

Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Høst 2019

Fredag 15. november 2019 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 9 sider, inkludert vedlegg 1-3.

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 (10 vekttall)

1. (4) *Vedlegg 1 viser et EM-bilde fra kompakt benvev, hvor den mineraliserte benmatriksen har et lyst utseende.*
 - a. Hvilken struktur er avbildet?
 - b. Hvilke celler peker pilene A-D på? Begrunn svarene.
2. (6) *Vedlegg 2 inneholder to bilder som viser snitt gjennom epitel fra to forskjellige organer, farget med hematoksylin og eosin.*
 - a. For hvert bilde, navngi epiteltype, og beskriv funksjonelle egenskaper til slike epitelvev.
 - b. Ut fra disse egenskapene, hvor vil man finne slikt epitelvev? Angi to mulige steder for hver epiteltype.
 - c. Hva heter bindevevsstrukturen pilene peker på, og hva er dens funksjon?

Oppgave B (15 vekttall)

3. (3) *DNA-sekvensen nedenfor er et utsnitt 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 aminosyre-sekvensen som blir kodet av det angitte DNA (se vedlegg 3)?
4. (2) Hvilke typer RNA syntetiseres av RNA-polymerase I og hvilke substrater benytter enzymet?
5. (2) Gjør rede for reaksjonen som katalyseres av 5-fosforibosyl-1-pyrofosfat-syntetase (PRPP-syntetase).
6. (2) *Eukaryote celler kan regulere genekspressjon på flere nivåer.*
Forklar kort hvordan mikroRNA (miRNA) kontrollerer genekspressjon.



7. (6)
- Gi to eksempler på miljøfaktorer som kan føre til DNA-skader i eukaryote celler.
 - Forklar hvordan baseutkuttingsreparasjon («Base excision repair», BER) foregår.
 - Hva heter de to mekanismene som benyttes for å reparere dobbeltrådig DNA-skader i eukaryote celler, og hvorfor er den ene mekanismen mer nøyaktig enn den andre?

Oppgave C (9 vekttall)

8. (3) Gjør trinnvis rede for mekanismene som bestemmer at et nysyntetisert, løselig protein havner i lumen av endoplasmatisk retikulum (ER).
9. (2) Forklar kort hvordan løselige proteiner i ER-lumen oppnår korrekt tertiærstruktur.
10. (4) *Pasienter med familiær hyperkolesterolemi har ofte mutasjoner i genet som koder for LDL-R («low density lipoprotein receptor»).*
- Beskriv mekanismen for internalisering av LDL-R.
 - Beskriv hva som skjer med henholdsvis LDL-partikkelen og LDL-R etter internalisering.

Oppgave D (6 vekttall)

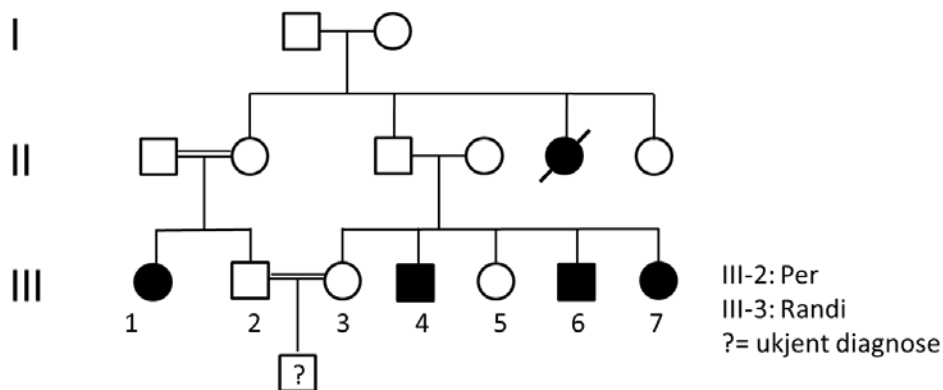
11. (3) *Insulin binder til insulinreseptor som er en reseptor-tyrosinkinase (RTK).*
- RTKer fosforylerer tyrosin-sidekjeder i proteiner. Hvilke to andre aminosyre-sidekjeder finner vi oftest fosforylert i proteiner?
 - En celle responderer ikke uendelig lenge på et insulinsignal. Dette skyldes blant annet desensitivisering på insulinreseptor-nivå. Forklar kort mekanismen bak dette.
12. (3) *Noen fettløselige næringsstoffer regulerer uttrykk av gener gjennom å binde til kjernereseptorer.*

Forklar hvorfor fettsyrer bare aktiverer et lite utvalg av genene våre og angi minst to viktige molekylære mekanismer bak denne spesifisiteten.



Oppgave E (15 vekttall)

13. (4) Du blir oppsøkt på kontoret av Per og Randi. Begge har søsken som er sterkt psykisk utviklingshemmede, og Randi hadde også en tante med samme sykdom. De er engstelige for å få syke barn, og de spør deg om sannsynligheten for at de kan få et barn med denne sykdommen. Slektstreet er tegnet nedenfor.



- Begrunn ut fra slektstreet hva slags arvegang vi ser i denne familien.
 - Hva er sannsynligheten for at Per og Randis framtidige barn vil bli syke? Begrunn svaret.
14. (4) En kromosomundersøkelse av en frisk person påviser karyotypen $46,XY,t(2;14)(q33.3;q24.3)$.
- Forklar kort hva karyotypebetegnelsen beskriver.
 - Forklar kort hvilke gameter som vil kunne bli dannet etter meiosen hos denne personen.
 - Vil du kunne påvise dette kromosomavviket med mikromatrise-basert «Comparative genomic hybridization» (array CGH, aCGH)? Begrunn svaret.
15. (3) Huntingtons sykdom skyldes et økt antall trinukleotidrepetisjoner - $(CAG)_n$ - i genet som koder for proteinet huntingtin.
 Beskriv kort en mekanisme som kan forklare at slike trinukleotidrepetisjoner er dynamisk ustabile.
16. (4) Omtrent halvparten av det humane genomet består av høyt repeterte, spredte sekvenser.
- Beskriv kort de fire hovedklassene av slike spredte repeterte sekvenser.
 - Beskriv hvordan slike sekvenser muliggjør duplisering av gener gjennom evolusjonen og bidrar til dannelse av genfamilier.



Oppgave F (6 vekttall)

17. (3) Forklar hvordan mutasjoner i genet som koder for pRB (retinoblastom-proteinet) kan bidra til kreftutvikling.
18. (3)
- Beskriv to ulike mekanismer for hvordan en celle ved celledeling (mitose) kan gi opphav til to ulike datterceller.
 - Forklar hvordan mekanismene det henvises til i oppgave a) kan bidra til celledifferensiering.

Oppgave G (14 vekttall)

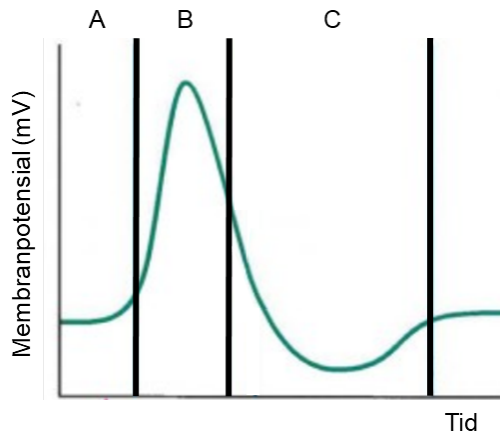
19. (4) Beskriv hvordan glykogen i hardtarbeidende muskelceller indirekte kan bidra til å opprettholde glukose i blodet.
20. (5)
- Beskriv funksjonen til karnitin i katabolismen av lange fettsyrer (reaksjonene i β -oksidasjonen skal ikke beskrives).
 - Hva er den molekylære forklaringen på at nedbrytning av fettsyrer og fettsyresyntese ikke foregår samtidig i en celle.
21. (2) Beskriv de to reaksjonene hvor nitrogen kommer inn i ureasyklus.
22. (3) For en viss reaksjon er: $\Delta H = 148 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ og $\Delta S = 800 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$.
- I likningen $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$, betegner T temperaturen i Kelvin med $T(\text{K}) = T(^{\circ}\text{C}) + 273$. Hva betegner ΔG , ΔH og ΔS ?
 - Regn ut ΔG for reaksjonen ved 37°C . Er reaksjonen spontan ved denne temperaturen?

Oppgave H (13 vekttall)

23. (2) Angi tre årsaker til at vann er et godt løsemiddel.
24. (3) Forklar hvordan cellemembraner utgjør en diffusjonsbarriere for enkelte typer molekyler, men ikke andre.
25. (3) Forklar hvordan cellen under normale forhold unngår osmotisk svelling og angi hvilke forhold som kan påvirke cellens volum.



26. (3) En skisse av et aksjonspotensial er vist nedenfor.



- Hvilken tilstand til spenningstyrte Na^+ -kanaler dominerer i hver av fasene A, B og C som er angitt i figuren? Svar kort.
 - Hvilke tilstander kan de spenningstyrte K^+ -kanalene ha? Svar kort.
27. (2) Hvilken type ionekanal aktiveres presynaptisk når aksjonspotensialet når frem til aksonterminalene og hva fører dette til i den presynaptiske terminalen? (Mekanismer kreves ikke).

Oppgave I (4 vekttall)

28. (4)
- Hva innebærer begrepet «regionalisering» i embryologien?
 - Beskriv et eksempel på regionalisering i et organanlegg og angi hvilke molekylære signalveier som er involvert.

Oppgave J (4 vekttall)

29. (2) Beskriv kort struktur og funksjoner til glykosaminoglykaner (GAG).
30. (2) Angi minst to post-translasjonelle modifikasjoner som er viktig for dannelsen av kollagen.

Oppgave K (4 vekttall)

31. (4)
- En av interaksjonene nedenfor er **ikke** involvert i bindingen av et substrat til et enzym. Angi hvilken.
 - Disulfidbinding
 - Elektrostatisk binding (ionebinding)
 - Hydrogenbinding
 - Hydrofobe interaksjoner
 - Londonkrefter (midlertidig induuerte dipoler)



- b. En av følgende påstander kjennetegner **ikke** en reaksjon katalysert av et hastighetsbegrensende enzym. Angi hvilken.
- Genet som koder for enzymet kan induseres eller undertrykkes.
 - Gibbs fri energi (ΔG^0) for reaksjonen er nesten 0.
 - Likevektskonstanten (K) er langt fra 1.
 - Reaksjonen har en tendens til å være i begynnelsen av stoffskifteveien.
 - Fosforylering / defosforylering kan regulere dette enzymet.
- c. Noen enzymkatalyserte reaksjoner følger Michaelis Menten-kinetikk. Hvilket utsagn om K_m -konstanten er riktig? (ett riktig svar).
- Enheden for K_m er konsentrasjon/tid (f.eks. mM/min).
 - K_m beskriver hastigheten på den enzymkatalyserte reaksjonen.
 - K_m er avhengig av substratskonsentrasjonen.
 - K_m beskriver affiniteten mellom enzymet og substratet.
 - K_m er avhengig av enzymkonsentrasjonen.

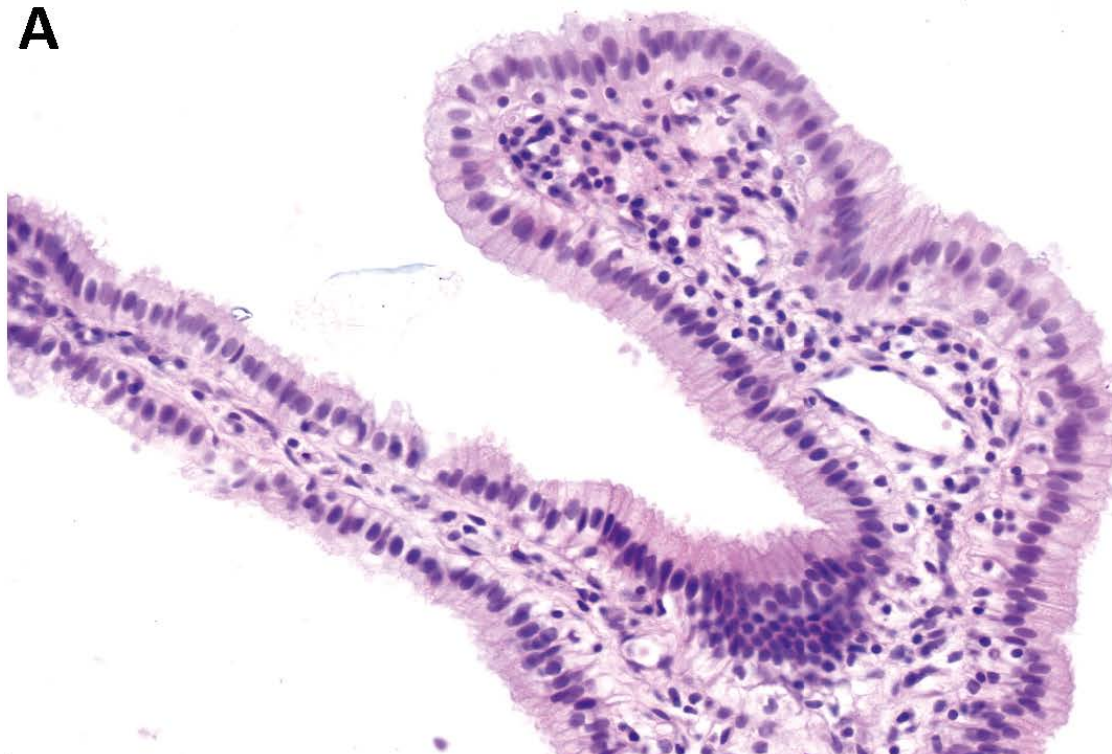


Signatur leder av eksamenskommissjon

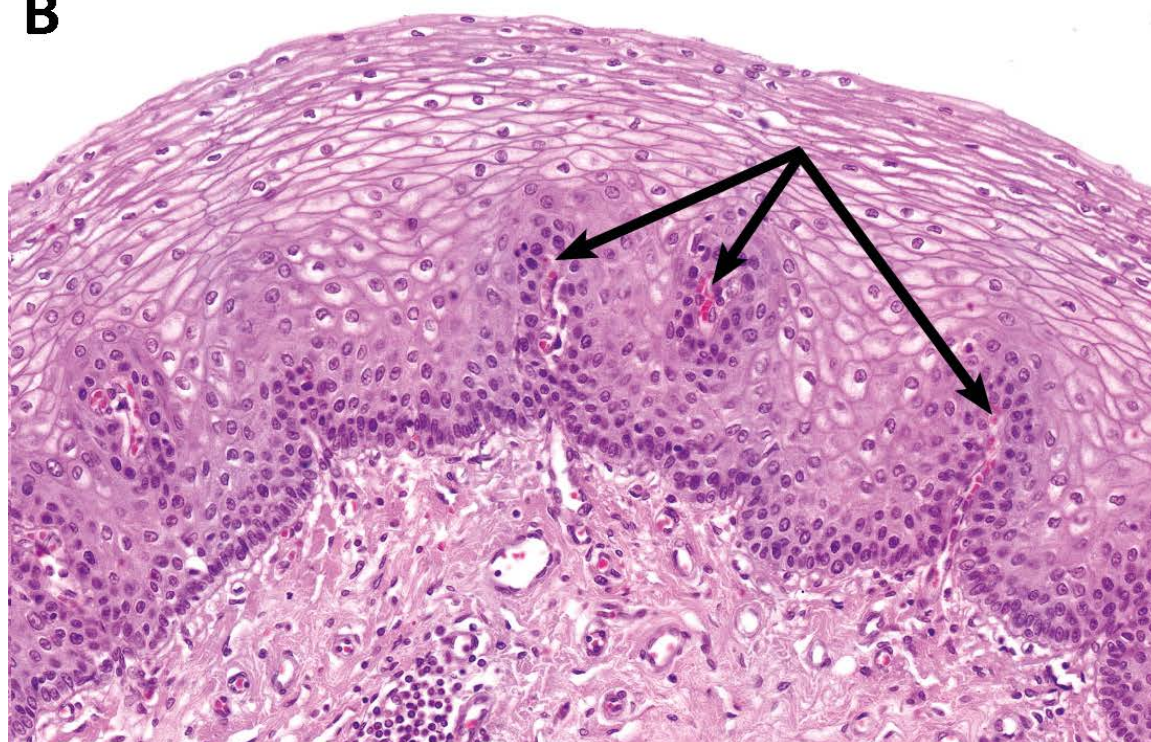




A



B



		Andre base				
		U	C	A	G	
Første base	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } Ser UCC } UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } Stop UAG } Stop	UGU } Cys UGC } UGA } Stop UGG } Trp	U C A G
	C	CUU } Leu CUC } CUA } CUG }	CCU } Pro CCC } CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gin CAG }	CGU } Arg CGC } CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } Ile AUC } AUA } AUG } Met	ACU } Thr ACC } ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
	G	GUU } Val GUC } GUA } GUG }	GCU } Ala GCC } GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } Gly GGC } GGA } GGG }	U C A G
						Tredje base



Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM1100 – Høst 2019

Fredag 15. november 2019 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 9 sider, inkludert vedlegg 1-3.

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 (10 vekttall)

1. (4)
 - a. Dette er et Haversk system eller osteon. Haversk kanal kan også godtas.
 - b. **A:** Osteocytt (men siden den ikke er helt innleiret kan osteoblast også godtas). Her ser man utløpere som ligger i canaliculi i det mineraliserte benvevet, og som vil strekke seg mot utløperne fra en nabocelle som ligger dypere i benvevet (det vil si lengre fra Haverske kanal). **B:** Osteoblast. Cellen sitter på overflaten av det mineraliserte benvevet og vil nå lage et nytt lamella med benvev innenfor det forrige (eventuelt hvis det ikke trengs flere lag med benmatriks kommer den til å sitte på overflaten – i så fall kalles den for en endostcelle eller «bone-lining» celle). **C:** Endotelcelle. Her ser vi et kapillær sentralt på bildet, slik som vi finner i hver Haverske kanal. Denne cellen, samt en tilsvarende på motsatt side utgjør veggene til kapillæret. **D:** Osteoklast. Cellen ligger på overflaten av det mineraliserte benvevet. Siden som vender ut mot benvevet er litt frynsete (en såkalt «ruffled border») og det er her osteoklasten skiller ut protoner og enzymer som bryter ned benmatriks. Man kan til og med se nedbryting av benvevet i dette området (merket med små piler).
2. (6)
 - a. **A:** Enlaget sylinderepitel, egnet for absorpsjon (tillater oppbygning av konsentrasjonsgradienter, plass for mange mitokondrier som kan danne energi til aktiv transport). **B:** flerlaget, uforhornet plateepitel, motstår mekanisk slitasje.
 - b. **A:** Bildet er fra galleblære. Andre steder hvor man har mye absorpsjon er tynntarm, tykktarm og nyre. Sistnevnte har i realiteten kubisk epitel, men utfra egenskaper til sylinderepitel er det en logisk forslag og burde godtas. **B:** Bildet er fra spiserøret. Andre steder hvor vevet må motstå mekanisk slitasje er munnhulen og skjeden.
 - c. Disse er papiller, og inneholder kapillær. Siden epitelvev ikke inneholder blodkar, må næringsstoffer diffundere fra kapillær i det underliggende bindevevet. Papillene øker overflaten som er tilgjengelig for utveksling av næringsstoffer. Det vil også gjøre at avstanden fra basallamina til cellene som ligger helt ytterst blir redusert.



Oppgave B (15 vekttall)

3. (3)

mRNA-sekvens: 5'-CGUAGCCAGAAUGAGCAAGUUCCUCCUCCA-3'

Aminosyresekvens: Met-Ser-Lys-Phe-Leu-Leu

4. (2) RNA-polymerase I lager 5,8S rRNA, 18S rRNA og 28S rRNA. Substratene til RNA-polymerase I er ATP, GTP, CTP og UTP.

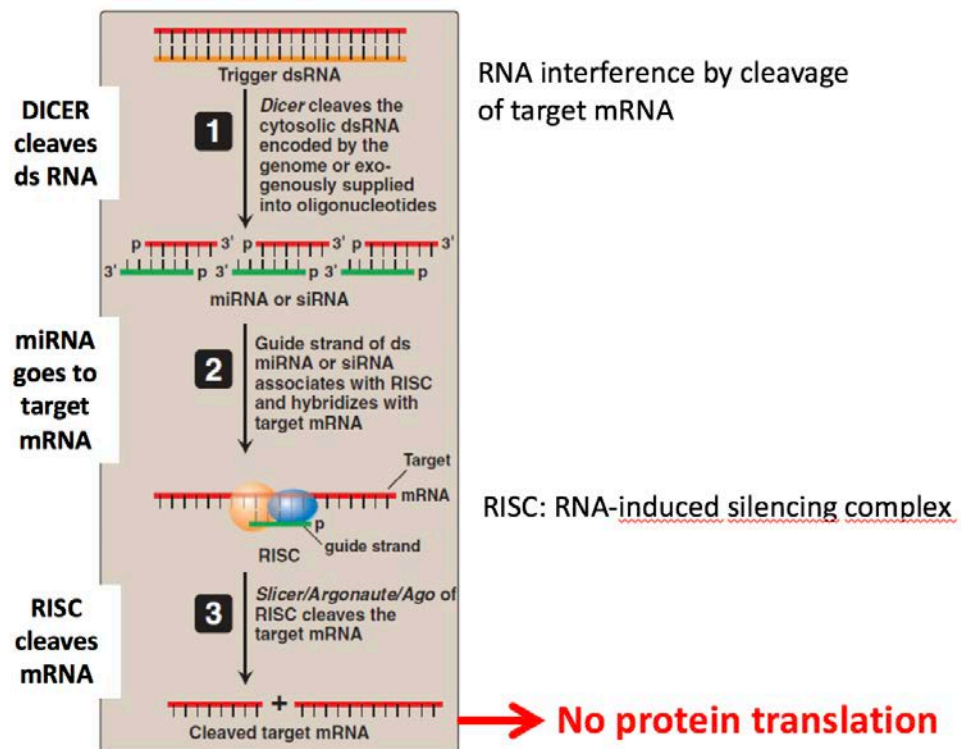
5. (2) Reaksjonen PRPP syntetase katalyserer er:

Ribose 5-fosfat + ATP → 5-fosforibosyl-1-pyrofosfat (PRPP) + AMP

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.

6. (2) MikroRNA kontrollerer genekspressjon ved å assosiere med/binde til RISC (RNA-indusert silencing kompleks) og basepare med spesifikke mRNA. Dette gjør mRNAet mindre stabilt, og videre vil RISC kløyve mRNAet og forhindre/inhibere translasjon.

□ microRNAs (miRNAs) and «RNA interference»



7. (6)

- a. DNA skader kan oppstå ved at cellene utsettes for radioaktiv stråling, UV-stråling og ulike kjemikalier som alkylerende stoffer. Baseanaloger kan gi feil nukleotidpar under DNA replikasjon. Oksidativt stress som dannes ved reduksjon av oksygen (O₂) og kan skade DNA.
- b. Baseutkenningsreparasjon skjer ved at glykosylasen finner Uracil (deaminert C) i DNA og fjerner denne (bryter glykosidbinding mellom sukker og basen). AP endokuklease og fosfodiesterase fjerner ryggraden av DNA der basen mangler. En DNA polymerase syntetiserer ny DNA tråd som blir limt sammen med den gamle ved hjelp av DNA ligase.

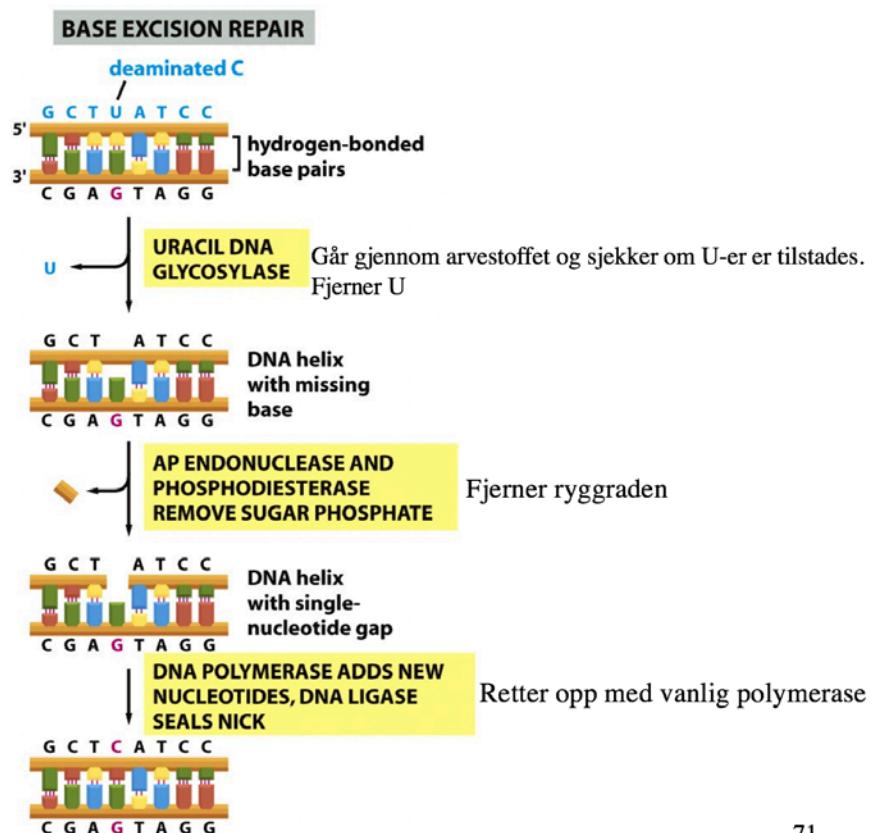


Figure 5-48a *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

71

- c. «Nonhomolog end joining» og homolog rekombinasjon. Homolog rekombinasjon retter opp skaden uten å forårsake endringer i DNA sekvensen. Homolog rekombinasjon kan brukes av celler som deler seg for da er søsterkromatidet, eventuelt det homologe kromosomet, tilgjengelig for å kopiere sekvensen til kuttstedet. «Nonhomolog end joining» limer sammen to tråder etter dobbelttrådig skade. Da kan nukleotider bli borte i prosessen og dermed føre til endring i DNA-sekvensen rundt reparasjonssetet. Dersom dette oppstår i et proteinkodende



ekson kan det føre til at leserammen blir endret og proteinet ikke lenger kan blir laget/syntetisert.

Oppgave C (9 vekttall)

8. (3) Proteiner som skal inn i ER har bestemte aminosyremotiver i sin primærsekvens. Disse aminosyresekvensene kalles ER-sorteringssignaler. For løselige proteiner som ikke skal settes inn i ER-membranen befinner sorteringssignalene seg i aminoterminal (N-terminal) ende av proteinet. Under proteinsyntesen vil sorteringssignalet, så fort det er ferdig translatert, binde til SRP («signal recognition particle»). Dette medfører at translasjonen arresteres midlertidig. Ribosomet med SRP vil deretter diffundere i cytosol inntil komplekset treffer en SRP-reseptor på ER-overflaten. SRP-reseptor befinner seg ved siden av en translokasjonskanal. Deretter gjenstarter translasjonen, det N-terminale sorteringssignalet har mange hydrofobe aminosyrer og vil feste seg til innsiden av translokasjonskanalen mens resten av polypeptidkjeden tres gjennom kanalen og inn i ER-lumen. Når proteinet er ferdig translokert til ER-lumen klippes signalsekvensen fra proteinet ved hjelp av signal peptidase.
9. (2) I lumen av ER finnes flere chaperoner som assisterer trinnvis folding av globulære proteindomener og hindrer utfelling/intermolekylære bindinger mellom hydrofobe proteinoverflater underveis.
10. (4)
 - a. LDL-R (med bundet LDL) har et sorteringssignal som gjenkjennes av adaptor protein 2 (AP2), som igjen binder klatrin. LDL-R samles i klatrin-kledde groper («clathrin coated pits») i plasmamembranen, som så avsnøres til klatrin-kledde vesikler ved hjelp av GTPasen Dynamin. Klatrin dissosierer så fra vesikkelmembranen og vesikkelen kan fusere med tidlige endosomer.
 - b. I tidlige endosomer er pH noe lavere enn ekstracellulært, noe som fører til en konformasjonsendring i LDL-R og derved dissosiasjon av LDL partikkelen. LDL-R vil så kunne resyklere tilbake til plasmamembranen for en ny runde opptak av LDL mens LDL partikkelen fraktes til lysosomet hvor den brytes ned av sure hydrolaser til fritt kolesterol som kan dissosiere til cytosol og brukes i cellens membraner eller esterifiseres og lagres i cellen.

Oppgave D (6 vekttall)

11. (3)
 - a. Serin og treonin.
 - b. Ved et langvarig insulinsignal vil insulinreseptorene ubiquitineres, endocytteres og brytes ned i lysosomer. På denne måten vil cellen ende opp med færre insulinreseptorer i celledmembranen og på den måten desensitiviseres (ubiquitineringsstrinnet er ikke nødvendig for å få full pott).
12. (3) Fettsyrer aktiverer bare et lite utvalg av genene våre fordi 1) de bare aktiverer spesifikke kjernereseptorer kalt PPARer, 2) fordi reseptorene (PPARene) bindes til spesifikke regulatoriske enheter (responselementer) som



kun finnes i et utvalg av genene våre. Det finnes ytterligere grunner til denne spesifisiteten; blant annet 3) interaksjon med bestemte koaktivatorer og 4) tilgjengelig åpent kromatin. To korrekte svar gir full pott.

Oppgave E (15 vekttall)

13. (4)

- a. Den mest sannsynlige arvegangen er autosomal recessiv. Siden foreldrene er nært beslektet, er det sannsynlig at de bærer samme sykdomsallel slik at de syke barna er homozygote for dette allelet. Siden flere av søsknene, men ingen av foreldrene er syke, vil det være lite sannsynlig at barnas sykdom skyldes en *de novo* dominant mutasjon. Det er heller ikke sannsynlig at sykdommen er X-bundet recessivt nedarvet fordi vi ser at en gutt har arvet sykdommen fra sin far i dette slektstreet. Dessuten ville vi da kunne forvente at Randis far var syk. Den er ikke Y-bundet siden jenter i familien er syke. Med et så lite tallmateriale kan ikke prosentvis fordeling av fenotypene i generasjon III brukes i argumentasjonen.
- b. Siden både Randi og hennes mann har syke søsken med antatt samme sykdom betyr det at foreldrene deres er bærere. To bærere som får barn vil ha 1/4 sjanse for å få et affisert barn, 2/4 sjanse for å få barn som selv er bærere og 1/4 sjanse for å få barn som ikke bærer mutasjonen. Siden Randi og hennes mann ikke selv er rammet av sykdommen kan den førstnevnte 1/4 sjansen for at de har mutasjonen i dobbelt dose ekskluderes. Vi ender dermed med at det 2/3 sannsynlighet for at hver av dem er bærere.
For at barnet skal få sykdommen må begge være bærere og barnet må arve mutasjonen fra begge (1/4 gitt at foreldrene er bærere): $2/3 \times 2/3 \times 1/4 = 1/9$
Hvis studenten ikke svarer 1/9, skal resonnementet belønnes så langt dette er riktig.

14. (4)

- a. Karyotypebetegnelsen 46,XY,t(2;14)(q33.3;q24.3) beskriver at personen er en mann med 46 kromosomer. Han er bærer av translokasjonskromosomer hvor en del av den lange armen av kromosom 2 har byttet plass med en del av den lange armen på kromosom 14. Translokasjonsbruddpunktene er lokalisert i bånd q33.3 på kromosom 2 og bånd q24.3 på kromosom 14.
- b. Mannen vil danne gameter med ubalansert kromosominnhold. På grunn av paring av homologe kromosomområder vil translokasjons-kromosomene og de normale kromosomene organisere seg i en tetraivalent i den 1. meiotiske delingen. På denne måten vil homologe kromosomområder være parete gjennom profasen frem til metafase i meiose I. Fordeling av kromosomer i meiose I vil gi mulighet for dannelse av seks gamettyper:



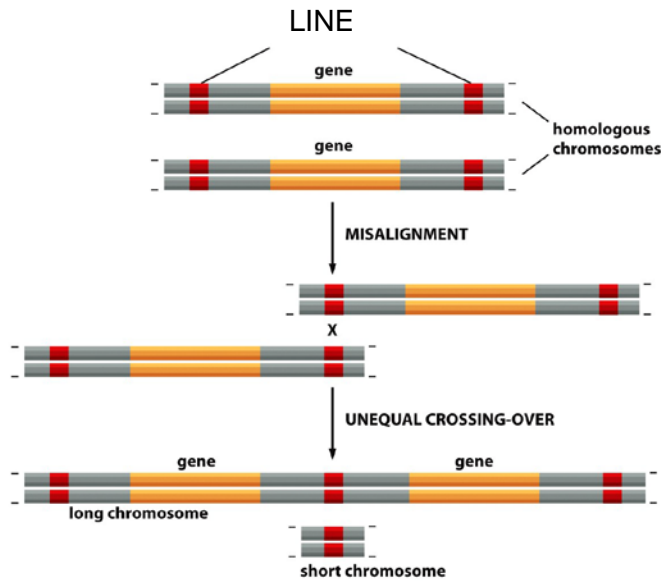
Delingsalternativ	Kromosominnhold i gametene
1	2 og 14
	der2 og der14
2	14 og der14
	2 og der2
3	2 og der14
	14 og der2

- 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 en aCGH-analyse. (Det kan hende enkelte studenter nevner at aCGH kan påvise eventuelle kopitallsavvik, delesjoner eller duplikasjoner, i translokasjonsbruddpunktene. Dette er ikke nødvendig for fullgod besvarelse.)
15. (3) Dynamisk ustabile mutasjoner refererer til en type mutasjoner som oppstår i repeterte DNA-sekvenser (ofte trinukleotidrepetisjoner) som har usedvanlig stor tendens til å mutere fra en generasjon til den neste. Denne typen trinukleotidrepetisjoner muterer på den måten at antallet repetisjoner (av trinukleotid repetisjons-sekvensen) øker eller minker. Studentene har lært om en mekanisme som kalles «slippage» hvor den repeterte sekvensen øker sjansen for at det dannes en løkke (loop) på en av DNA-trådene i DNA-replikasjonen. (En annen mekanisme, «unequal crossing over»/ulik overkrysning, er ikke undervist i denne sammenhengen, så det forventes ikke at studentene kjenner denne).
16. (4)
- a. De følgende fire hovedklassene av høyt repeterte sekvenser finnes spredt i det humane genomet:

Klasse		Utstrekning	Kopier i genomet
LINE	Long interspersed nuclear element	6-8kb	Nesten en million
SINE	Short interspersed nuclear element	100-400bp	> en million
LTR-retroposon	Retroviruslignende elementer	1,5-11kb	~ halv million
TE	Transposonlignende elementer	opp til 3kb	~en kvart million

- b. Duplikasjoner kan oppstå ved ulik overkrysning i meiosen mellom repeterte sekvenser i genomet, for eksempel to LINE-sekvenser (indikert i rødt i figuren nedenfor).





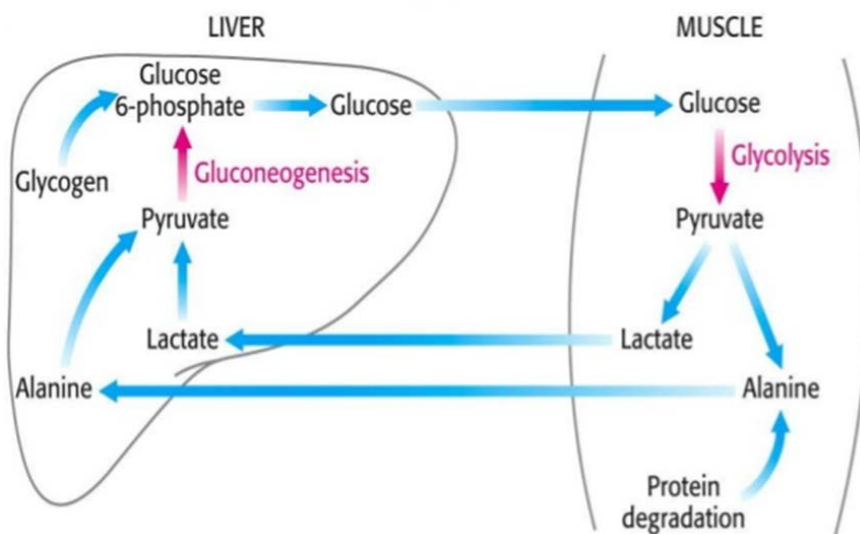
Når det «lange kromosomet» i eksempelet blir videreført i populasjonen, vil individene som bærer dette ha fått to kopier av genen mellom LINE-sekvensene. Dette gir mulighet for at de to kopiene muteres forskjellig og over tid får forskjellige spesialiserte funksjoner.

Oppgave F (6 vekttall)

17. (3) pRB er et tumor-suppressorprotein som regulerer R-punktet i G1. Normalt kreves det vekstfaktorer for at de aktuelle CDKene skal aktiveres (ved at nivået av cyklinene økes, og nivåene av CKlene reduseres). Dette fører til at pRB fosforyleres, E2F-frigjøres og transkripsjon av S-fasegener initieres. Dermed vil cellene kunne gå inn i S-fase, og cellene har passert R-punktet i G1. Cellene vil da kunne fortsette gjennom resten av celledyklus og til slutt dele seg. Ved mutasjoner i RB-genet som gjør at man enten mister alt gen-produktet, eller at E2F-bindingssetet ødelegges, vil E2F hele tiden være frigjort. Resultatet er vekstfaktor-uavhengig transkripsjon av S-fasegener og passering av R-punktet i G1. Vi får da kontinuerlig vekstfaktor-uavhengig celledeling, noe som i sin tur kan øke sjansen for nye mutasjoner og kreftutvikling.
18. (3)
- En celle kan gi opphav til to ulike datterceller ved minst to ulike mekanismer. Ved **asymetrisk celledeling** vil DNA deles likt mellom de to dattercellene. Ulike proteiner, som for eksempel transkripsjonsfaktorer kan imidlertid skjev-fordeles mellom de to dattercellene. Dermed vil ulike gener kunne skrues på/av i de to dattercellene. To datterceller kan også bli ulike ved at de to cellene blir ulikt påvirket av **ytre faktorer** (ved påvirkning fra celle-til celle eller ved parakrin regulering). Dermed vil de to dattercellene kunne påvirkes til å uttrykke ulike gener til tross for likt DNA.
 - Ulike celletyper uttrykker forskjellige typer gener – noen påskrudd og noen avskrudd. Celledifferensiering skjer ved at to celler blir ulike på grunn av endret uttrykk av gener, noe som kan skje ved de to mekanismene forklart i a).

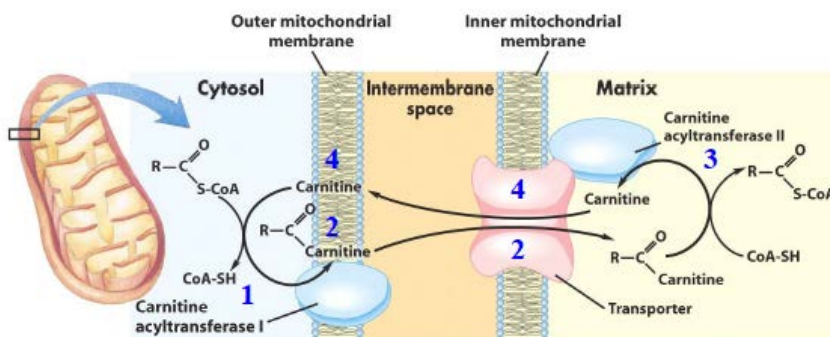
Oppgave G (14 vekttall)

19. (4) Ved høy muskelaktivitet blir glykogenlagrene brukt, og den resulterende glukose 6-fosfat blir omdannet til pyruvat (glykolyse). Etter langvarig muskelarbeid, hoper pyruvat seg opp siden den ikke lenger kommer inn i sitronsyresyklus. Pyruvat blir da omdannet til laktat i muskelceller, for så å bli eksportert til leveren hvor den brukes som substrat i glukoneogenesen. Den glukosen som blir dannet som følge av dette blir eksportert tilbake til muskelceller via blodbanen. Glukosen brukes da for å danne ATP i hardtarbeidende muskler (Cori syklus).



20. (5)
- Karnitin medvirker ved transport av langkjedet fettsyrer over den mitokondrielle membranen. Se bildet nedenfor:

FA - Carnitine Shuttle



- b. Malonyl-CoA fungerer som en allosterisk hemmer av karnitin-acyltransferase I. Den cellulære konsentrasjonen av malonyl-CoA er bare høy nok til at denne hemmende effekten uttrykkes når det foregår aktiv *de novo* fettsyresyntese i levercellen. Det betyr at fettsyrer som dannes under *de novo* fettsyresyntese ikke kan transporteres inn i mitokondriene for β -oksidasjon, men blir anvendt i lipidsyntesen.
21. (2)
- a. Fritt ammonium bindes til bikarbonat (HCO_3^-) ved en energikrevende reaksjon (2 ATP) katalysert av karbamoyl-fosfat syntetase I. Karbamoyl-fosfat innføres så i ureasyklus ved binding til ornithin. Det andre N-atomet innføres via aspartat (som dannes ved aspartat aminotransferase reaksjonen fra glutamat) ved hjelp av enzymet argininosuksinat syntetase. Reaksjonen krever 1 ATP som spaltes til AMP (telles som 2 ATP).
- b. Totalkostnaden blir 4 ATP, men det dannes også ett molekyl av fumarat i ureasyklusen (argininosuksinat lyase reaksjonen) som kan inngå i sitronsyresyklus og medføre produksjon av 1 NADH i malatdehydrogenase reaksjonen (tilsvarer ca 2,5 ATP). I tillegg, oksidativ deaminering av glutamat som danner fritt ammonium til ureasyklusen i leveren (glutamat dehydrogenase reaksjonen) vil også føre til produksjon av 1 NADH (tilsvarer også ca 2,5 ATP). Gevinst fra disse to reaksjonene er da 5 ATP, slik at energikostnaden til ureasyklusen er nærmest lik null.
22. (3)
- a. Entalpi: ΔH , endring i varme (ved konstant trykk).
Entropi: ΔS , endring i graden av uorden.
Fri energi (Gibbs energi): $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$: endring i energi som kan utføre arbeid («kjemisk potensiale»).
- b. $T = 37 + 273 = 310\text{K}$
 $\Delta S = 800 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1} = 0,800 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S = 148 - 310(0,800) = 148 - 248 = -100 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
Siden $\Delta G < 0$ er reaksjonen spontan ved 37°C .

Oppgave H (13 vekttall)

23. (2) Det forventes at studenten nevner minst tre av disse årsakene. Nevnes flere enn tre må alle være korrekte.
- Vann er en dipol, med en positiv og en negativ ladd side, som gjør at det kan binde til begge type ladninger.
 - Vann har høy dielektrisitetskonstant evne til å separere motsatt ladete partikler.
 - Vann bryter opp og erstatter hydrogenbindinger og andre elektrostatiske bindinger med bindinger mellom polare molekyler/ioner og vannmolekylene.
 - Vann er et lite molekyl og kan derfor «angripe» større molekyler fra mange vinkler.
 - Vann har et høyt kokepunkt og fordampes derfor ikke så lett i vår atmosfære.



24. (3) Det avhenger av størrelse og ladning på molekylet og om det finnes en kanal eller et transportprotein for molekylet.
25. (3) Mekanismer for cellevolumregulering trer i kraft. Ved celledvelling aktiveres K^+ , Cl^- , og aminosyre efluks. Vann følger den osmotiske gradient. Ved celledvelling aktiveres Na^+ , Cl^- , K^+ og aminosyreopptak. Vann vil følge. Forhold som kan påvirke cellens volum kan være økt nedbrytning av stoffer i cytosol, økt opptak av næringsstoffer, variasjoner i cellens ytre miljø.
26. (3)
- Fase A: Lukket men ikke inaktivert
Fase B: Åpen
Fase C: Lukket og inaktivert
 - Spenningsstyrte K^+ -kanaler har bare 2 tilstander: Lukket og åpen.
27. (2) Spenningsstyrte kalsiumkanaler, som åpnes av depolariseringen skapt av aksjonspotensialet. Kalsium som strømmer inn i den presynaptiske terminalen igangsetter neurotransmitterfrigjøring ved regulert eksocytose.

Oppgave I (4 vekttall)

28. (4)
- Regionalisering innebærer at det oppstår regionale forskjeller i celledifferensiering i et organanlegg eller vevsområde som i utgangspunktet består av like celler. Dette skjer som regel ved at signalmolekyler som virker inn på genekspressjon blir fordelt ulikt over organanlegget eller vevsområdet, for eksempel i en gradient.
 - Eksempler:
 - Anteroposterior (rostrokaudal) regionalisering av nevrallrøret. En gradient av retinsyre forplanter seg fra de øverste somittene rostralt, og aktiverer ulike kombinasjoner av Hox-gener (og andre gener) langs nevrallrøret. Disse genene styrer differensieringen av progenitorceller til ulike typer nerveceller.
 - Dorsoventral regionalisering av nevrallrøret. En gradient av sonic hedgehog (Shh) forplanter seg fra chorda dorsalis (ryggstrengen, «notochord») og fra ventral midtlinjen av nevrallrøret dorsalt, og aktiverer ulike transkripsjonsfaktorgener i nevrallrørets tverrsnitt. Disse genene styrer differensieringen av progenitorceller til ulike typer nerveceller (f.eks. motonevroner mest ventralt). Andre signalmolekyler, som f.eks. Wnt-proteiner, virker i motsatt retning.
 - Anteroposterior (rostrokaudal) regionalisering av fordøyelseskanalen. Fgf4 og retinsyre danner gradienter langs lengdeaksen, og aktiverer ulike kombinasjoner av Hox-gener (og andre gener), som styrer differensieringen av celletypene som kjennetegner de ulike deler av fordøyelseskanalen (spiserør, magesekk, tynntarm, tykktarm).



Oppgave J (4 vekttall)

29. (2) GAG består av lange kjeder av repeterte disakkarider med negative sulfat og karboksylgrupper. De bindes som regel til et kjerneprotein og kalles da proteoglykan (ikke hyaluronan). De negativt ladede gruppene tiltrekker seg positive ioner og dermed store mengder vann via osmose. De finnes som hyaluronan, chondroitin sulfat, dermatan sulfat, heparan sulfat og keratan sulfat. Funksjoner til GAG er å motstå kompresjon (støtdempning), å fungere som et molekyl og cellefilter, å øke vevsvolumet, å ha en smørefunksjon i ledd og å fungere som et reservoar for signalmolekyler. De er også vesentlige ved regenerasjon etter vevsskade og migrasjon av celler. Noen GAG er bundet til cellemembranen og fungerer som reseptorer (f.eks syndecan som kan modifisere integrinfunksjoner).
30. (2) Kollagen syntetiseres og modifiseres i ER/Golgi. Den ene posttranslasjonelle modifikasjonen er hydroksyleringer av selekterte proliner og lysiner. Den andre er glykosylering av selekterte hydroksylysiner.

Oppgave K (4 vekttall)

31. (4)
- a. i
 - b. ii
 - c. iv

Signatur leder av eksamenskommissjon

