vesikkeltransport: 1) **Vesikkeldannelse** – involverer: cargo-seleksjon (binding av sorteringssignaler i cargo til adaptorproteiner), rekruttering av kappeproteiner (f.eks klatrin, COPII, COPI) via binding til adaptorproteiner og vesikkelavsnøring (fasilitert av f.eks GTPasen Dynamin). 2) **Vesikkeltransport** - vesikler kan transporteres langs mikrotubuli (fasilitert av motorproteiner; Kinesin mot pluss-enden eller Dynein mot minus-enden) eller langs aktinfilamenter (fasilitert av f.eks myosin-V). 3) **Vesikkelfusjon** - fusjon av en vesikkel med en målmembran involverer docking, tethering og membranfusjon. Dette reguleres av spesifikke Rab-proteiner, tethering-proteiner (i mottakermembran, binder ofte til Rab-GTP) og SNARE-proteiner (spesifikke transmembran proteiner i donor- (v-SNARE) og målmembran (t-SNARE) som danner heliske strukturer (trans-SNARE kompleks) som fasiliterer membranfusjon. Studenter som tolker oppgaven til kun å omhandle selve transporten får full uttelling ved å beskrive punkt 2.
- c. Eksperimentell påvisning av PTMs kan gjøres ved Western Blot analyse. Denne metoden baserer seg på at man først separerer proteinene i et cellelysat (basert på molekylvekt) ved SDS-polyacrylamid gelelektroforese, deretter overfører de separerte proteinene til en membran (ved elektro-overføring) som så inkuberes med et spesifikt primær-antistoff rettet mot den aktuelle PTM (f.eks en forsyrling i et gitt protein) man ønsker å undersøke. For å visualisere det identifiserte proteinet/PTM benyttes et fluorescens-merket sekundær-antistoff som er rettet mot det primære antistoffet. Dette kan så visualiseres ved hjelp av instrumenter som detekterer og kvantiterer fluorescens.

22. (3) Syntesen starter i cytosol som en pre-pro-alfakjede. Denne har en signalsekvens til ER og denne klippes av når kjeden kommer inn i ER. Kjeden kalles da pro-alfakjede. I ER/golgi skjer først en hydroksylering av selekterte proliner og lysiner.

Dernest skjer en glykosylering av selekterte hydroksylsiner. Dernest skjer en dannelse av trippel heliks med propeptider. Dette prokollagenmolekylet secernerer ekstracellulært. Her spaltes propeptidene av i de fiberdannende kollagenene. Disse kollagenmolekylene aggregeres til fibriller og fibre.

23. (2) Kollagen: Deles inn i fiberdannende, nettverksdannende og organiseringskollagener (FACIT). Glykosaminoglykaner/proteoglykaner: Repeterte disakkarider i lange kjeder. Binder som regel kovalent til kjerneprotein (unntatt hyaluronan). Elastin: Et elastisk protein særlig i arterier og lunge. Fibronektin: Et bindingsprotein med bindingssteder for celler og matriksproteiner.

Oppgave G (6 vekttall)

24. (6)
- A: overgangstilstanden ved en reaksjon hvor enzym ikke er tilstede (intermediate or transition state). B: overgangstilstand ved en enzymkatalysert reaksjon (enzyme-intermediate or enzyme-transition state complex).
 - C: Reaksjonens termodynamiske energiendring. D: Aktiveringsenergien til reaksjonen uten enzym E: Aktiveringsenergien til en enzymkatalysert reaksjon.
 - Inhibering av dette enzymet vil hemme dannelsen av endeproduktet i den metabolske reaksjonsveien mest effektivt. i) Enzymet er det første spesifikke enzymet for denne veien, ii) Enzymet katalyserer det langsamste skrittet i reaksjonsveien, iii) Reaksjonen som katalyseres av enzymet er nesten irreversibel, iv) enzymet er regulerbart (ved hjelp av mekanismer som allosteri, kovalent modifisering, kontroll av mengde enzym).
 - Kontroll av enzymets aktivitet ved binding av aktivator eller inhibitor til et annet område (kalt et allosterisk sete) av enzymet enn det aktive setet. Effekten formidles via endringer i proteinets romlige struktur (konformasjon).

Oppgave H (6 vekttall)

25. (3) Riktige svar: a, c, e og f.
26. (3) Riktige svar: a, b og c.

Oppgave I (14 vekttall)

27. (6)
- A: epitellev; B: bindelev; C: muskellev; D: kjertellev.
 - A: blodkar; B: mukøse kjertelendestykke; C: utførselsgang.
 - A: endotelcelle; B: epitelcelle; C: fibroblast/-cytt; D: kollagen.
28. (4)
- A: flimmerhår / cilier; B: cellekjerne.

- b. Mitokondrier. Produserer store mengder med ATP som trengs for å drive flimmerhårene som ligger rett over.
- c. Det er en begercelle. De produserer slim som skilles ut på epiteloverflaten.
- d. Trakea / luftveiene (kan også godta eggledere).

29. (4)

- a. Aksonemet i en flagell består av mikrotubuli som har en såkalt 9+2 ordning, samt en rekke andre proteiner. Det er 9 doble mikrotubuli perifert med 2 enkle mikrotubuli sentralt. Dublettene består av én «A» mikrotubulus som består av 13 protofilamenter pluss én «B» mikrotubulus som består av 10 protofilamenter. Dublettene er festet sammen av kryssforbindende proteiner (nexin, men navnet er ikke viktig). Motorproteinet dynein strekker seg fra A-tubulus på én dublett til B-tubulus på nabo-dublett.
- b. Bevegelsen av dynein motorproteiner mot minus-enden av B-tubulus, koblet til manglende mulighet for bevegelse av dublettene i forhold til hverandre (grunnet kryssforbindende proteiner) gjør at flimmerhåret bøyer seg.

