

**Kontinuasjoneksamen, modul 1, blokk 2 – vår 2024**

Torsdag 16. mai 2024 kl. 09:00-15:00

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

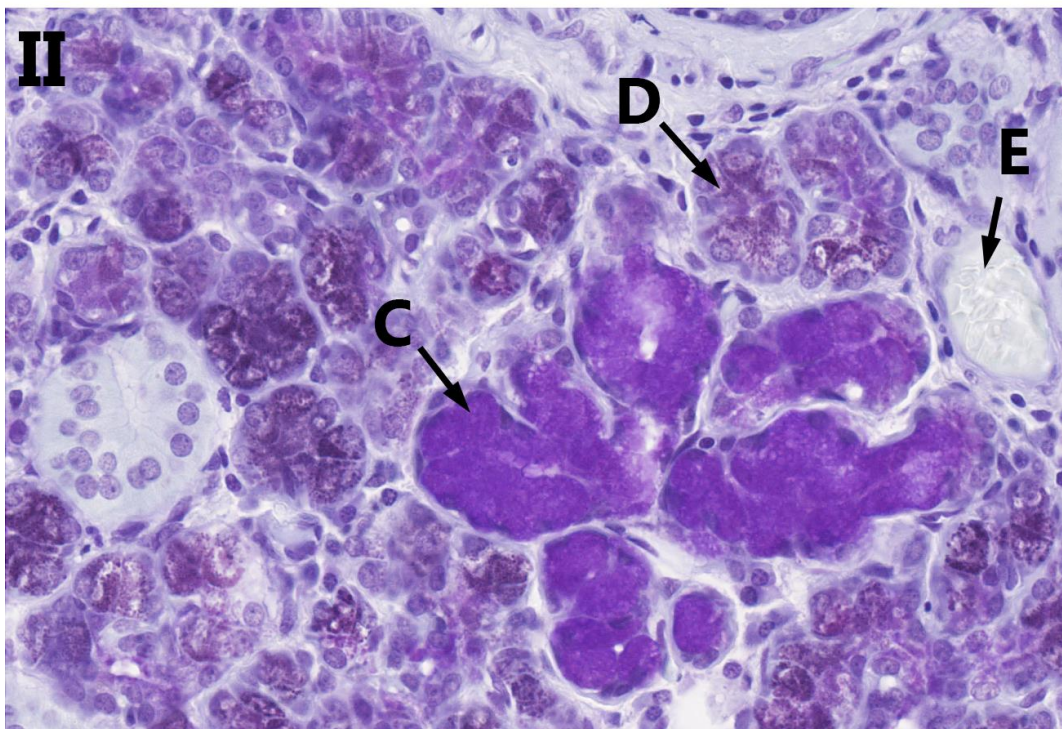
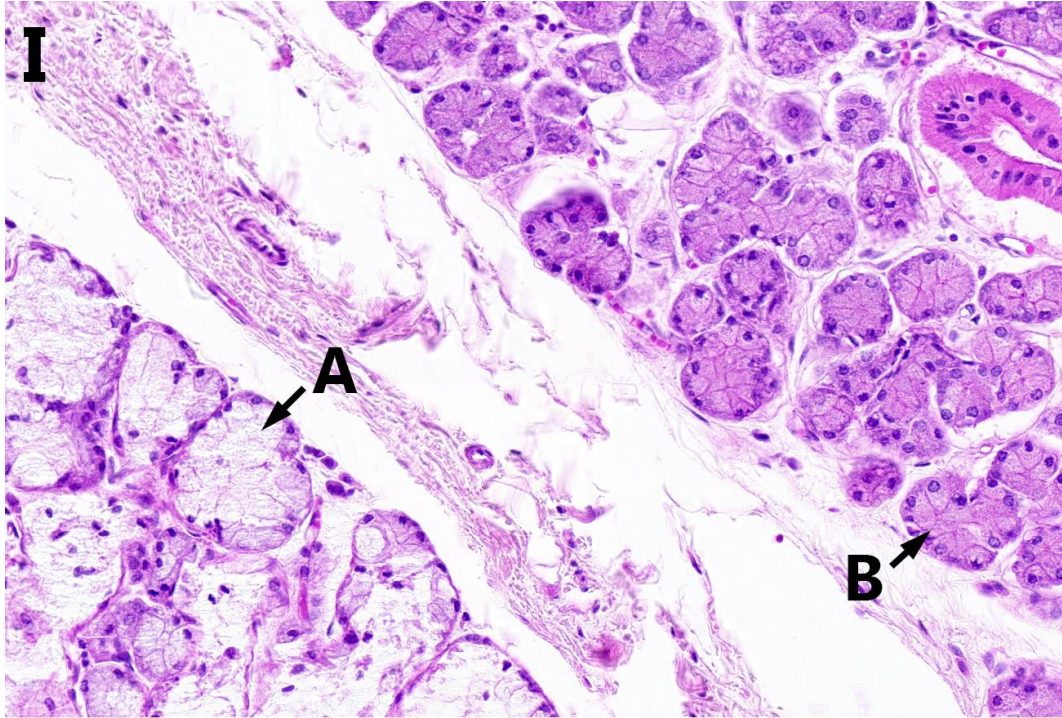
**Viktige opplysninger: Vekttall for hvert spørsmål er oppgitt i parentes.**

**Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X eller Casio HL-820VA  
eller Texas TI-106 (m/solcelle) eller Casio FX-82EX**

### Oppgave A (9 vekttall)

Nedenfor vises to bilder av kjertelvev farget med hematoksylin og eosin (bilde I), eller med periodsyre-Schiff (PAS) og hematoksylin (bilde II).

1. (3)
  - a. For pilene A-D angi om det er et serøst eller mukøst endestykke. Begrunn svaret.
  - b. Pil E peker på røde blodceller. Hvorfor er de grå i dette snittet?

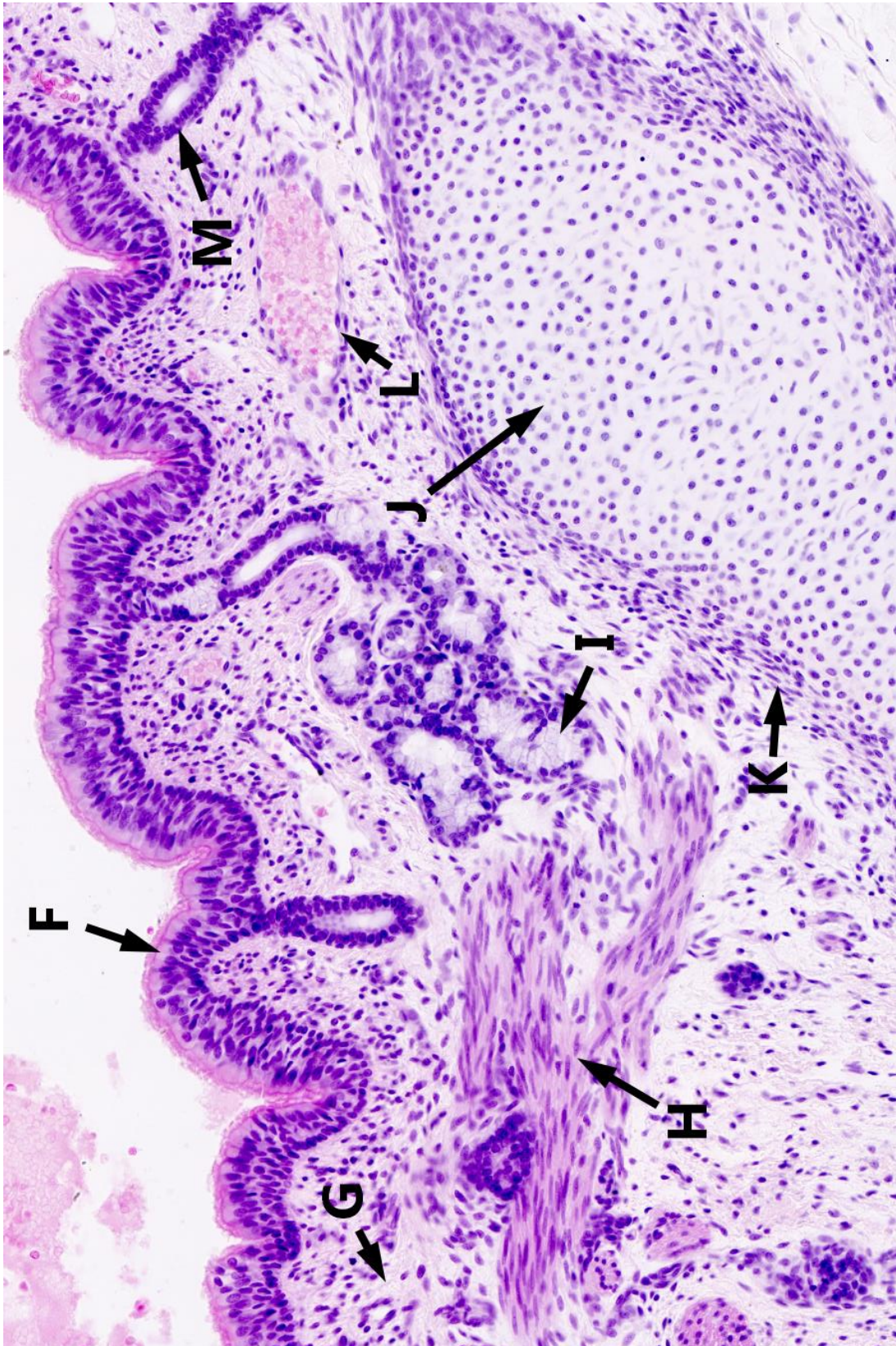




Bildet nedenfor viser et snitt farget med hematoksylin og eosin.

2. (3)

- Identifiser vevstypene/strukturene som pilene F-M peker på.
- Hvilket organ er snittet fra?

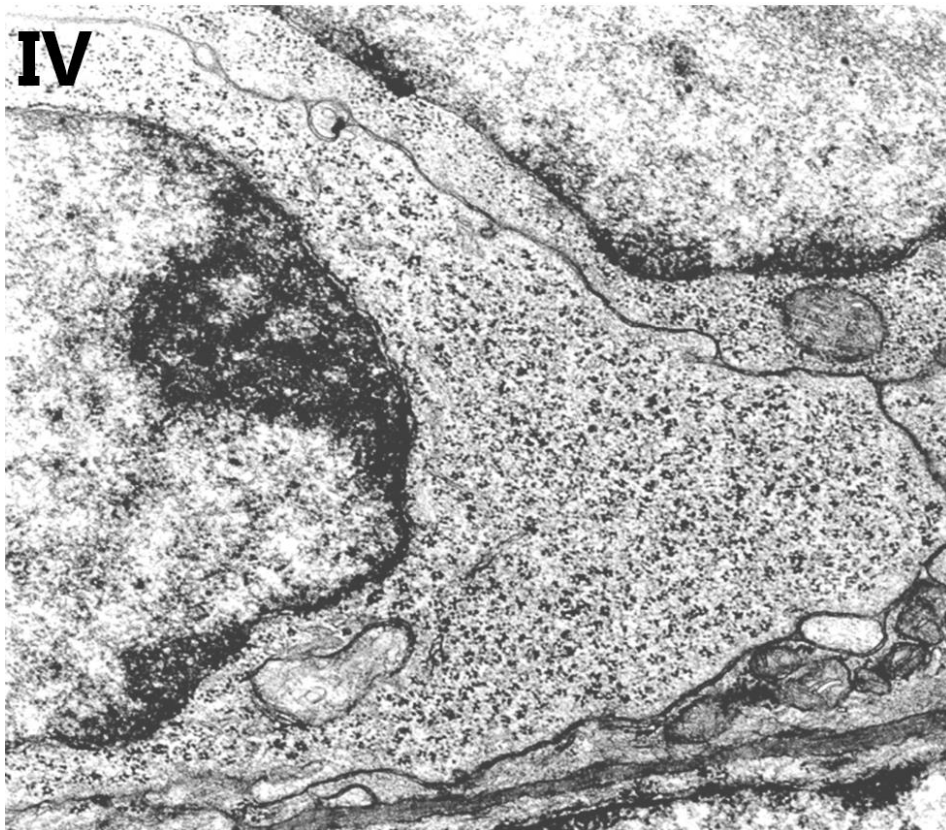
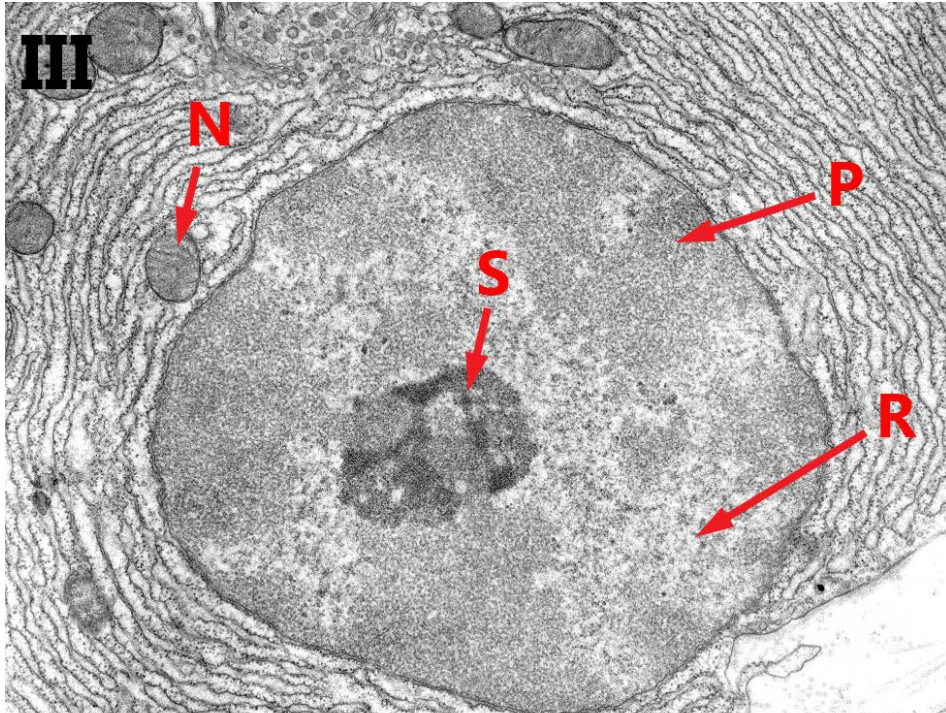




Nedenfor vises elektronmikroskopibilder av to ulike typer B-celler (bilde III og IV).

3. (3)

- a. Begge cellene har mange ribosomer. Hvordan skiller de to cellene seg fra hverandre med hensyn til ribosomene, og hva sier det om cellenes funksjoner?
- b. Hva peker pilene N, P, R og S på?



### Oppgave B (8 vekttall)

4. (3) Ved celledeling kan en celle gi opphav til to ulike datterceller. Beskriv to mekanismer for dette.
5. (3) Forklar hvordan visse kreftvirus kan hemme vertscellens apoptose. Bruk humant papilloma-virus (HPV) som eksempel.
6. (2) *En kreftpasient skal få cellegift intravenøst 1 gang pr uke i 5 uker. Medikamentet (cellegiften) har molekylvekt 400 g/mol og er løst i fysiologisk saltvann i konsentrasjonen 5 mM. Totaldosen pasienten skal motta i løpet av de 5 ukene er 500 mg.*

Hvor mange ml av medikamentet skal pasienten få intravenøst hver gang?

### Oppgave C (5 vekttall)

7. (1) Nevn fire hovedklasser av signalreseptorer i en celle.
8. (2)
  - a. Gi en kort definisjon på molekylære brytere.
  - b. Beskriv kort reaksjonsmekanismen til proteinkinaser, inkludert hvilke aminosyrer de modifierer.
  - c. Hva heter enzymene som gjør det motsatte av proteinkinaser?
9. (2)
  - a. Nevn et hormon som skilles ut i hypofysens forlapp og et som skilles ut i hypofysens baklapp.
  - b. Hvilken endokrin kjertel produserer de såkalte frisettende hormonene («releasing hormones»)?

### Oppgave D (12 vekttall)

10. (5) Gjør rede for tre ulike DNA-reparasjonsmekanismer ved skader/feil på en DNA enkelt-tråd.

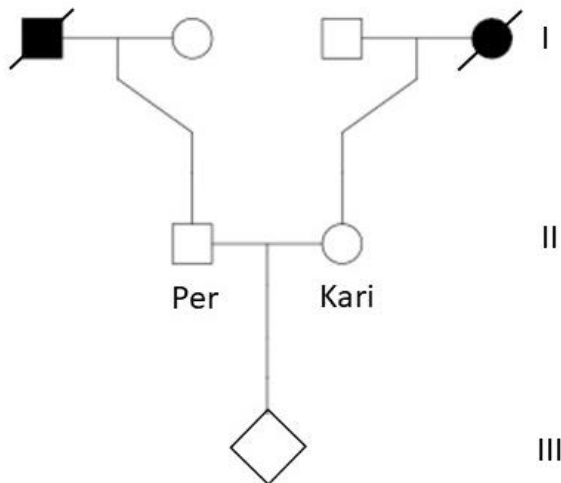
Tabellen nedenfor viser den genetiske kode.

		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 } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G	
						Tredje base	

11. (3) Den angitte sekvensen nedenfor er et utsnitt av 5'-UTR og en åpen leseramme i et mRNA.  
3'-ACCUCCUCCUUGAACGAGUAAGACCGAUGC-5'  
Angi aminosyrerekkefølgen som blir kodet av den åpne leserammen.
12. (2) Hva menes med alternativ spleising?
13. (2) Beskriv reaksjonen som katalyseres av ribonukleotidreduktase.

### Oppgave E (12 vekttall)

14. (4) Per og Kari oppsøker deg på kontoret. De planlegger å få barn og ønsker å vite hvor stor risiko de har for å få et barn med cystisk fibrose (CF), en sykdom med autosomal recessiv arvegang. Pers far og Karis mor hadde begge cystisk fibrose og er nå døde.



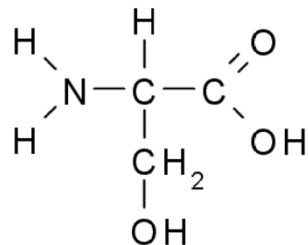
- a. Hvor stor er sannsynligheten for at barnet til Per og Kari får CF?
- b. Hvis Kari og Per får tre barn beregn sannsynligheten for at ingen av dem får CF.
- Etter 20 år tar Kari og Pers eldste datter kontakt med deg. Hun har ikke CF. Nå venter hun barn med en mann som ikke har kjente tilfeller av CF i familien. Sykdomsgivende alleler for CF har en frekvens på 4% i populasjonen.*
- c. Beregn sannsynligheten for at deres barn får CF.
- d. Ved CF er det stor allelisk heterogenitet. Forklar hva dette betyr.
15. (5)
- a. Forklar kort hvordan feil fordeling av kromosomer i mitosen og/eller meiosen kan gi opphav til uniparental disomi. Bruk gjerne tegning.
- b. Forklar kort to årsaker til at uniparental disomi kan gi opphav til sykdom.
16. (3)
- a. Beskriv kort to prinsipper for epigenetisk genregulering.
- b. Kan epigenomer variere i i) ulike celletyper, ii) mellom individer og iii) over tid? Begrunn svarene.

### Oppgave F (7 vekttall)

Tabellen nedenfor viser kinetiske data for en reaksjon katalysert av et enzym med ett bindingssete og som følger Michaelis-Menten-kinetikk.

Substrat [S] ( $\mu\text{M}$ )	Hastighet [ $V_o$ ] ( $\mu\text{M}/\text{min}$ )	Hastighet [ $V_o$ ] ( $\mu\text{M}/\text{min}$ ) I nærvær av en hemmer ( $0.1 \mu\text{M}$ )
2	2.5	0.5
3	3.0	0.9
5	3.5	1.3
10	4.2	1.4
16	4.5	1.5

17. (4)
- Bruk dataene fra tabellen til å tegne et Michaelis-Menten-diagram. Legg ved diagrammet.
  - Estimer omtrentlige verdier for  $K_m$  og  $V_{\max}$  ved hjelp av diagrammet.
  - Hvilken type hemmer er til stede?
18. (3) *Figuren nedenfor viser den kjemiske strukturen til aminosyren serin.*



Forklar hvor mange hydrogenbindinger (H-bindinger), og av hvilken type (H-akseptor/H-donor), serin kan inngå i. Anta at serin ikke er i ionisert tilstand, men eksisterer nøyaktig som vist i figuren.

### Oppgave G (22 vekttall)

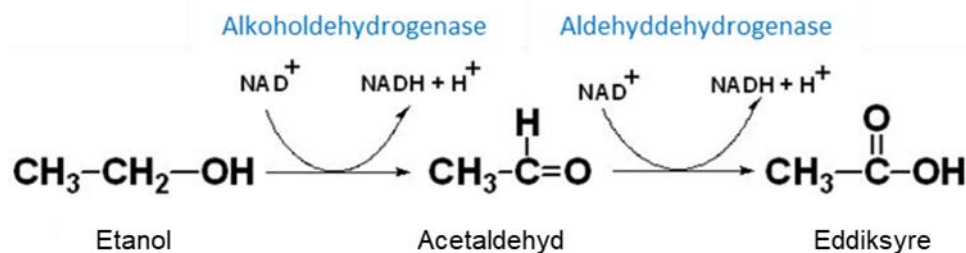
19. (5) *Sentralnervesystemets energimetabolisme skiller seg fra energimetabolismen i de fleste øvrige organer.*

Angi om hver av de følgende metabolittene kan være direkte eller indirekte energisubstrater for nerveceller i sentralnervesystemet. Begrunn svarene.

- Fettsyrer i blodbanen.
- Skjelettmuskelglykogen.
- Leverglykogen.



- d. Triacylglycerol lagret i fettvev.
- e. Acetoacetat og  $\beta$ -hydroksybutyrat i blodbanen.
20. (5) *Elektrontransportkjeden består av forskjellige proteinkomplekser.*  
Skissér Gjør rede for elektrontransportkjedens kompleks sammensetning og angi hvor og hvordan NADH og FADH<sub>2</sub> reoksideres. Du skal ikke beskrive oppbygningen av individuelle komplekser. Bruk gjerne tegning.
21. (2) Forklar hvordan en frikopler øker flyten av elektroner gjennom elektrontransportkjeden.
22. (4) *Lipidmetabolismen er gjenstand for metabolsk regulering. Acetyl-CoA-karboksyklase og hormonsensitiv-lipase (HSL) har viktige funksjoner i denne sammenhengen.*
- a. Angi reaksjonene som katalyseres av henholdsvis acetyl-CoA-karboksyklase og av HSL (strukturformler er ikke nødvendig).
- b. Angi hvor i lipidmetabolismen disse reaksjonene inngår.
23. (4) *Etanolkatabolisme som følge av høyt alkoholinntak fører til dannelse av store mengder av (NADH + H<sup>+</sup>) i leveren:*



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

24. (2)
- a. Hvordan definerer vi en syre/base-buffer og hva kjennetegner en slik buffer?
- b. Oppgi reaksjonslikningen for CO<sub>2</sub>/karbonsyre/bikarbonatlikevekten som eksisterer i blodet vårt. Hvordan kan dette buffersystemet motvirke effekten av lav pH i blodet (f.eks. ved høye nivåer av ketonlegemer)?

### Oppgave H (15 vekttall)

25. (5) *Nedbrytning av proteiner i cellen foregår i proteasomer og lysosomer.*
- a. Beskriv proteasomets oppbygning og funksjon.
- b. Forklar hvordan et protein merkes for å brytes ned i proteasomet.
- c. Nevn tre intracellulære transportveier som bidrar til levering av molekyler til lysosomet.
26. (3) Hvilke funksjoner har molekylære chaperoner og hvilke mekanismer er involvert?
27. (4) Beskriv hvilke roller de tre ulike klassene av cytoskjelett-filamenter spiller under celledelingen.
28. (3) Flere steder i kroppen foregår det absorpsjon av stoffer gjennom aktiv transport.

- a. Hvilken type epitel finner vi i disse områdene?
- b. Angi minst tre typer cellekontakter vi kan finne i et slikt epitel, og beskriv kort hvordan disse er bygget opp.

### **Oppgave I (10 vekttall)**

29. (3) *Menneskeceller har mekanismer for å regulere sitt cellevolum under normale forhold.*

Nevn tre mekanismer i cellen som motvirker osmotisk svelling eller skrumping.

30. (3)

- a. Nevn de to hovedtypene synapser i nervesystemet.
- b. Hva er de viktigste kjennetegn til hver type synapse og hvordan blir signaler overført i hver av disse?

31. (4) *Tidlig i fosterutviklingen er gradienter av signalmolekyler viktige for regionalisering av organanlegg.*

- a. Forklar prinsippet bak gradientdannelse av små molekyler med utgangspunkt i et eksempel fra enlaget epitel. Bruk gjerne tegning.
- b. Hvordan kan denne mekanismen regionalisere et enlaget epitel?
- c. Angi navnet på et signalstoff som bidrar til regionalisering på tvers av nevraltørret og dannelsen av ulike celletyper og forklar mekanismen.

## Kontinuasjoneksamen, modul 1, blokk 2 – vår 2024

Torsdag 16. mai 2024 kl. 09:00-15:00

**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**

### SENSORVEILEDNING

#### Oppgave A (9 vekttall)

32. (3)

a.

A: mukøst. Disse endestykkene produserer slim som er nøytral ladde – da binder det til hverken hematoksylin eller eosin, og cytoplasma tar lite farge. I tillegg ser vi at cellekjernene er presset ut mot kanten av cellene (det er egentlig en artefakt forårsaket av at slim absorberer en del vann under forberedelse av snittet, ekspanderer, og presser mot kjernen).

B: serøst. Disse endestykkene produserer et sekret som består av ulike glykoproteiner. Cytoplasma farges både med hematoksylin fordi det er en god del ribosomer (assosiert med ruER), samt med eosin fordi glykoproteinene er positivt ladde og lagres i sekretkorn.

C: mukøst: PAS binder til karbohydrater. Slim er veldig karbohydratrikt og farges derfor sterkt med PAS. I tillegg, ser vi at cellekjernen er presset ut mot kanten av cellene.

D: serøst: glykoproteiner produsert i disse endestykkene binder litt PAS, men ikke like mye som slim vil binde. I tillegg vil det fortsatt være binding av hematoksylin til ruER i cellene her. Det kan også sees at cellekjernene er runde og midtstilt.

b. RBC ser røde ut i snitt som er farget med H+E fordi de binder sterkt til eosin. Siden eosin ikke er brukt til farging av dette snittet blir de ikke farget røde, og ser istedenfor grå/fargeløse ut.

33. (3)

a. F: enlaget flerradert (pseudolagdelt) epitelvev, med cilier

G: løst bindevev

H: glatt muskelvev

I: mukøst kjertelvev

J: bruskvev

K: perikondriet/bruskhinne

L: blodkar

M: utførselsgang

b. Luftrøret/trachea

34. (3)



- a. Cellen i bilde III er en plasmacelle og har som oppgave å produsere antistoff og skille det ut fortløpende. Ribosomene er assosiert med ruER, og proteiner produsert i ruER sendes til lysosomer, plasmamembranen eller blir skilt ut av cellen, slik som i dette tilfellet. Cellen i bilde IV er en aktiv B-celle hvis oppgave er å dele seg (fra et kimsenter. Dette trenger ikke å være med i svaret). Ribosomene her er frie i cytoplasma og proteiner produsert på frie ribosomer brukes i cellen (brukes i cytosol eller sendes til kjernen eller mitokondrier) som er i tråd med cellens funksjon.
- b. N: mitokondrie  
P: kondensert kromatin (heterokromatin)  
R: ekstendert kromatin (eukromatin)  
S: nukleolus/kjernelegeme

### Oppgave B (8 vekttall)

35. (3) Ved **asymmetrisk celledeling** vil DNA fordeles likt i de to dattercellene. Likevel vil dette kunne resultere i to ulike typer datterceller. Dette kan skyldes at ulike proteiner (for eksempel transkripsjonsfaktorer) eller andre komponenter skjev-fordeles ved celledelingen. Den ene dattercellen får da med seg et protein/faktor som den andre ikke får. Dermed kan ulike gener skrues av eller på i de to dattercellene og de blir til to ulike typer celler. Den andre måten som en celle kan gi opphav til to ulike datterceller, kalles en '**extrinsic**' modell, dvs skyldes ytre faktorer. Her vil begge dattercellene etter celledelingen ha likt DNA og også ha lik fordeling av proteiner og andre faktorer. Den ene dattercellen vil imidlertid kunne få tett kontakt med en ytre faktor (for eksempel en ligand på/fra en stroma-celle) som dermed kun påvirker den ene dattercellen. Resultatet er at gener skrues på eller av i den ene dattercellen og ikke i den andre. De to dattercellene er blitt ulike.
36. (3) De fleste virus som kan gi kreft hos mennesker er av typen DNA-virus. Denne typen av kreftvirus bærer med seg virale onkogener. I humant papillomavirus (HPV) kalles disse for E6 og E7. Etter at virusets DNA er kommet inn i vertscellen (her epitelceller i livmorhalsen), vil vertscellens maskineri transkribere og translatere disse genene til de virale proteinene E6 og E7. E6-proteinet vil hindre at p53 stabiliseres/øker i mengde etter DNA-skade i vertscellen. Dermed vil ikke genene som normalt transkriberes av p53 nå bli uttrykt. Blant annet vil ikke Bax transkriberes. Bax vil da ikke danne porer i ytre mitokondriemembran, og cytochrom c slipper ikke ut av mitokondriene. Dermed blir ikke caspasene aktivert, og cellen dør ikke ved apoptose. I en HPV-infisert epitelcelle i livmorhalsen, vil altså denne cellen overleve til tross for DNA-skaden, noe som vil kunne bidra til nye mutasjoner og dermed til utvikling av kreft.
37. (2) Pasienten skal få totalt 500 mg i 5 uker, det vil si 100 mg hver uke.  
Medikamentet har konsentrasjonen  $5\text{mM} = 5 \cdot 10^{-3} \text{ mol/L}$   
  
Dette tilsvarer  $5 \cdot 10^{-3} \text{ mol/L} \cdot 400 \text{ g/mol} = 2 \text{ g/L} = 2 \text{ mg/ml}$

Du bruker så formelen  $c = \frac{m}{v}$  (c = konsentrasjon, m = masse, v = volum)

$$2 \text{ mg/ml} = \frac{100 \text{ mg}}{X \text{ ml}} \quad X = 50 \text{ ml}$$

Riktig svar er altså at pasienten skal få 50 ml av medikamentet en gang pr uke i 5 uker.

### Oppgave C (5 vekttall)

38. (1) Det forventes at studentene nevner fire av de ulike typene av reseptorer som er listet opp nedenfor:

- G protein-bundet reseptor (GPCR)
- Reseptor tyrosin kinase (RTK)
- Reseptor guanylyl syklase
- Ligandstyrte ionekanaler (Gated Ion Channels eller Ligand-Gated Ion Channels)
- Adhesjonsreseptorer eller Adhesion reseptor (integrin)
- Kjernereseptor eller steroidhormonreseptorer

39. (2)

- a. Molekylær brytere er molekyl/protein som kan veksle mellom inaktiv og aktiv tilstand.
- b. Proteinkinaser katalyserer binding av en fosfatgruppe til et annet protein. Dette kalles fosforylering og kan forandre aktiviteten til målprotein.  
Proteinkinase overfører en fosfatgruppe fra et ATP-molekyl direkte til aminosyresidekjeden i serin, treonin eller tyrosin i målprotein (Det fosforylerte proteinet blir da ofte enten aktivt eller inaktivt).
- c. Proteinfosfataser. Disse proteiner er involvert i defosforylering, dvs. de fjerner fosfatgruppene på et protein.

40. (2) Det forventes at studentene nevner et av hormonene som er listet opp nedenfor:

- a. Forlapp: FSH, LH, TSH, ACTH, GH (veksthormon) MSH.  
Baklapp: Oksytosin, ADH/Vasopressin.
- b. Hypotalamus. (Eksempler her kan være: GnRH, TRH, CRH, GHRH, eller MSHRH. Dette er ikke påkrevd).

### Oppgave D (12 vekttall)

41. (5) Følgende tre mekanismer bør beskrives:

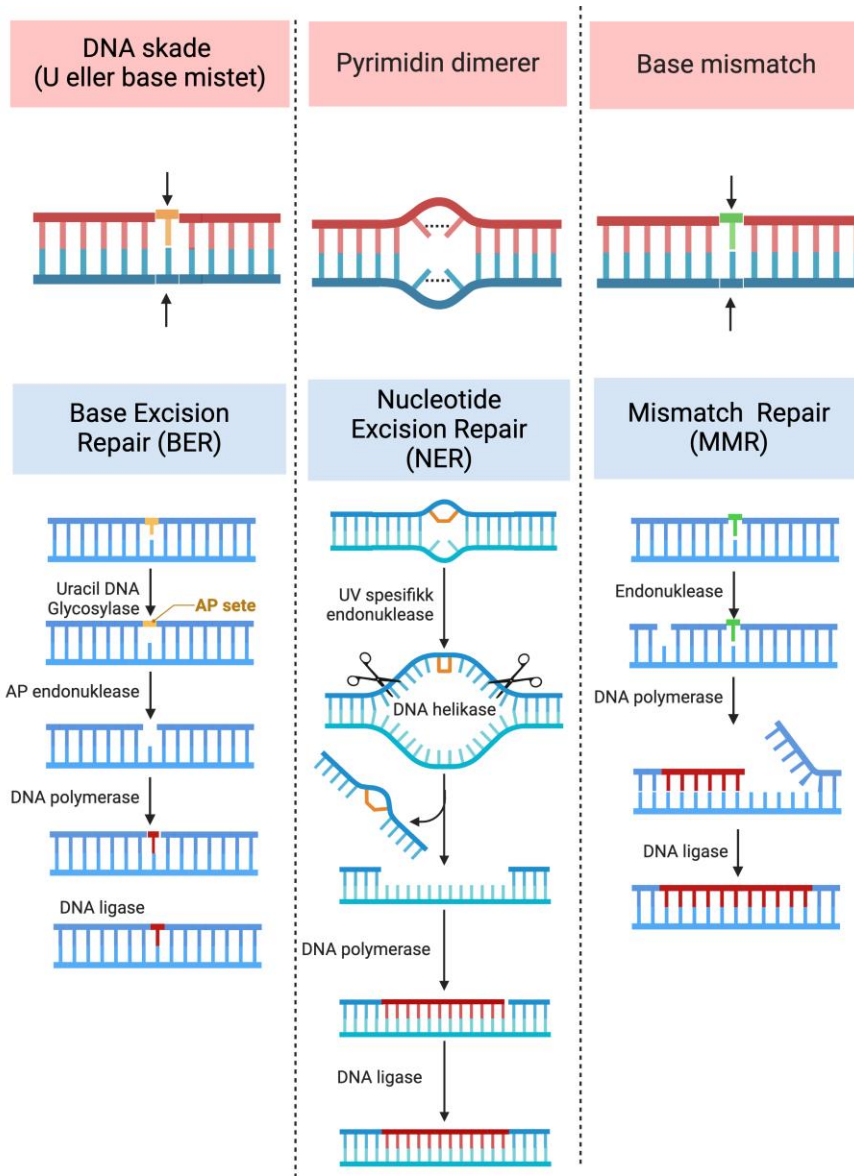
«Base excision repair»: En vanlig spontan endring av DNA innebærer blant annet deaminering av basen cytosin. Vi får dannet basen uracil. Uracil må fjernes fra DNA. Dette gjøres ved at en Uracil –glycosylase fjerner basen uracil fra DNA. Purinbaser kan også mistes spontant. Vi får et AP-sete (sete hvor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

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

«Mismatch repair»: Feil i DNA-replikasjonen som ikke er blitt rettet av korrekturlesingen (proofreading), må rettes ved hjelp av mismatch repair. I prokaryote celler gjenkjennes tråden som er feil ut fra redusert metylering av DNA. I eukaryote celler regner man med at gjenkjenningen skjer på grunnlag at det er "nicks" i den nysyntetiserte tråden. Feil nukleotid samt nærliggende nukleotider fjernes ved hjelp av endonukleaser/exonukleaser. DNA-polymerase setter inn de rette nukleotidene og DNA-ligasen ligerer DNA-tråden sammen.

Noen studenter vil også beskrive korrekturlesning 3'- til 5'-exonukleaseaktivitet til DNA-polymerasen.

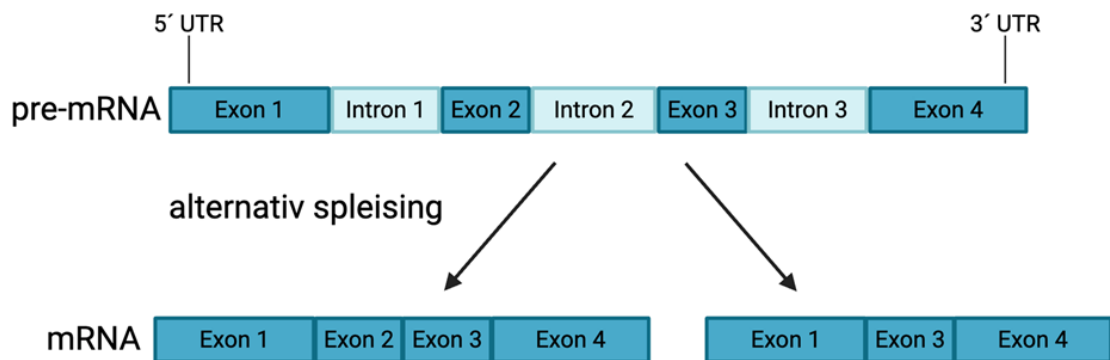




42. (3) De følgende aminosyrene blir kodet av den åpne leserammen:

Met-Ser-Lys-Phe-Leu-Leu

43. (2) Alternativ spleising er en prosess som forekommer i eukaryote celler hvor pre-mRNA (primærtranskriptet) fra et gen leder til forskjellige modne mRNA molekyler på grunn av bruk av forskjellige eksoner i spleiseprosessen. Hvis disse forskjellene i det modne mRNA omfatter den åpne leserammen, resulterer dette i forskjellig aminosyresekvens og dermed mulighet for endret funksjon av proteinet.

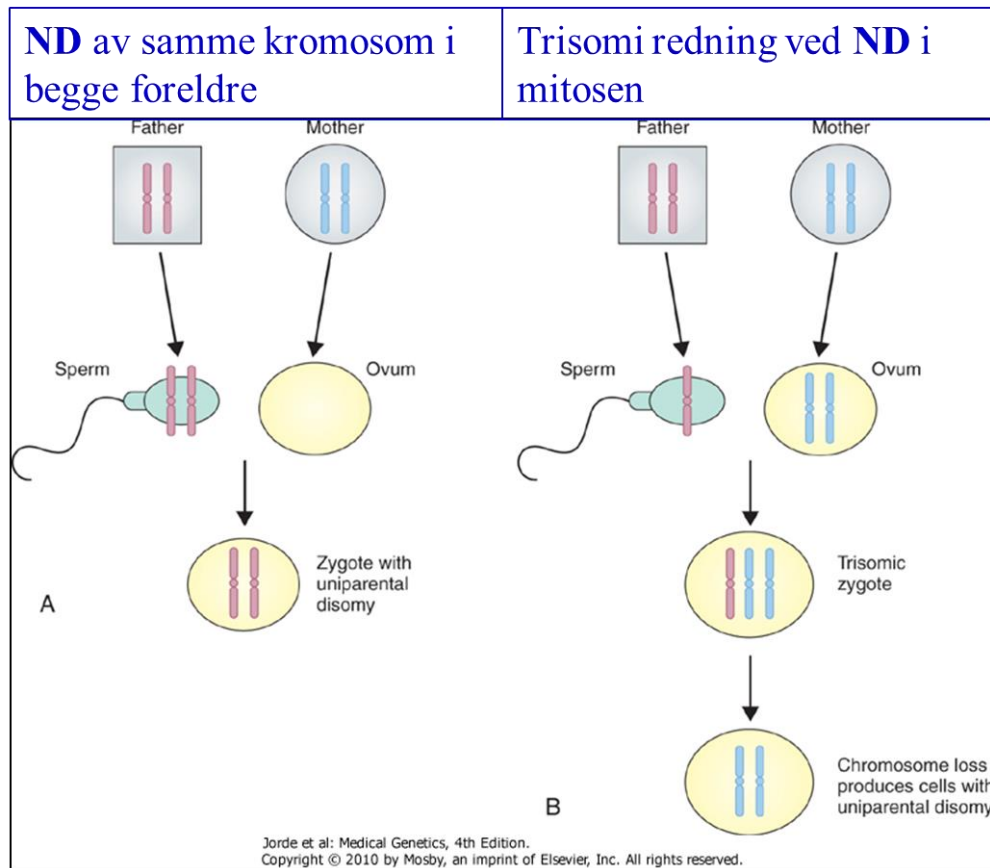


44. (2) Ribonukleotidreduktasen katalyserer dannelsen av deoksiribonukleotider. Substratene for ribonukleotidreduktase er ADP, GDP, CDP og UDP. Produktene er deoksiribonukleotidene dADP, dGDP, dCDP og dUDP. Denne reduksjonen skjer ved hjelp av koenzymet thioredoxin, og avspalting av vann. Den reduserte formen av thioredoxin gjendannes ved hjelp av enzymet thioredoxin reduktase. Det forventes at studentene kan overgangen fra NDP til dNDP. Det forlanges ikke at studentene skal gjøre rede for funksjonen av thioredoxin.

### Oppgave E (12 vekttall)

45. (4)
- e. Siden CF er en recessiv sykdom, har begge foreldrene med CF to sykdomsgivende CF-alleler. Derfor må både Per og Kari være bærere av et CF-allel. Risikoen for at deres barn arver et CF-allel fra både Per og Kari, og dermed får CF selv er 25% (eller  $\frac{1}{4}$ ).
- f. Sannsynligheten for at deres barn ikke får CF er  $\frac{3}{4}$ . Hver graviditet er uavhengige hendelser, så man kan bruke multiplikasjonsregelen og multiplisere sannsynligheten for ikke å få CF for hvert barn for å finne ut sannsynligheten for 3 barn som ikke får CF, altså  $\frac{3}{4} \cdot \frac{3}{4} \cdot \frac{3}{4} = \frac{27}{64}$  (eller 0,42)
- g. Siden datteren er frisk, men begge foreldrene er bærere, har hun  $\frac{2}{3}$  sjanse for å selv være bærer. Siden mannen ikke har kjent familiehistorie for CF, må hans risiko for bærerskap beregnes ved hjelp av Hardy-Weinberg likevekt. Siden CF-allelfrekvensen er 4%, betyr de at  $q=0,04$  og  $p=0,96$ . Bærerfrekvensen i populasjonen er dermed  $2pq=2 \cdot 0,96 \cdot 0,04=0,077$ . For å regne sannsynligheten for at barnet skal få CF må vi multiplisere:
- $P(\text{kvinnen er bærer}) \cdot P(\text{mannen er bærer}) \cdot P(\text{barnet arver CF-allel fra begge})=$
- $\frac{2}{3} \cdot 0,077 \cdot \frac{1}{4} = 0,013$ , eller 1,3%.
- h. Ved allelisk heterogenitet finnes det i populasjonen flere forskjellige alleler som gir samme fenotype. Dette ser vi for eksempel ved at en pasient med cystisk fibrose kan ha to forskjellige sykdomsgivende varianter i genet *CFTR*.
46. (5)

- c. Uniparental disomi kan oppstå på to måter, A) samtidig feil i meiosen hos mor og far, eller B) feil i den enes meiose etterfulgt av trisomi redning (begge bør beskrives for å få full uttelling):
- Ved samtidig feil segregering («non-disjunction», ND) av det samme kromosomet i mors og fars gametogenese vil det f. eks. kunne bli dannet en gamet hos far som bærer ett ekstra kromosom mens en gamet fra mor mangler et kromosom i det samme kromosomparet. En befruktning vil resultere i en zygote med riktig kromosomtall, men begge de to kopiene av det feilsegregerte kromosomet kommer fra den ene av foreldrene (fra far i eksempelet i figur A nedenfor).
  - Alternativt kan en zygote som har 47 kromosomer, som resultat av ND i meiosen hos en av foreldrene, miste det ekstra kromosomet ved ND i en tidlig mitotisk deling i fosterutviklingen (Figur B). Da kan uniparental disomi oppstå ved trisomi redning, avhengig av hvilke av de tre homologene som er igjen etter redningen.



- d. Uniparental disomi kan gi opphav til sykdom på to måter:
- En del kromosomer inneholder imprintede gener. Disse genene uttrykkes forskjellig avhengig om de er lokalisert på kromosomet som er arvet fra far eller det som er arvet fra mor. Hvordan både uniparental iso- eller heterodisomi kan gi opphav til sykdom vil studentene kanskje forklare ved hjelp av følgende eksempel, men det er prinsippet som viktig: en region av kromosom 15 inneholder et gen som kun er aktivt på det maternelle kromosomet, og den samme regionen inneholder gener som kun er aktive på det paternelle kromosomet. Uniparental disomi av kromosom 15 vil resultere i at noen av



disse genene ikke uttrykkes hos barnet, og barnet får enten Prader-Willi eller Angelman syndrom avhengig av om de to kopiene av kromosom 15 kommer fra h.h.v. mor eller far.

- Ved uniparental isodisomi har et barn arvet 2 identiske kromosomer fra en av foreldrene, som resultat feil segregering i meiose II. Dette vil kunne resultere i sykdom hvis et sykdomsallel for en recessiv sykdom er lokalisert på denne homologen.

47. (3)

c. Genregulering kan skje gjennom epigenetiske mekanismer ved modifikasjoner av DNA (DNA-metylering) eller histonmodifisering. (DNA-metylering påvirker genuttrykket enten ved å hindre binding av transkripsjonsfaktorer eller ved å rekruttere metyl-CpG bindende proteiner og co-repressorer). Modifikasjoner av histonhalene påvirker hvor tettpakket DNAet er.

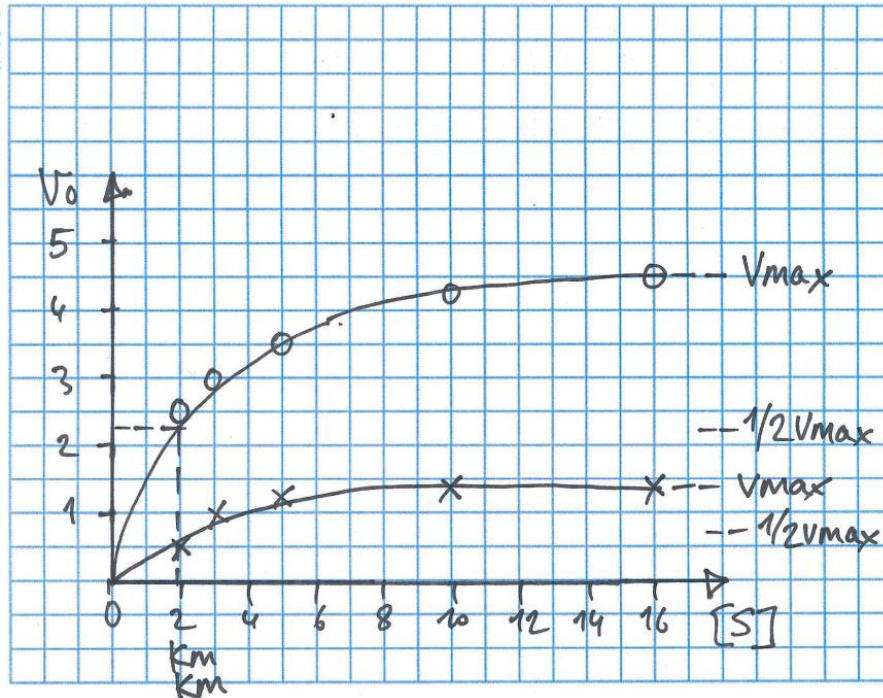
d.

- i) Epigenomet er ulikt i hver celletype i kroppen slik at genene som koder for proteinene cellen trenger til å utføre sine funksjoner er tilgjengelige for transkripsjon. Histonmodifiseringer og DNA-metylering bidrar til reguleringen av disse genene.
- ii) I tillegg er det variasjoner mellom individer i epigenomene innen samme celletype. Dette kan forklares ved tilstedeværelse av ulike alleler i polymorfe posisjoner (hvor f.eks en C i en regulatorisk CpG øy endres til en annen base).
- iii) Epigenomene kan også endre seg over tid som følge av miljøpåvirkning individet utsettes for. Miljøfaktorer som røyking påvirker DNA-metylering og epigenomene våre. Eneggede tvillinger vil være epigenetisk like ved fødselen, men vil i løpet av livet bli gradvis mer epigenetisk ulike selv om deres genomer i utgangspunktet er identiske.

## Oppgave F (7 vekttall)

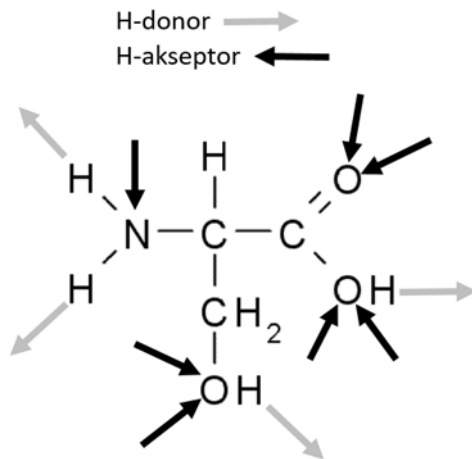
48. (4)

- a. Michaelis-Menten-diagrammet består av substratkonsentrasjonen på  $x$ -aksen og hastigheten på  $y$ -aksen.  $V_{\max}$  er den maksimale stabile hastigheten som ikke endres når substratkonsentrasjonen øker ytterligere. Konsentrasjonen av substrat som gir  $\frac{1}{2} V_{\max}$  er lik  $K_m$ .



- b.  $K_m$  er  $2 \mu\text{M}$  ( $\pm 1$ ) med og uten inhibitor.  $V_{\max}$  er  $4.5 \text{ pM/min}$  ( $\pm 0.5$ ) uten inhibitor og  $1.5 \text{ pM/min}$  ( $\pm 0.3$ ) med inhibitor.
- c. Inhibitoren påvirker  $V_{\max}$ , men ikke  $K_m$ , så det er en ikke-konkurrerende inhibitor.
49. (3) Serin kan danne hydrogenbindinger med vannmolekyler eller andre serinmolekyler.
- I serin har hvert oksygenatom (O) to sett med uparede elektroner som kan fungere som akseptor for to H-bindinger.  $3 \times \text{O-atomer} = 6 \text{ H-bindinger}$  som akseptor.
  - Hydroksylgruppene (-OH) kan fungere som donor av ett hydrogenatom til H-binding, slik at  $2 \times \text{-OH-grupper} = 2 \text{ H-bindinger}$  som donor.
  - Hvert nitrogenatom (N) har ett sett uparede elektroner som kan fungere som akseptor for én H-binding.  $1 \times \text{N-atom} = 1 \text{ H-binding}$  som akseptor.
  - Amingruppen (-NH<sub>2</sub>) kan fungere som donor for 2 hydrogenatomer i H-bindinger.  $1 \times \text{-NH}_2\text{-gruppe} = 2 \text{ H-bindinger}$  som donor.
- Totalt** = 11 H-bindinger, hvorav 7 som H-bindingsakseptor og 4 som H-bindingsdonor.

### H-bindinger av serin i ikke-ionisert tilstand



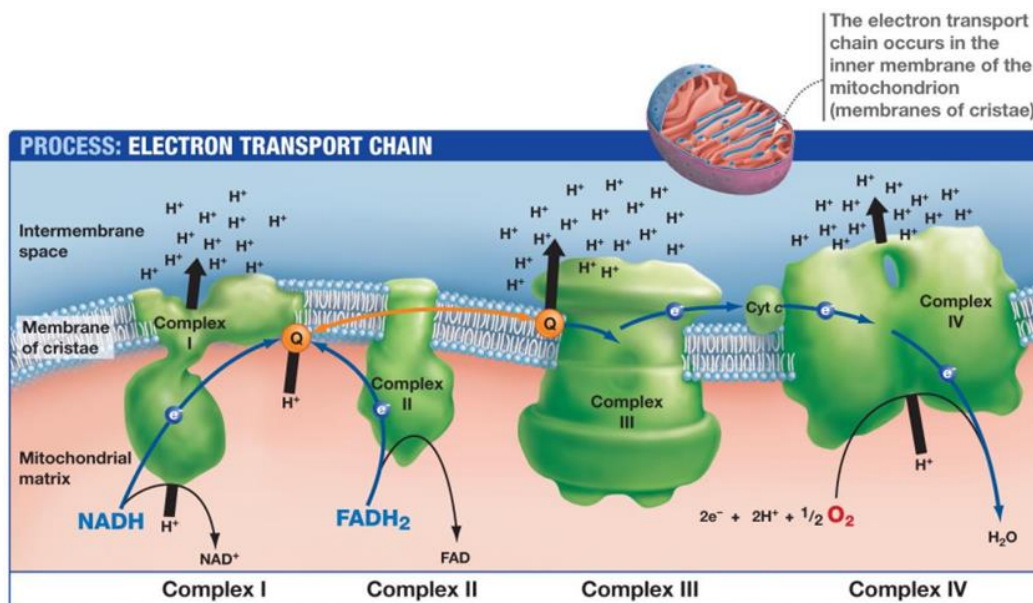
### Oppgave G (22 vekttall)

50. (5)

- Indirekte.** I nerveceller foregår det ikke  $\beta$ -oksidasjon av fettsyrer, og fettsyrer i blodbanen er følgelig ikke direkte energisubstrater for sentralnervesystemet. Indirekte kan fettsyrer i blodbanen være kilde for ketonlegemer i leveren under langvarig sult, og dermed være energisubstrater for sentralnervesystemet (se svaret til e).
  - Indirekte.** Skjelettmuskelglykogen gir ikke opphav til blodglukose fordi skjelettmuskel mangler glukose-6-fosfatase. Følgelig kan glukose lagret i skjelettmuskelglykogen ikke direkte anvendes av sentralnervesystemet. Dersom glukose-alanin (Cahill) eller glukose-laktat (Cori) syklus trekkes inn blir dette mulig, men er nå indirekte fordi dette også impliserer glukoneogenesen i lever/nyrebark.
  - Direkte.** Leverglykogen gir via glykogenolysen opphav til blodglukose og blir derfor til energisubstrat for sentralnervesystemet. Dersom svaret er indirekte og glykogenolysen er telt med, bør det godkjennes.
  - Indirekte.** Fettvevets triacylglyserol gir opphav til fettsyrer og glyserol i blodbanen via lipolysen. Fettsyrene er ikke direkte energisubstrater for sentralnervesystemet pga. manglende  $\beta$ -oksidasjon i sentralnervesystemet (se svaret til a). Glyserol kan gi opphav til blodglukose via glukoneogenesen og indirekte bli energisubstrat for sentralnervesystemet.
  - Direkte.** Sentralnervesystemet kan anvende ketonlegemer som energisubstrater ved langvarig sult. Akselerert  $\beta$ -oksidasjon i lever (og nyrebark) gir meget aktiv ketogenese og høye blodkonsentrasjoner av ketonlegemer. Under disse betingelsene kan sentralnervesystemet dekke opp til 80% av sitt energibehov ved å forbrenne ketonlegemer.
51. (5) Mitokondrieindremembranen er impermeabel mot de fleste små molekyler og ioner, inkludert  $H^+$ . Elektroner fra  $NADH + H^+$  blir overført til prostetiske grupper i kompleks I. Den overføringen finner sted på mitokondriematriks sin side og følges av transport av protoner gjennom kompleks I fra



mitokondriematriks til intermembran rommet. Hvis elektronene kommer fra FADH<sub>2</sub>, er det prostetiske grupper i kompleks II som tar imot elektronene, uten transport av protoner over mitokondrieindremembranen. Elektroner fra både kompleks I eller II blir etter det overført til koenzym Q (ubiquinon), som videresender de til kompleks III. Koenzym Q er et lipidløslig organisk molekyl som diffunderer innen indre mitokondriemembran. Koenzym Q tar imot to elektroner fra kompleks I eller II, men gir bare fra seg ett elektron av gangen til kompleks III. Dette er mulig fordi koenzym Q danner et stabilt fritt radikal (semiquinon) etter å ha gitt fra seg ett av de to elektronene fra kompleks I eller II. Gjennomreise av elektronene i kompleks III følges av transport av protoner overmitokondrieindremembranen. Elektroner fra kompleks III blir tatt imot av cytokrom C, som videresender de til kompleks IV. Gjennomreise av elektronene i kompleks IV følges av transport av protoner gjennom kompleks IV fra mitokondriematriks til intermembran rommet. Oksygen blir finalakseptor for elektronene i en redoks reaksjon som fører til dannelselse av vann.

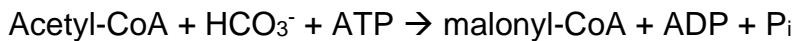


Koenzym Q er et lipidløslig organisk molekyl som diffunderer innen indre mitokondriemembran. Koenzym Q tar imot to elektroner fra kompleks I eller II, men gir bare fra seg ett elektron av gangen til kompleks III. Dette er mulig fordi koenzym Q danner et stabilt fritt radikal (semiquinon) etter å ha gitt fra seg ett av de to elektronene fra kompleks I eller II.

52. (2) Frikopleren fungerer ved å frakte H<sup>+</sup> over den indre mitokondrielle membranen og dermed å forbruke protongradienten. Elektronpumpene i kompleks 1,3 og 4 vil prøve å opprettholde protongradienten ved å pumpe flere protoner fra matriks over den indre mitokondrielle membranen. Slik pumping krever akselerert flyt av elektroner gjennom elektrontransportkjeden. Følgelig vil en frikopler gi en dramatisk økning i flyten gjennom elektrontransportkjeden og dermed også i forbruket av O<sub>2</sub>.

53. (4)

a. Acetyl-CoA-karboksylyase:



Hormonsensitiv-lipase (HSL):

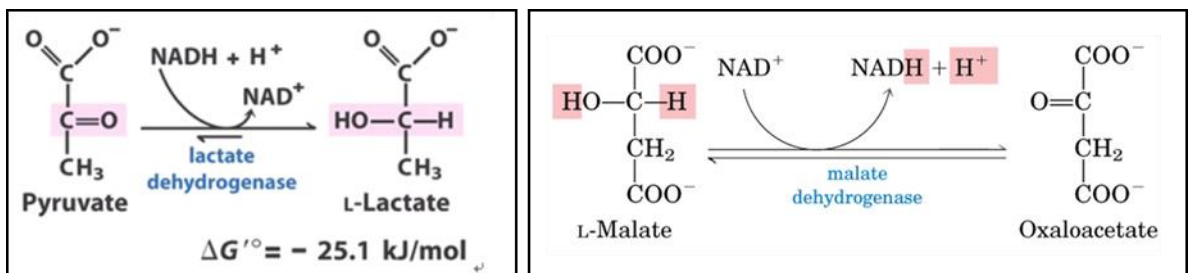


Dersom studenten nevner reaksjon fra triacylglycerol til diacylglycerol er dette også godkjent siden HSL-aktivitet har blitt påvist på både TAGs og DAGs.

- b. Acetyl-CoA-karboksylyase katalyserer den hastighetsbegrensende reaksjonen i *de novo* fettsyresyntese som finner sted i forskjellige vevstyper (hovedsakelig leveren, men også fettvev, nervesystemet, melkekjertler, ...), 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 adrenalin/glukagon ved hjelp av protein kinase A (PKA).

54. (4) Høy konsentrasjon av (NADH + H<sup>+</sup>) vil da fremme laktatdehydrogenase- og malatdehydrogenase-reaksjoner mot forbruk av henholdsvis pyruvat og oksaloacetat i leveren:

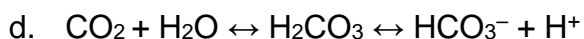


Senkning i konsentrasjonen av pyruvat og oksaloacetat vil motvirke leverens evne til å danne nye molekyler av glukose i en faste-situasjon (etter at glykogenlagrene har blitt brukt opp), da disse to molekyler er forløpere til glukoneogenese. Resultatet blir hypoglykemi (og laktoacidose).

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

55. (2)

- c. En syre/base-buffer er en vandig løsning som består av en svak syre og den korresponderende svake base eller vise versa i et relativt likt stoffmengdeforhold. pH av løsningen endres lite når moderate mengder av en syre eller en base tilsettes.



Ved lav pH/høy [H<sup>+</sup>] i blodet (f.eks. ved metabolsk acidose) vil kroppen kunne kvitte seg med denne syren, altså H<sup>+</sup>-ioner ved å øke pustefrekvensen. Dette vil

drive ut CO<sub>2</sub>, noe som betyr at likevekten blir forskjøvet mot venstre, [H<sup>+</sup>] reduseres og pH vil nærme seg det fysiologiske nivået i blod (pH=7,40).

### Oppgave H (15 vektall)

56. (5)

- a. Proteasomet er et stort proteinkompleks som finnes i cytosol og i kjernen og fungerer som en ATP-avhengig protease. Under normale forhold vil proteasomet stå for nedbrytningen av hovedparten av intracellulære proteiner, særlig kortlevde proteiner. Proteasomet består av et sentralt sylinderekompleks (20S) samt to endekomplekser (19S). 19S gjenkjenner proteinet som skal brytes ned (substratet). Dette krever at substratet er kovalent bundet til kjeder av proteinet ubiquitin og 19S er vist å ha flere bindingsteder for ubiquitin. 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.  $\beta$ -subenhetene i 20S har forskjellig proteaseaktivitet og kløyver derfor polypeptidkjeden etter ulike aminosyrer, noe som resulterer i peptider med ulik lengde og aminosyresekvens.
- b. Protein 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 konjugeres til en annen ubiquitin slik at det dannes poly-ubiquitinkjeder som er et signal for proteasomal nedbrytning.
- c. Tre av de følgende intracellulære transportveier bidrar til levering av molekyler til lysosomet: i) endocytose (ekstracellulært materiale og reseptorer i plasmamembran), ii) autofagi (cytoplasmisk materiale, f. eks. mitokondrier og aggregerte proteiner), iii) fagocytose (f.eks. bakterie som tas opp og blir brutt ned i cellen), og iv) transport fra trans-Golgi nettverket (TGN) (f.eks lysosomale enzymer).

57. (3) De to hovedtypene av aktivitet til molekylære chaperoner er såkalt «holdase-aktivitet» og «foldase-aktivitet»:

«Holdase-aktivitet» stabiliserer proteiner og forebygger aggregater.

Chaperonene fester seg da til ufoldede eller delvis foldede polypeptide, ofte til hydrofobe sidegrupper. Denne bindingen er ofte uavhengig av ATP-hydrolyse og fungerer ved å holde substratprotein i en tilstand som er kompatibel med folding, men forhindrer det i å danne feilfoldede aggregater.

«Foldase-aktivitet» innebærer at chaperoner kan løsne på feilfoldede konformasjoner og assistere refolding av proteiner til deres korrekte tredimensjonale strukturer. Chaperoner som utfører denne funksjonen, bruker ATP-hydrolyse til å indusere konformasjonsendringer i det proteinet det assisterer.

Dessuten vil enkelte chaperoner bistå i transporten av proteiner gjennom membraner inn i organeller, slik som inn i mitokondrier, og noen er involvert i kvalitetskontroll som identifiserer feilfoldede eller skadede proteiner og retter dem enten mot refolding eller degradering.

58. (4) Tre ulike cytoskjelett-filamenters rolle under celledeling:

- **Aktin-filamenter** er involvert i både avrundning av cellene som skjer i profase, og i cytokinese som skjer i telofase

- **Intermediære filamenter** i cellekjernen (laminer) formidler nedbrytning (i prometafase) og gjenoppbygning (i telofase) av kjernehylsteret. Det formidles via henholdsvis fosforylering og defosforylering av laminer.
- **Mikrotubuli** er grunnlaget for selve delingsspindelen. Det dannes tre ulike typer mikrotubuli (astral, overlapps/interpolar og kinetochore) som genererer skyve- og trekkkrefter på kromosomene og sentrosomene, noe som fører til migrasjon av sentrosomer og tilhørende kromosomer til motsatte poler av den delende cellen.

59. (3)

- a. I epitelbarrierer der det foregår aktiv transport finner vi oftest enlaget sylinderepitel. Eksempler er tynntarm, tykktarm, nyrenes tubuli, galleblære etc. Enlaget plateepitel er ikke egnet til aktiv absorpsjon, og finnes der det foregår passiv diffusjon (lungenes alveoler, endotel i blodårer).
- b. For å kunne opprettholde en konsentrasjonsgradient mellom et lumen og vevet må det være tett mellom cellene. Cellespalten lukkes apikalt av okkludenskontakter (også kalt tight junctions) som danner et belte rundt hele cellen (zonula occludens). Adhesjonsmolekylene i tight junctions er occludin og claudiner. Okkludenskontaktene gir liten mekanisk strekkstyrke, da de ikke er forbundet med cytoskjelettet. Tett under zonula occludens finner vi et belte av adherenskontakter, zonula adherens. Cadheriner danner her homofile interaksjoner med nabocellen, og er indirekte forankret i aktinskjelettet som er forsterket i dette området. Dette gir betydelig strekkstyrke og hindrer at okkludenskontaktene ødelegges. I tillegg er epitelcellene bundet til hverandre med punktvisse kontakter, desmosomer, der cadheriner er indirekte forankret i intermediære filamenter (keratinfilamenter). Cellene er også bundet til basalmembranen med hemidesmosomer der integriner fester seg til ulike proteiner i basalmembranen og er forankret indirekte til intermediære filamenter intracellulært.

### Oppgave I (10 vekttall)

60. (3) Studentene forventes å nevne tre av eksemplene nedenfor. Svarene trenger ikke være så omfattende, men det bør komme fram at vann følger den osmotiske gradienten som dannes av ioner eller organiske osmolytter.
- **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasen** pumper hele tiden 3 Na<sup>+</sup>-ioner ut og 2 K<sup>+</sup>-ioner inn. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasen er viktig for å **hindre celledvelling**.
  - Oppregulering/nedregulering av **vannkanaler**.
  - Aktivisering av **ionetransport** enten ut av cellen eller inn i cellen for å gi henholdsvis redusert eller økt cellevolum. (Det kan være studentene gir eksempler på typer av ionetransportører her. Dette er ikke nødvendig for poeng).
  - Åpning av **ionekanaler**.
  - **Organiske osmolytter** (f.eks. nøytrale **aminozyrer**) kan akkumuleres for å hindre celledvelling.



61. (3) Det finnes to generelle klasser av synapser: elektriske synapser og kjemiske synapser. Disse to klassene av synapser kan skilles basert på strukturene og mekanismene de bruker for å overføre signaler.

Kjemiske synapser inneholder vesikler med neurotransmitter som slippes ut i den synaptiske spalten via eksocytose. Neurotransmittermolekyler binder til postsynaptiske reseptorer. Elektriske signaler blir konvertert til kjemiske og så tilbake til elektriske signaler ved den postsynaptiske membranen. Kjemiske synapser kan forsterke signalet.

I elektriske synapser, er prosesser i presynaptiske og postsynaptiske nevroner koblet sammen via «gap junctions» sammensatt av konneksoner som danner porer i plasmamembraner. Signalovertøringen bruker ikke neurotransmitter, men porene slipper ioner direkte fra den pre- til den post-synaptiske membranen. Signalet kan ikke forsterkes.

62. (4)

- d. En konsentrasjonsgradient dannes ved en lokalisert produksjon av et morfogen som diffunderer kort avstand fra sin kilde.

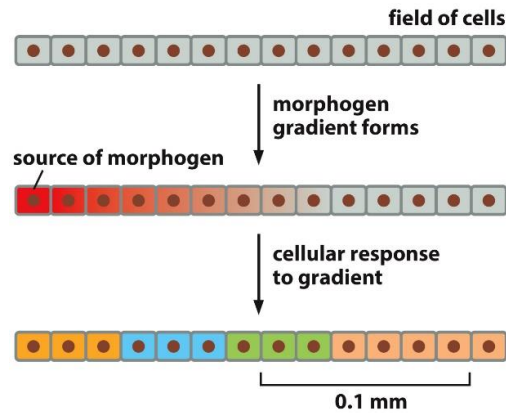


Figure 21-8 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

- e. Forskjellige konsentrasjoner av morfogenet vil induisere forskjellige genuttrykksmønstre og en bestemt celledifferensieringsvei i målceller.
- f. Sonic hedgehog (Shh) blir utskilt fra notochord og gulvplatene. Shh diffunderer fra den ventrale siden imot den dorsale siden av nevrallrøret. Shh er et morfogen, slik at ulike konsentrasjoner av Shh induiserer ulike progenitorceller i ulike områder av nevrallrøret mot en bestemt differensieringsvei. Det dannes områder (regionalisering) i dorso-ventralaksen hvor ulike nevrontyper produseres. Eksempel: Høy konsentrasjon av Shh induiserer et ventralområde i nevrallrøret som inneholder progenitorceller som gir opphav til ventrale spinale nevroner (f.eks. motonevroner).

