



Kontinuasjoneksamen, modul 1, blokk 2 – høst 2022

Fredag 11. november 2022 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 9 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) eller Casio FX-82EX

Oppgave A (6 vekttall)

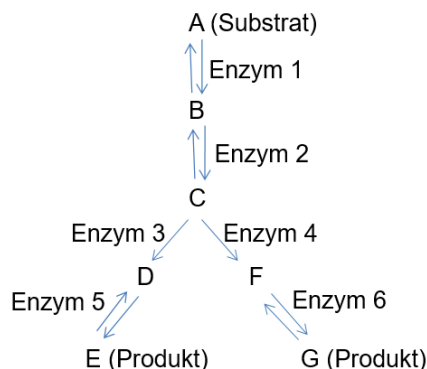
1. (3) Beskriv og forklar restriksjonspunktet (R) i G1-fasen av cellyklus.
2. (3) Forklar hvordan mutasjoner i gener som koder for ulike proteiner i cellyklusmaskineriet kan bidra til kreft. Gi minst tre eksempler.

Oppgave B (5 vekttall)

3. (3)
 - a. Hva er sekundære budbringere?
 - b. Nevn minst 4 sekundære budbringere.
4. (2) Angi hvilke av utsagnene om hormoner og endokrin signalering som er riktige eller gale:
 - a. En endokrin kjertels plassering i kroppen har stor betydning for hormonets funksjon.
 - b. Et hormon vil kunne påvirke alle celler som har den aktuelle hormonreseptoren.
 - c. Negative feedback-/tilbakekoblingsløyfer sørger for korrekte nivåer av hormoner i kroppen.
 - d. Steroidhormonreseptorer sitter i cellemembranen.

Oppgave C (4 vekttall)

5. (3) *Figuren under viser en hypotetisk metabolsk vei hvor forskjellige reaksjoner katalyseres av forskjellige enzymer.*





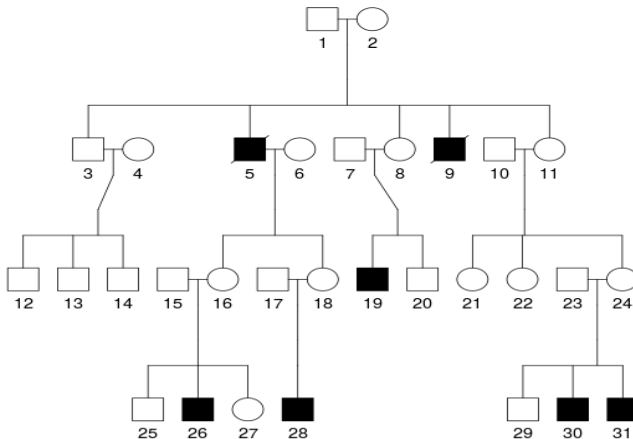
- a. Hvilke(t) enzym(er) er best egnet til negativ tilbakekoblingsregulering («feedback regulation») av produkt E? Begrunn svaret.
- b. Angi tre egenskaper ved et enzym som gjør det egnet som hastighetsbegrensende enzym.
6. (1) Angi hvilket av følgende utsagn som er riktig med hensyn til aminosyresidekjeder i cytosoliske globulære proteiner.
 - a. De fleste hydrofile sidekjeder finnes sentralt i proteinstrukturen.
 - b. De fleste polare sidekjeder finnes sentralt i proteinstrukturen.
 - c. De fleste hydrofobe sidekjeder finnes sentralt i proteinstrukturen.
 - d. De fleste ladede sidekjeder finnes sentralt i proteinstrukturen.

Oppgave D (17 vekttall)

7. (2) *DNA-sekvensen nedenfor er et utsnitt av DNA som representerer en del av 5'-UTR og en del av en åpen leseramme til et mRNA.*
5'-GATGTAAACTTGCTCATTCTGGCTACG-3'
3'-CTACATTTTGAACGAGTAAGACCGATGC-5'
Hva er mRNA- og aminosyresekvensen som blir kodet av det angitte DNA (se vedlegg 1)?
8. (2) Gjør rede for kobling av aminosyrer til deres respektive tRNA-molekyler.
9. (3) Translasjon kan deles inn i initiering, elongering og terminering. Gjør kort rede for trinnene under elongeringen.
10. (3) *Nukleinsyrer er viktig for lagring og uttrykk av genetisk informasjon.*
 - a. Forklar forskjellen på nukleosid og nukleotid. Bruk gjerne en enkel tegning.
 - b. Hvilke to puriner finnes i RNA og DNA?
 - c. Hva er det endelige nedbrytningsproduktet av purinnukleotider?
11. (4)
 - a. Skisser oppbyggingen til et typisk eukaryot proteinkodende gen.
 - b. Forklar kort hva en regulatorisk sekvens i eukaryot DNA er og hvordan den kan påvirke genuttrykk.
 - c. Mutasjoner i ikke-kodende del av et gen kan føre til sykdom. Gi et eksempel på hvordan dette kan skje.
12. (3) Forklar kort hvordan mikroRNA (miRNA) kan påvirke mRNA. Bruk gjerne en enkel tegning.

Oppgave E (12 vekttall)

13. (4) Figuren nedenfor viser et familietre der pasientene har en alvorlig muskelsykdom (muskeldystrofi) (fylte symboler i figuren).



- Hva er den mest sannsynlige arvegangen i denne familien? Begrunn svaret.
 - Lise, individ 24 i familietreet, har milde symptomer på sykdommen. Hvordan forklarer du dette?
 - Muskelsvakhet kan i noen tilfeller skyldes mutasjoner i mitokondrie-DNA. Hva kjennetegner arvegangen til sykdommer forårsaket av mutasjoner i mitokondrie-DNA?
 - Nina, 18 år, har arvet en mutasjon i mitokondriegenomet som er kjent å forårsake muskelsvakhet fra tidlig barndom. Til tross for dette har hun ingen symptomer. Hvordan forklarer du dette?
14. (4) Metodene for DNA-sekvensering har utviklet seg raskt de siste tiårene.
- Gjør rede for prinsippene for Sangers dideoksymetode for DNA-sekvensering.
 - Hva er prinsippet som gjør det mulig å sekvensere et helt humant genom ved neste-generasjon DNA-sekvensering (NGS), også kalt «high throughput sequencing» (HTS)?
15. (4) Konkordansen (C) hos monozygote og dizygot tvillinger for en rekke sykdommer er listet nedenfor.

Sykdom	Konkordans (C)	
	Monozygote tvillinger	Dizygot tvillinger
Multippel sklerose	46%	25%
Leddgikt	30%	4%
Nevrofibromatose type 1	100%	50%
Bipolar lidelse	56%	8%

Formelen for arvbarhet (heritabilitet): $h = 2(C_{MZ} - C_{DZ})$.

- Forklar hva arvbarhet er et mål på og regn ut arvbarheten for de fire sykdommene.
- Ranger sykdommene etter hvor mye genetisk variasjon betyr for utvikling av sykdommen i en populasjon.



- c. Kan du ut fra arvbahetsverdien anta at noen av fenotypene er monogene? Begrunn svaret.

Oppgave F (16 vekttall)

16. (5) *Under normal glykolyse dannes NADH.*
Forklar, og beskriv, hvordan NADH dannet under glykolyzen reoksideres (uten å beskrive elektrontransportkjeden) ved:

- Anaerobe betingelser.
- Aerobe betingelser.

Under aerobe betingelser dannes enten ca. 2,5 ATP eller ca. 1,5 ATP per NADH som reoksideres.

- c. Forklar dette.
17. (4) Angi om hvert av de påfølgende utsagn om den enzymkatalyserte reaksjonen under er korrekt eller ikke, og begrunn svaret.



Årsaken til at reaksjon fra A og B til C og D er irreversibel er at:

- ΔG -verdien for reaksjonen har en høy, positiv verdi.
 - Enzymet blir allosterisk regulert.
 - Likevektskonstanten (K_{eq}) for reaksjonen er ca. 1.
 - Produktet fjernes effektivt ved hjelp av en annen enzymkatalysert reaksjon.
18. (4) Beskriv hvordan glykogen i hardtarbeidende muskelceller indirekte kan gi opphav til blodglukose.
19. (3) Gi et eksempel på henholdsvis en katabol og en anabol reaksjonsvei som stimuleres av glukagon, og i hvilket vev disse foregår.

Oppgave G (13 vekttall)

20. (6) *Skjelettmuskelceller som mottar nervesignaler vil kunne kontrahere.*
- Beskriv hovedtrekk ved oppbygningen av en sarkomer. Bruk gjerne tegning.
 - Gjør trinnvis rede for mekanismene som sørger for at et aksjonspotensial utløst på postsynaptisk side av den nevromuskulære synapsen fører til kontraksjon av muskelcellen.
 - Skjelettmuskler kan lynraskt veksle mellom kontraksjon og avslapning. Med utgangspunkt i beskrivelsen i b), forklar hvordan kontraksjonen kan avsluttes så hurtig.
21. (3)
- Beskriv oppbygningen av myeliniserte aksoner i det perifere nervesystem i tverrsnitt og lengdesnitt.
 - Gjør kort rede for den funksjonelle betydningen av myelinisering.
22. (4) Angi struktur og funksjon til de ulike spesialiserte cellekontaktene man kan finne i enlaget sylinderepitel.



Oppgave H (9 vekttall)

23. (3) *Proteiner er polypeptider.*
- Forklar hva som menes med henholdsvis primær-, sekundær-, tertiær- og kvaternærstruktur av proteiner.
 - Forklar hvilken rolle chaperoner spiller når det gjelder proteinstruktur, og beskriv hvordan chaperoner virker.
24. (6) *Cellens proteiner kan brytes ned i proteasomer eller lysosomer.*
- Gi en kort beskrivelse av proteasomets oppbygning og funksjon.
 - Beskriv mekanismen der et protein merkes for nedbrytning i proteasomer.
 - Beskriv kort autofagiprosessen.

Oppgave I (4 vekttall)

25. (4)
- Hvilke to krefter virker inn på ioner når de får anledning til å strømme igjennom ionekanaler i plasmamembranen?
 - Summen av effektene til disse to kreftene på et ion kalles for «drivkraften» på ionet. Er denne drivkraften statisk eller dynamisk i en nervecelle? Begrunn svaret.
 - Hvorfor strømmer Na^+ inn i cellen når Na^+ -kanaler åpnes under et aksjonspotensial?
 - Beskriv mekanismene som er ansvarlig for repolariseringsfasen av aksjonspotensialet.

Oppgave J (4 vekttall)

26. (4)
- Hva innebærer begrepet «regionalisering»?
 - Gi et eksempel på regionalisering i et organanlegg og angi hvilke molekylære signalveier som er involvert.

Oppgave K (10 vekttall)

27. (3) *Bildet i Vedlegg 2 viser ribbebrusk (hyalinbrusk; 10x objektiv, parafinsnitt fra ribben, farget med hematoksylin og eosin).*
- Hva slags celler finner man typisk i område A, B og D?
 - Hva representerer den blå massen (C)?
28. (4) *Når kondrocytter har delt seg inne i brusken, blir de liggende nær hverandre og danner isogene grupper.*
- Hva sier dette om de mekaniske egenskapene til den ekstracellulære matrix i brusken?
 - Hvorfor ser man ikke isogene grupper i benvev?
 - Hvorfor ser man ikke isogene grupper i vanlig bindevev (løst og fast)?
 - Hvordan kan kondrocyttene få næring når det ikke er blodkar i brusk?
29. (3) *I vedlegg 3 ser du et bilde av et snitt farget med hematoksylin og eosin.*
- Tenk deg at vevet fortsatt er levende. Pilene peker på to ulike deler av vevet indikert med bokstavene A og B. Velg blant alternativene under for å angi omtrentlige



konsentrasjoner av natrium ioner (Na^+) i område A og B. (Tips: hva er inne i cellene og hva er mellom cellene).

- 10 mM
- 45 mM
- 140 mM
- 270 mM
- 550 mM

b. Hvilken vevstype er avbildet? Begrunn svaret.

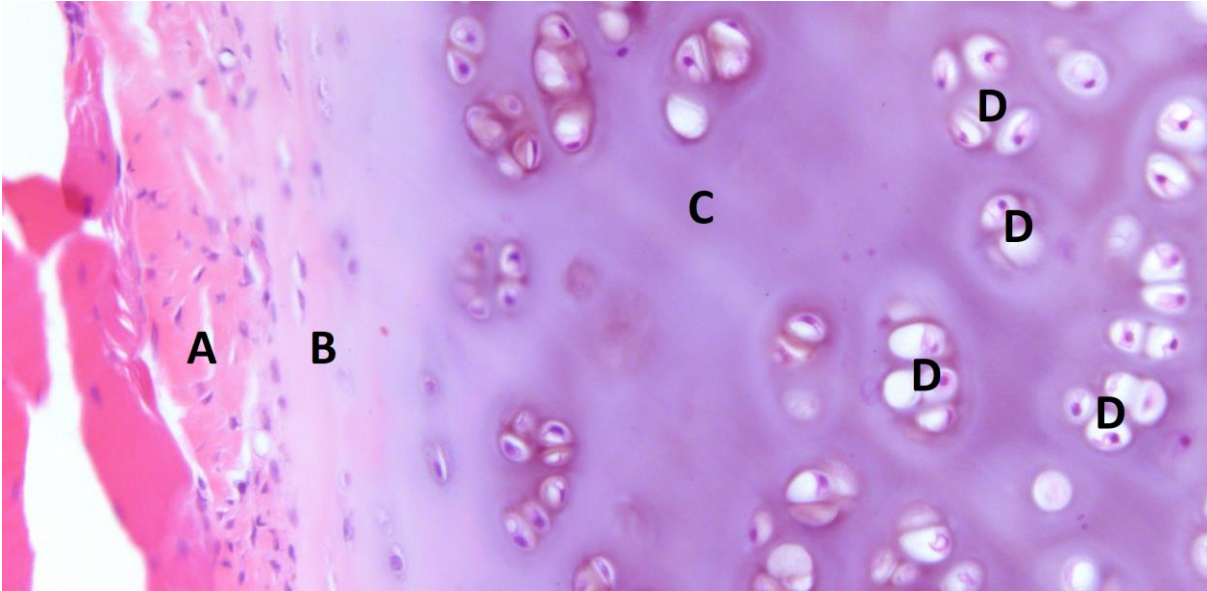
Signatur leder av eksamenskommissjon



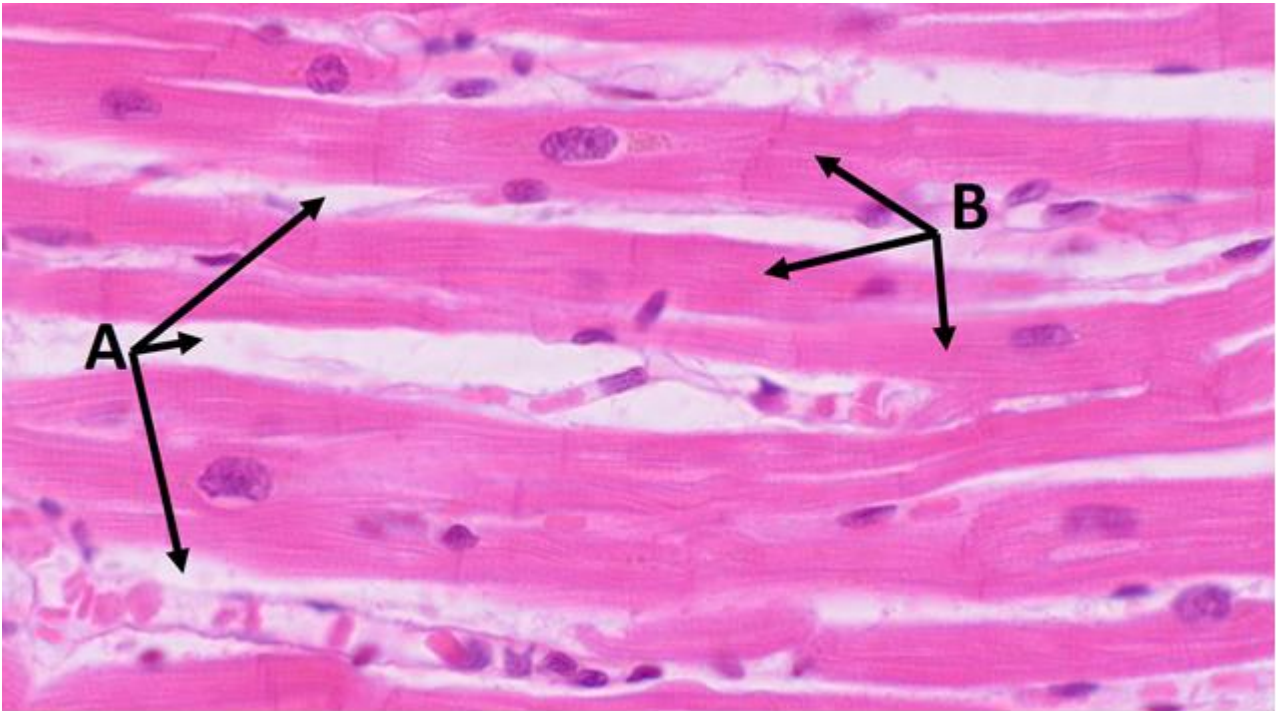
Vedlegg 1, kontinuasjonseksamen, modul 1, blokk 2 – høst 2022

		Andre base					
		U	C	A	G		
Første base	U	UUU	UCU	UAU	UGU	U C A G	
		UUC	UCC	UAC	UGC		
		UUA	UCA	UAA	UGA		
		UUG	UCG	UAG	UGG		
	C	CUU	CCU	CAU	CGU	U C A G	
		CUC	CCC	CAC	CGC		
		CUA	CCA	CAA	CGA		
		CUG	CCG	CAG	CGG		
	A	AUU	ACU	AAU	AGU	U C A G	
		AUC	ACC	AAC	AGC		
		AUA	ACA	AAA	AGA		
		AUG	ACG	AAG	AGG		
	G	GUU	GCU	GAU	GGU	U C A G	
		GUC	GCC	GAC	GGC		
		GUA	GCA	GAA	GGA		
		GUG	GCG	GAG	GGG		

Vedlegg 2, kontinuasjonseksamen, modul 1, blokk 2 – høst 2022



Vedlegg 3, kontinuasjonseksamen, modul 1, blokk 2 – høst 2022





SENSORVEILEDNING

Oppgave A (6 vekttall)

30. (3) R-punktet i G1-fasen av cellyklus skal sikre at cellen ikke går inn i S-fase (og dermed replikerer sitt DNA) dersom cellen ikke har mottatt de nødvendige vekstfaktorene. Mekanistisk kan man kort si at R-punktet i G1 er fosforylering av pRB. Dette skjer ved at vekstfaktorene indirekte øker nivået av cykliner og reduserer nivået av CKler, noe som aktiverer CDKene. CDKene fosforylerer så pRB, som da slipper tak i transkripsjonsfaktoren E2F. E2F vil i sin tur transkribere gener involvert i S-fase, slik at cellen kan gå fra G1 og inn i S-fasen.
31. (3) Hovedkomponentene i cellyklusmaskineriet er cykliner, CDKer og CKler, og det er disse som først og fremst skal beskrives i relasjon til kreftutvikling. Noen studenter vil også kunne beskrive rollen til pRB i kreftutvikling, siden dette proteinet er viktig i regulering av R-punktet i G1. Det vil imidlertid ikke være korrekt å angi p53 som del av cellyklusmaskineriet.

Cykliner er potensielle onkogener, da mutasjoner som øker nivået av dem bidrar til kreft. Dette

skjer ved at vekstfaktor-uavhengig økt nivå av cykliner øker aktivering av CDKene som fosforylerer pRB. Dette vil i sin tur resultere i at R-punktet i G1 passeres - uavhengig av vekstfaktorer. Celledelingen øker, og nye mutasjoner vil da kunne skje og bidra til kreftutvikling. **CDKer** er også potensielle onkogener. Mutasjoner i CDKer som resulterer i økt aktivering, vil som nevnt ovenfor resultere i vekstfaktor-uavhengig passering av R-punktet i G1, økt celledeling, og økt sjans for nye mutasjoner.

CKler er potensielle tumor-suppressorgener. Tap av CKler fører til vekstfaktor-uavhengig aktivering av CDKer, og dermed økt sjans for kreft slik beskrevet over.

Siden **pRB** er et tumor-suppressorgen, vil det være mutasjoner av type «loss of function» som kan føre til kreftutvikling. Mutasjonene vil føre til at pRB ikke lenger binder transkripsjonsfaktoren E2F. E2F vil dermed være fri til å transkribere S-fasegener, slik at cellen passerer R-punktet i G1 uavhengig av vekstfaktorer. Celledelingen øker, og nye mutasjoner vil da kunne oppstå og bidra til kreftutvikling.

Oppgave B (5 vekttall)

32. (3)
- Molekyler inne i cellen som videreformidler signaler cellen mottar fra utsiden.
 - Syklisk adenosinmonofosfat (cAMP), syklisk guanosinmonofosfat (cGMP), inositol 1,4,5-trisfosfat (IP3), diacylglyserol (DAG), NO, Ca²⁺
33. (2)
- Galt
 - Riktig
 - Riktig
 - Galt

Oppgave C (4 vekttall)

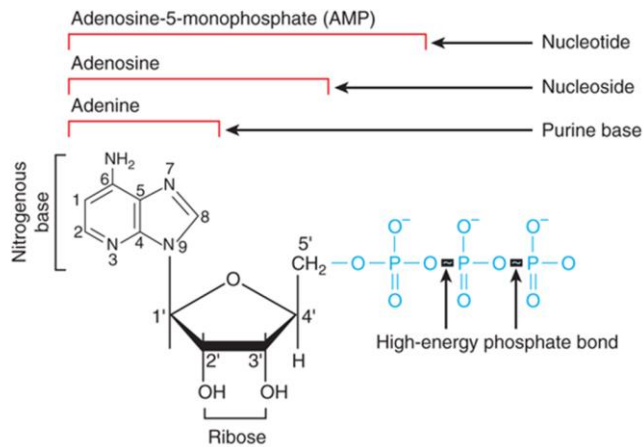
34. (3)



- a. Enzym 3 er det mest relevante enzymet for regulering av produkt E fordi enzym 3 er det første spesifikke enzymet for denne veien og denne reaksjonen er nesten irreversibel. Sekundært vil regulering av Enzym 1 også være mulig, men dette vil føre til regulering av produkt G i tillegg.
- b. Det hastighetsbegrensende enzymet er det enzymet som ikke klarer "å ta unna" substratmengden (enten p.g.a. for lav konsentrasjon eller for lav katalytisk aktivitet). 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 langsomste skrittet i reaksjonsveien. (iii) Reaksjonen som katalyseres av enzymet er nesten irreversibel.
35. (1)
- a. Galt
- b. Galt
- c. Riktig
- d. Galt

Oppgave D (17 vekttall)

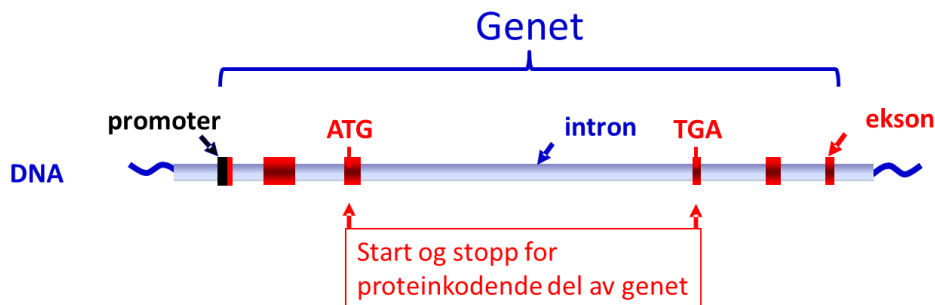
36. (2) mRNA-sekvens: 5'-CGUAGCCAGAAUGAGCAAGUUUUACAUC-3'
Aminosyresekvens: Met-Ser-Lys-Phe-Tyr-Ile
37. (2) Aktivering og kobling av aminosyrer til deres respektive tRNA-molekyler skjer ved hjelp av enzymene aminoacyl-tRNA syntetaser. Disse enzymene katalyserer følgende reaksjoner:
 $\text{aminosyre} + \text{tRNA} + \text{ATP} \rightarrow \text{aminoacyl-tRNA} + \text{AMP} + \text{PPi}$.
Studentene bør beskrive at det er karboksylsyregruppen på aminosyren som bindes til 3'enden på tRNA.
38. (3) Elongeringen av translasjonen bør deles inn i 3 trinn:
- tRNA med riktig antikodon i forhold til mRNA og riktig aminosyre i 3'-enden binder seg til A-setet på ribosomet. Dette krever GTP og proteiner (EF i prokaryote celler og eEF i eukaryote celler).
 - Dannelse av peptidbinding mellom aminosyrene bundet til tRNA i P- og A-setet. Dannelse av peptidbindingen blir katalysert av et ribozym.
 - Siste trinnet i elongeringen kalles translokasjon. Her foregår det en relativ forflytning av mRNA i forhold til ribosomet på 3 nukleotider. Dette krever GTP og proteiner (EF i prokaryote celler og eEF i eukaryote celler).
- Disse tre trinnene vil bli gjentatt for hele den åpne leserammen.
39. (3)
- a. Et nukleosid består av et suktermolekyl og en nitrogen-base (base + sukker).
Et nukleotid består av et suktermolekyl, en nitrogen-base og en fosfat/to eller tre fosfatgrupper (base + sukker + fosfat).
Som eksempel AMP:



- b. Adenin og guanin
c. Urinsyre.

40. (4)

- a. Promoter, ekson og intron. Det er eksonsekvensene som inngår i det modne mRNA. (Inndeling i proteinkodende ekson, 5'-UTR og 3'-UTR kan også inkluderes, men dette er ikke forventet)



- b. Eksempler på regulatoriske sekvenser er:
- En promoter er en regulatorisk sekvens like oppstrøms av genet som transkripsjonsfaktorer kan binde spesifikt til og rekruttere RNA polymerase eller repressorproteiner for å skru på/opp eller skru ned/av genuttrykket.
 - En enhancer er en kort DNA sekvens oppstrøms eller nedstrøms for genet som kan danne løkke eller «loope sammen med»/interagere med promoteren og skru opp transkripsjonsfarten (nivå av genuttrykk) til RNA polymerasen.
 - En silencer er et regulatorisk element som bindes av transkripsjonsfaktorer som rekrutterer repressor proteiner og reduserer transkripsjon av nærliggende gen.
- c. Mutasjoner i intron kan føre til feil i spleising dersom spleisesetet er mutert. Dette kan føre til at det blir feil leseramme eller at proteinet blir trunkert.

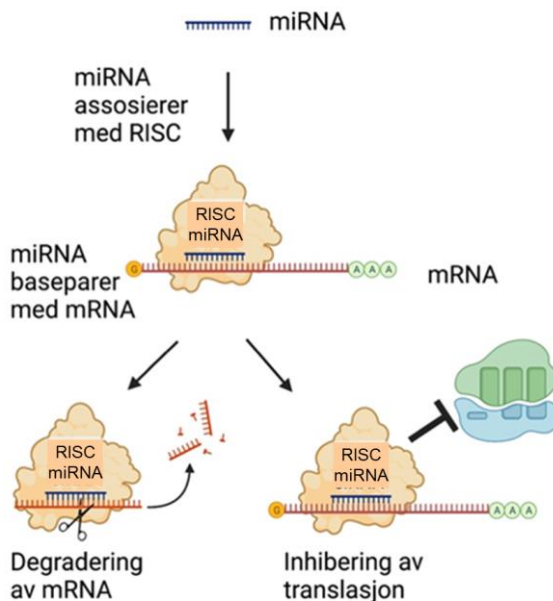
Alternativt svar (også rett):

Mutasjon 5'-UTR og 3'-UTR kan påvirke translasjon og RNA stabilitet og nedbrytning.

Alternativt svar (også rett):

Mutasjon kan oppstå i en enhancer-region i et intron. Dette kan føre til endring i genuttrykk til genet enhanceren regulerer fordi bindings seter for transkripsjonsfaktorer kan bli ødelagt av mutasjonen.

41. (3) Mikro-RNA (miRNA) er korte ikke-kodende enkeltrådet RNA (rundt 20 nukleotider) som regulerer genekspressjon. Dette skjer ved at miRNA assosierer med/binder til RISC (RNA-indusert stillhetskomples eller «RNA-indusert silencing komples»). MiRNA i dette kompleset kan basepare med et budbringer-RNA (mRNA). RISC kan kløyve mRNA-et som fører til degradering av mRNA-et eller binding av kompleset til mRNA kan forhindre/inhibere translasjon. Enkel tegning:



Oppgave E (12 vekttall)

42. (4).
- a. Den mest sannsynlige arvegangen i denne familien X-bundet recessiv arvegang. Alle de affiserte i denne familien har foreldre som ikke er affiserte, altså kan dominant arvegang utelukkes. X-bundet recessiv arvegang kjennetegnes ved «skrått arvemønster», dvs de affiserte guttene har forbindelse med hverandre via en kvinne. Dette utelukker Y-bundet arv. Et tilfelle av nedarving fra far (individ 5) utelukker mitokondriell arv. Guttene har mødre som er bærere (vanligvis friske) og de affiserte guttene er hemizygote.
- b. Kvinner som er bærere av ett recessivt X-bundet sykdomsallel kan få symptomer på sykdommen som følge av skjev X-kromosominaktivering. Hos kvinner inaktiveres et av X-kromosomene tidlig i fosterutviklingen i alle cellene i fosteret. Normalt vil det være tilfeldig om det er paternelt eller maternelt X-kromosom som inaktiveres, noe som fører til at det vanligvis er cirka like mange celler hos kvinner som har henholdsvis paternelt og maternelt X-kromosom inaktivert; dvs det er en 50:50 ratio. Hos noen ser man såkalt skjev X-inaktivering hvor ratioen kan være 80:20 eller skjevare. Hvis X-kromosomet med normalallelet blir inaktivert i en stor andel av cellene i kroppen, kan dette føre til at sykdom kommer til uttrykk også hos kvinnelige bærere.

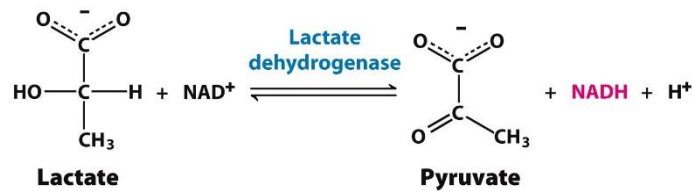


- c. Mitokondrienes genom nedarves alltid fra mor til avkom, maternell arvegang.
- d. Årsaken til variabel alvorlighetsgrad ved sykdommer forårsaket av mitokondrielle mutasjoner er heteroplasm. Det vil si at ikke alle mitokondriene i en organisme har mutasjonen, men det vil være en blanding av mitokondrier *med* og *uten* mutasjon i kroppens celler. Pga rent stokastiske forhold ved meiosen hos mor vil det bety at noen eggceller har mange mitokondrier med mutasjon, andre har få. Avhengig av om et barn dannes av et egg med mange eller få mitokondrier med mutasjon vil barnet kunne få alvorlig eller mild sykdom.
43. (4)
- a. Det forventes at studentene beskriver hovedtrinnene i Sanger dideoksimetoden og at de gjør rede for manuell og/eller automatisk DNA-sekvensering:
Trenger templat DNA, primer, dNTP, ddNTP, DNA-polymerase og buffer.
Reaksjonen settes opp i ett rør tilsatt de fire dideoksinukleotidene ddGTP, ddATP, ddTTP og ddCTP merket med fire ulike fluorescerende forbindelser. Forlengelsen av de nysyntetiserte DNA-trådene stopper når et ddNTP inkorporeres. Produktene fra reaksjonen separeres og påvises, for eksempel ved en elektroforese der rekkefølgen av de fluorescerende fragmentene med deres farge registreres idet de passerer en detektor. Ved å lese av rekkefølgen av signalene kan DNA-sekvensen i den nylagde DNA-tråden bestemmes.
- b. Det finnes flere ulike former for NGS-sekvensering, og det forventes ikke at studentene redegjør for detaljer i reaksjonen (prinsippene minner i typiske tilfeller svært mye om Sangersekvensering). Det forventes at studentene kjenner til at det er parallellisering som er årsaken til at denne metoden er så mye mer effektiv enn tradisjonell sekvensering. Man fester i typiske tilfeller millioner av DNA fragmenter på en glassplate el.l. og her blir alle fragmentene sekvensert parallelt. Dvs at i stedet for å sekvensere ett DNA fragment, sekvenserer man millioner fragmenter samtidig.
44. (4)
- a. Arvbarhet er et mål på hvor mye av variasjonen i en fenotype i en populasjon som kan tilskrives genetiske varianter. Arvbarheten for de fire sykdommene er:
- Multippel sklerose: 0,42
 - Leddgikt: 0,52
 - Nevrofibromatose type 1: 1
 - Bipolar lidelse: 0,96
- b. Mest genetisk bidrag til minst genetisk bidrag: NT1, BP, leddgikt, MS
- c. NF1 har arvbarhet og konkordanser som er forenelig med en monogen dominant sykdom. De tre andre fenotypene viser lavere arvbarhet og avviker fra forventede monogen konkordans. For disse multifaktorielle sykdommene sier hverken konkordansratene eller arvbarheten noe om antallet gener involvert.

Oppgave F (16 vekttall)

45. (5)

- a. Glykolysen gir cytosolisk NADH. Under anaerobe betingelser blir cytosolisk NADH reoksidert til laktat av laktatdehydrogenasen:



Unnumbered 3 p67
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

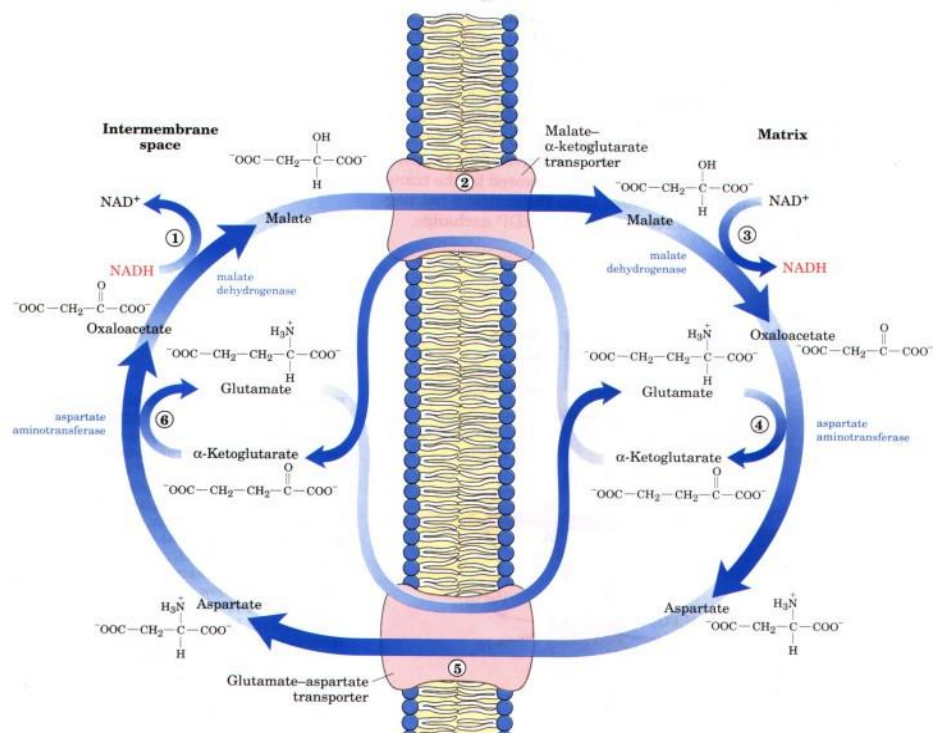
Laktat akkumulerer, overskudd går til blodbanen og blir tatt opp og anvendt av andre vev som har aerob metabolisme (f. eks. hjertemuskel eller lever).

- b. Den indre mitokondriemembranen er impermeabel for cytosolisk NAD⁺/NADH, samtidig som NADH til sist bare kan reoksideres via elektrontransportkjeden. Følgelig må det foreligge transportmekanismer for å få reduserte elektronbæreremolekyler (som NADH) over den indre mitokondriemembranen. Det er to slike; glyserol-3-fosfatskyttelen og malat-aspartatskyttelen. Glyserol-3-fosfatskyttelen:



Denne gir intramitokondriell FADH₂, som reoksideres via kompleks II i elektrontransportkjeden, og følgelig ca. 1,5 ATP per cytosolisk NADH + H⁺ som reoksideres.

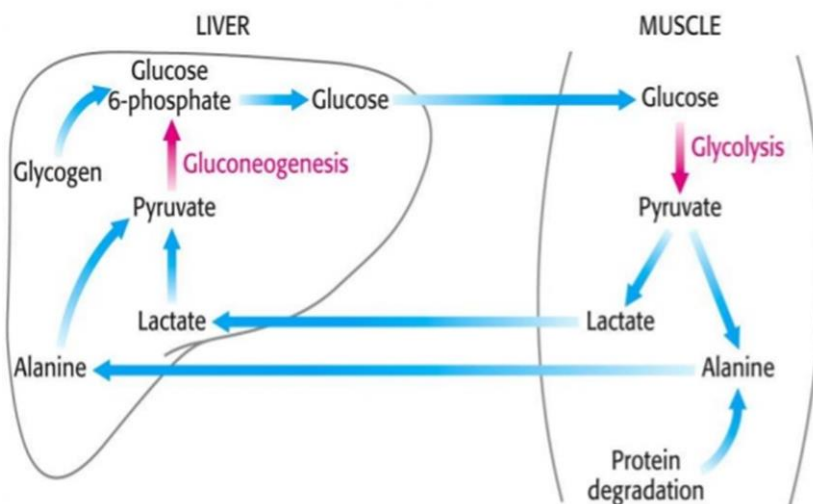
Malate-aspartatsyklusen:



Denne gir intramitokondriell NADH H⁺ som reksideres via kompleks I i elektrontransportkjeden, og dermed ca. 2,5 ATP per NADH + H⁺ som reksideres. Det er ikke nødvendig med alle molekylære detaljer, men prinsippene for skytlene må være forklart.

46. (4)
- Ikke korrekt. En positiv ΔG betyr at reaksjonen ikke vil gå videre spontant.
 - Ikke korrekt. Allosterisk regulering kan endre hastigheten, men ikke bestemme om en reaksjon er reversibel eller irreversibel.
 - Ikke korrekt; En konstant på ca. 1 viser at konsentrasjonene av substratet og produktet ved likevekt er like eller tilnærmet like, slik at reaksjonen ikke kan være irreversibel.
 - Korrekt. Fjerning av produkt betyr at reaksjonen alltid vil fortsette å forbruke substrat og å etablere likevekt, noe som fører til en irreversibel reaksjon.

47. (4) Under høy muskelaktivitet blir glykogenlagrene brukt, og den resulterende glukose 6-fosfat blir omdannet til pyruvat i glykolyse. Etter langvarig muskelarbeid, hoper pyruvat seg opp siden den ikke lenger klarer å komme 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. Glukose-laktat syklusen som er skissert her heter også Cori syklus.

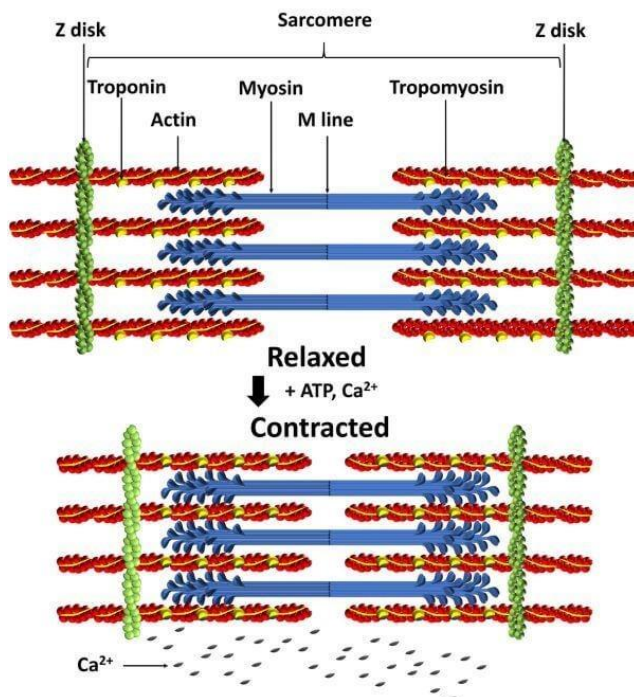


48. (3) Eksempler på katabole reaksjonsveier er β -oksidasjon av fettsyrer og glykogenolyse i leveren, samt lipolyse i fettvev (proteolyse i leveren kan nevnes, men forventes ikke). Glykogenolyse i skjelettmuskel er ikke riktig siden dette vev ikke har noe reseptorer for glukagon (glykogenolyse blir da fremmet av adrenalin). Eksempler på anabole reaksjonsveier er glukoneogenese (samtidig som glykolysen hemmes). Sett under ett regnes glukagon som et katabolsk hormon, siden kroppens nettotilstand blir nedbryting av lagrede, energirike molekyler (glykogen, triglyserider).

Oppgave G (13 vektall)

49. (6)

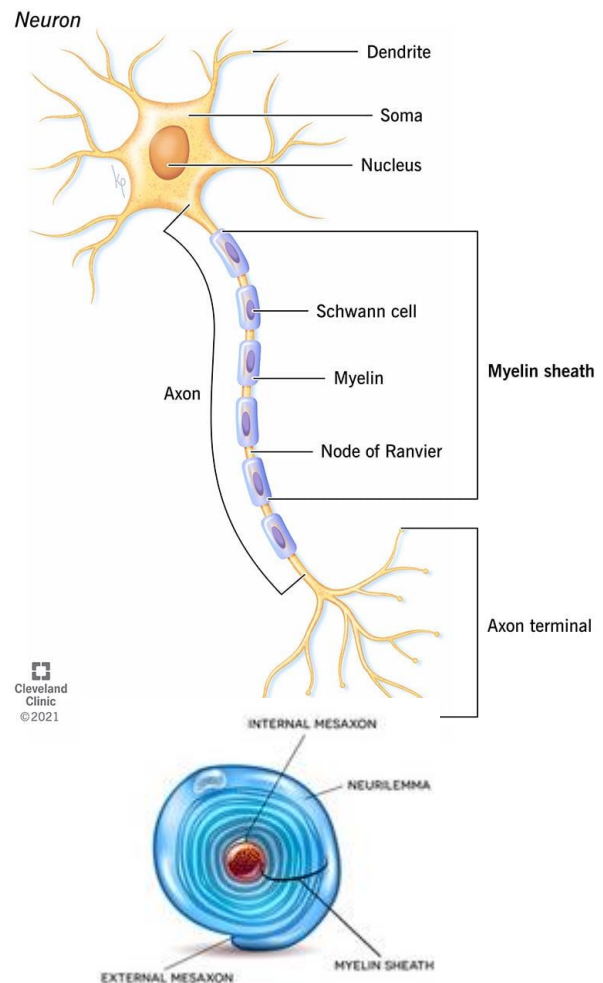
- a. En sarkomer er den kontraktile enheten i en muskelcelle, og består i hver ende av en Z-skive. Pluss-enden av aktinfilamenter er forankret i Z-skivene, og strekker seg inn mot midten av sarkomeren fra hver side. Sentralt i sarkomeren finnes myosin-filamentene. Disse er grupperinger av myosin-molekyler med lang hale og hoder som stikker ut lateralt. Her er myosin-filamenter i antiparallell organisering. Ved kontraksjon «klatrer» motorproteinene myosin mot pluss-enden av aktinfilamentene på begge sider. Dermed oppnår forkortning av sarkomeren. Beskrivelse av tropomyosin og troponin kan tas under b). (Kreves ikke besvart: M, I, og A-bånd kreves ikke nevnt, heller ikke molekylet titin, et kjempestort «spiralfjær-protein» som fungerer som oppheng for myosin-filamentene.).



- b. Når membranen i synapsen depolariseres utløses et aksjonspotensial i muskelcellens membran, ved at spenningsavhengige natriumkanaler åpnes. Aksjonspotensialet ledes langs muskelcellens overflate, og videre inn i cellen langs lange, tynne innbuktninger av plasmamembranen (T-tubuli). T-rørene står i nær kontakt med en spesialisering av ER (sarkoplasmatiske retikulum; SR) som inneholder store mengder Ca^{2+} -ioner. Når aksjonspotensialet når bunnen av T-rørene åpnes en spenningsavhengig Ca^{2+} -kanal, dette åpner et stort antall Ca^{2+} -kanaler i SR, og store mengder Ca^{2+} slippes ut i cytosol. Ca^{2+} bindes til troponinkomplekset, en trimer som sitter festet til tropomyosin, og induserer en konformasjonsendring som flytter tropomyosinmolekylet sideveis slik at bindingssteder for myosinhodene blir tilgjengelige. Da kan «klatringen» av myosin langs aktinfilamentene starte.
- c. Kontraksjonen fortsetter så lenge det er høy $[\text{Ca}^{2+}]$ i cytosol (og så lenge cellen har nok ATP). Kontraksjonen kan avsluttes svært raskt (nødvendig for bl.a. konsertpianister og kolibrivinger) fordi det finnes en meget stor kapasitet av ionepumper som ved aktiv transport flytter Ca^{2+} -ioner tilbake til SR.

50. (3)

- a. Myeliniserte aksoner er omgitt av myelinskjede. Myelinet er dannet av støtteceller; i det perifere nervesystem kalles disse Schwann-celler, i CNS oligodendrocytter. Hver Schwann-celle danner myelinskjede i kun ett segment langs aksonet. Spalten mellom segmentene kalles Ranvierske innsnøringer eller knuter. Myelinskjeden dannes ved at en del av Schwann-cellen snurres gjentatte ganger rundt aksonet slik at det dannes et isolerende lag med flere lag plasmamembran (inkludert litt cytoplasma).
- b. Myelinskjeden gir en elektrisk isolering av aksonet slik at aksjonspotensialet ikke trenger å fornyes før ved neste Ranvierske knute, dermed ledes nerveimpulsen (aksjonspotensialet) langt raskere langs aksonet.



51. (4)

- Okkluderende celleforbindelse (tight junction): Occludin og claudin er bundet sammen mellom celler. De er festet til cytoskjelettet. Den primære funksjon er å holde tett mellom celler slik at stoffer hindres fra å passere mellom. De styrer også polariteten til cellene (apikal kontra basolateral membrandomener).
- Adherensbelter: Ansamling av cadheriner bindes homofilt mellom celler. Cadherinene er festet til aktincytoskjelettet. Har en viktig rolle for utforming og vedlikehold av struktur og funksjon av strukturer og organer.
- Desmosomer: Ansamling av cadheriner binder homofilt mellom celler og er festet til intermediærfilamenter. Dannet er nettverk som gir vevet stor mekanisk styrke.
- Gap junction: Kanaler (conneksoner) bestående av seks proteiner (conneksiner) mellom celler. Tillater rask og direkte kommunikasjon mellom celler. Molekyler opp til ca. 1000 Daltons kan passere. Viktige f.eks. i kommunikasjon mellom nerveceller, hjertemuskelceller og glatte muskelceller.
- Hemidesmosomer: Dette er festestrukturer mellom celler og basalmembranen. Transmembrane integriner festes til intermediærfilamenter intracellulært og til laminin i basalmembranen.

Det forventes ikke at studentene beskriver nevrogene eller immunologiske synapser her.



Oppgave H (9 vektall)

52. (3)

- a. Med **primærstruktur** menes rekkefølgen av aminosyre(rester) i polypeptidkjeden. **Sekundærstrukturer** er lokale strukturer som dannes spontant ved hjelp av hydrogenbindinger mellom aminosyrenes sidekjerder, og inkluderer alfahelikser og beta-plater. **Tertiærstruktur** er mer globale folderinger som involverer større områder av proteinet. (Ofte kan ett enkelt protein inneholde flere globulære domener som hver for seg er foldet til stabile tredimensjonale strukturer.) Med **kvaternærstruktur** menes at to eller flere separate proteiner inngår i et kompleks som sammen danner en ny form.
- b. De fleste proteiner trenger hjelp av chaperoner for å oppnå korrekt tredimensjonal struktur. Chaperonene virker gjennom å midlertidig binde til hydrofobe områder på proteinet og hindre at disse kommer i kontakt med andre, uferdige proteiner. Ved at chaperonene holder fast i og beskytter proteinene fra utfelling med andre proteiner («holdase-aktivitet») gis proteinet tid og mulighet til å oppnå korrekt folding. Chaperoner kan også hjelpe uferdige proteiner til å overkomme lokale energimaksima/hindringer på veien til en energimessig favorabel, stabil konformasjon («foldase-aktivitet»). Indirekte har også chaperonene en rolle i kvalitetskontroll, ved å holde fast i feilfoldede proteiner til disse blir degradert (kreves ikke beskrevet hvordan dette skjer). (Chaperoner finnes i flere utgaver og familier, og er lokalisert overalt i cellen i ulike varianter. De krever ATP for å virke, og har også andre oppgaver enn folding og kvalitetskontroll).

53. (6)

- a. Proteasomet er en ATP-avhengig protease som finnes i cytosol og i kjernen. Under normale forhold vil proteasomet stå for nedbrytningen av hovedparten av intracellulære proteiner, særlig de som omsettes raskt, altså kortlevde proteiner. Proteasomet er et proteinkompleks bestående av et sentralt sylinderekompleks kalt 20S samt endekompleksene kalt 19S. 19S endekomplekset gjenkjenner proteiner som skal brytes ned. Substratet må også foldes ut før det kan tres inn i proteasomet, noe som krever chaperoner og energi i form av ATP hydrolyse. En konformasjonsendring i 19S fører til at substratet tres inn i sylinderekomplekset 20S hvor det bli degradert. 20S danner fire heptameriske ringer bestående av syv proteinsubenheter. I de to sentrale ringene finner vi β -subenhetene som besitter proteaseaktivitet. De ulike β -subenhetene har forskjellig proteaseaktivitet og kløyver derfor polypeptidkjeden etter ulike aminosyrer (sure, basiske eller hydrofobe), noe som resulterer i peptider med ulik lengde og aminosyresekvens.
- b. Proteinene som skal brytes ned (substratet) merkes med et lite protein kalt ubiquitin. Ubiquitin festes med en kovalent binding til en lysin (K) i substratet ved hjelp av såkalte E1, E2 og E3 enzymer. Ubiquitin har selv flere lysin aminosyrer som kan konjugeres til en annen ubiquitin og det kan dannes poly-ubiquitinkjeder, f.eks K48-kjeder som er et signal for proteasomal nedbrytning. 19S er vist å ha flere bindingseter for ubiquitin.
- c. Autofagi (selv-spising) er en intracellulær prosess som finnes i alle celler og som innebærer at cellene bryter ned eget materiale i lysosomene, f.eks ødelagte mitokondrier eller feilfoldede proteiner. Dette skjer ved at materialet som skal brytes ned omslutes av



en membran som danner et autofagosom, som igjen fusjonerer med lysosomet hvor materialet brytes ned.

Oppgave I (4 vekttall)

54. (4)

- a. Den kjemiske gradienten (som skapes av forskjellen i ionets konsentrasjon på innsiden og utsiden av membranen), og den elektriske gradienten (som skapes av forskjellen i elektrisk potensial på innsiden og utsiden av membranen).
- b. Dynamisk. Hver gang membranpotensialet endres (f.eks. ved et aksjonspotensial eller et synaptisk potensial) vil drivkraften endres fordi den elektriske gradienten endres.
- c. Fordi A) konsentrasjonen av Na^+ er mye høyere utenfor cellen, og B) innsiden av cellen er i utgangspunktet negativ i forhold til utsiden.
- d. Det er to mekanismer som er ansvarlig for repolariseringsfasen av aksjonspotensialet: A) Fordi Na^+ kanalene automatisk inaktiveres (lukkes) av en konformasjonsendring i kanalproteinet, mens K^+ kanalene forblir åpne inntil aksjonspotensialet er slutt, og B) fordi når aksjonspotensialet når sitt maksimum er drivkraften på K^+ nå mye større enn drivkraften for Na^+ . Studentene får full poeng for første delen av svaret.



Oppgave J (4 vekttall)

55. (4)

- a. 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.
- b. Eksempler: **1)** 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. **2)** 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). **3)** 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 K (10 vekttall)

56. (3)

- a. A: fibroblaster i perikondriet (bruskhinne); B: kondroblaster; D: kondrocytter
- b. Ekstracellulær matriks / Bruskmatriks.

57. (4)

- a. Den er nok ettergivelig til at cellene kan dele seg og skille lag, men for fast til at de kan gå langt vekk fra hverandre.
- b. Ekstracellulærsubstansen er helt fast og uettergivelig slik at celler hverken kan dele seg eller skille lag.
- c. I bindevevet er grundsubstansen flytende slik at celler kan bevege seg ganske fritt. Celler som deler seg vil da ikke bli liggende ved siden av hverandre.
- d. Grunnsubstansen er vannholdig slik at næringsstoffer kan diffundere igjennom den fra blodkar utenfor brusken.

58. (3)

- a. A [140 mM]; B [10 mM].
- b. Hjertermuskel. Man ser relativt tykke og forgrenede fibre som i bildet forløper i hovedsak horisontalt. Når man følger et fiber fra venstre til høyre i bildet, ser man 3 til 4 kraftige tversgående linjer som deler opp fibre i segmenter. Hvert segment på bildet ser ut til å ha en sentralt plassert oval cellekjerne og representerer en celle. Innenfor hver celle vil man kunne ane fin tverrstriking (svake striper med ca 1 µm mellomrom på bildet). [Ved hver kjerne kan man se et kjegleformet område som er rikt på mitokondrier og golgi-komplekser.] Dette er et mønster som er typisk for hjertermuskulatur. De tykke tversgående linjene er innskuddsskiver [bestående av interdigiterende cellemembraner innsatt med store antall gap junctions slik at cellene er elektrisk sammenkoblet].



**UNIVERSITETET
I OSLO**

Det medisinske fakultet

Signatur leder av eksamenskommissjon