

Ordinær eksamen, modul 1, blokk 2 – vår 2024

Fredag 11. april 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 (10 vekttall)

1. (3) *Bildene i vedlegg 1 viser to snitt fra benvev farget med Schmorls metode.*
 - a. Hvilken type benvev vises i henholdsvis bilde A og bilde B?
 - b. Forklar hvordan osteocytene får næring i de to typene benvev.
 - c. Forklar kort hvordan remodellering av ben skjer i vevet vist i bilde A.
2. (3) *Vedlegg 2, bilde A viser et utsnitt fra medulla spinalis farget med tionin.*
 - a. Hva er forskjellen mellom vevet i områdene a og b, og hvilke celler/nevrologiske strukturer finner vi i de to områdene?
Bilde B viser et forstørret utsnitt fra område b.
 - b. Hvilke cellulære strukturer peker pilene c, d, og e på?
 - c. Forklar hva utseendet til disse strukturene forteller om cellens aktivitet.
3. (4) *Vedlegg 3 viser et elektronmikroskopisk bilde fra en viss vevstype.*
 - a. Hvilken vevstype er dette?
 - b. Hva heter den strukturelle enheten som ligger mellom linjene pilene A peker på, og hva er de to hovedproteinkomponentene i slike enheter?
 - c. Hvilke organeller er angitt med pil B og hvilke små mørke strukturer er angitt med pil C. Hvorfor er disse viktige for vevets funksjon?

Oppgave B (6 vekttall)

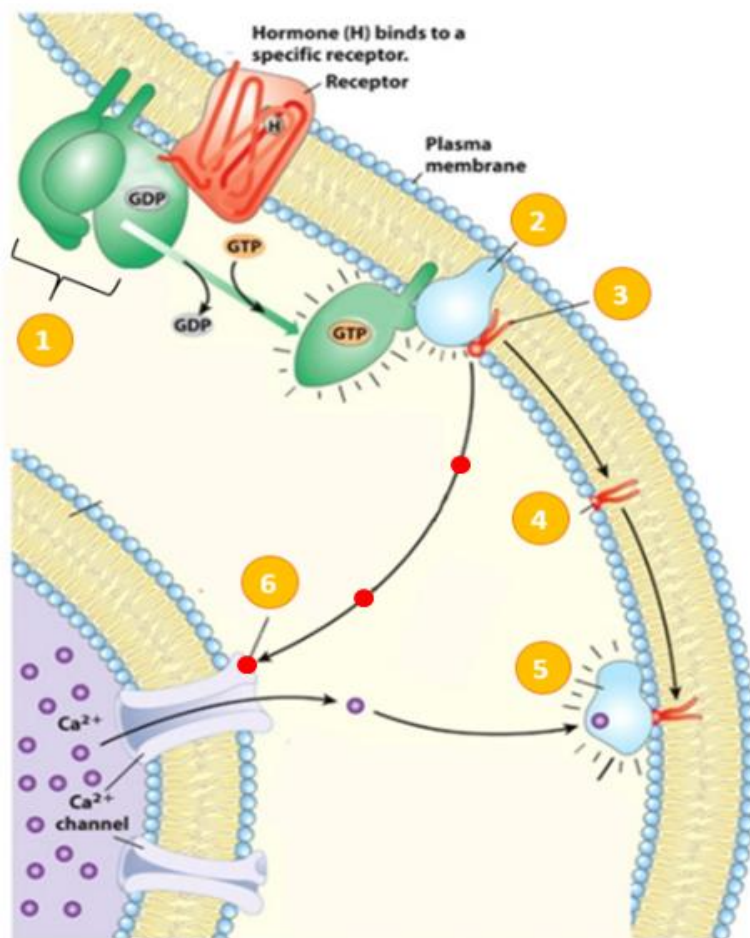
4. (4).
 - a. Definer og forklar begrepet 'proto-onkogen'.
 - b. Nevn to proto-onkogener i cellyklusmaskineriet, og forklar hvordan mutasjoner i disse kan resultere i kreft.
5. (2)
 - a. Kan hyperplasi skyldes endringer i apoptose? Begrunn svaret.
 - b. Kan hypertrofi skyldes økt antall celler i et vev? Begrunn svaret.

Oppgave C (6 vekttall)

6. (2) *Cellesignalerer regulerer mange biologiske prosesser som blant annet metabolisme, genekspressjon, proliferasjon og cellevekst.*

Angi hvilke(t) molekyl eller reguleringsmekanisme som kan stoppe et signal i en celle. Beregning av poeng: +0,4 poeng for riktig svar, -0,4 poeng for galt svar og 0 poeng for blankt svar. Laveste poengsum som blir gitt på oppgaven er 0.

- En kinase (Ja / Nei)
 - En fosfatase (Ja / Nei)
 - En ligand som blir fjernet fra reseptoren (Ja / Nei)
 - En dekarboksylase (Ja / Nei)
 - En fosfodiesterase (Ja / Nei)
7. (2) Figuren nedenfor viser en type celledatering. Gi navn på komponentene som vises fra 1 til 6.



8. (2) Angi hvilke av hormonene nevnt nedenfor som kan inngå i positive tilbakekoblingsløyper. Beregning av poeng: +0,25 poeng for riktig svar, -0,25 poeng for galt svar og 0 poeng for blankt svar. Laveste poengsum som blir gitt på oppgaven er 0.
- Veksthormon JA/NEI
 - TSH JA/NEI
 - Testosteron JA/NEI

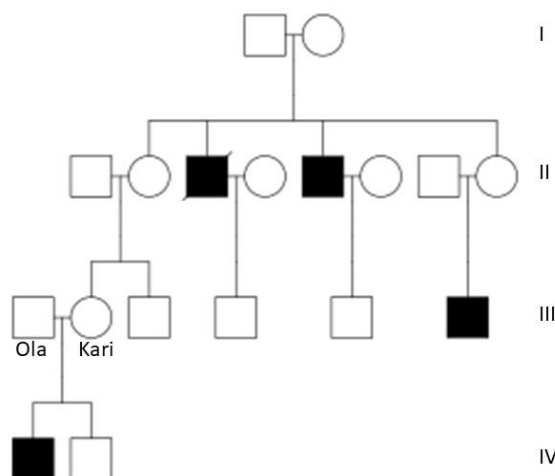
- | | |
|--------------|--------|
| d. Østrogen | JA/NEI |
| e. Insulin | JA/NEI |
| f. ADH | JA/NEI |
| g. Oksytosin | JA/NEI |
| h. Glukagon | JA/NEI |

Oppgave D (14 vekttall)

9. (4) Gjør punktvis rede for DNA-replikasjon i eukaryote celler.
10. (3) *Et proteinkodende gen inneholder fire eksoner. Primærtranskriptet er på 80 000 baser. Størrelsen på det ferdig prosesserte/bearbejdede mRNA er 2600 baser (capping og poly-A-hale ikke inkludert). Dette mRNAet gir opphav til et protein som består av 500 aminosyrer. Startkodon for translasjonen er basene 200-202.*
- Tegn en mulig struktur for dette genet.
 - Hvilken prosess kan forklare at det mRNA som benyttes i translasjonen er mye kortere enn primærtranskriptet?
 - I det angitte eksemplet, hvor mange baser utgjør den 5'-ikke-translaterte regionen, den 3'-ikke-translaterte regionen og den åpne leserammen?
11. (3) Gjør rede for aktivering og kobling av aminosyrer til deres respektive tRNA-molekyler.
12. (4)
- Beskriv prinsippene ved PCR («polymerase chain reaction»). Bruk gjerne tegning.
 - Nevn to områder innen medisinsk diagnostikk hvor PCR benyttes.

Oppgave E (12 vekttall)

13. (4) *Ola og Kari har to sønner (se slektstreet nedenfor). En av disse har en blødersykdom som gjør at selv mindre skader kan være livstruende. To av onklene og en fetter til Kari har samme blødersykdom.*



- Basert på slektstreet til familien, hva er den mest sannsynlige arvegangen for blødersykdommen i denne familien? Begrunn svaret

- b. Ola og Kari ønsker å få et barn til. Hva er sannsynligheten for at et nytt barn vil få blødersykdom?
14. (6) *Lise er 2 år, er tydelig forsinket i utvikling og har store plager med epilepsi. Du tar blodprøver av Lise og hennes foreldre og rekvirerer gentesting med massiv parallell sekvensering («high throughput sequencing»).*
- Redegjør kort for prinsippene for massiv parallell sekvensering.
 - Redegjør kort for prinsippene for hvordan data fra massiv parallell sekvensering kan analyseres for å finne mutasjoner i Lises proteinkodende gener.
- Du finner at Lise har en mutasjon i genet GRIN2B som tidligere har blitt vist å gi psykisk utviklingshemming. Siden GRIN2B-mutasjonen ikke ble funnet i Lises biologiske foreldre, konkluderer du med at dette er en de novo mutasjon og at det er svært liten sannsynlighet for at deres neste barn vil få samme sykdom. To år senere får Lises foreldre likevel en sønn med den samme mutasjonen som Lise.*
- c. Hva er den mest sannsynlige forklaringen på at begge søsknene har samme mutasjon, når denne mutasjonen ikke ble påvist hos foreldrene?
15. (2) *Karyotypen 45, XY, rob(15;21)(q10;q10) ble påvist hos en frisk person. Dette kromosomavviket gir økt sannsynlighet for dannelse av kjønnsceller med ubalansert kromosominnhold.*
- Forklar kort hvilke egenskaper ved meiosen som forklarer denne økte sannsynligheten.

Oppgave F (6 vekttall)

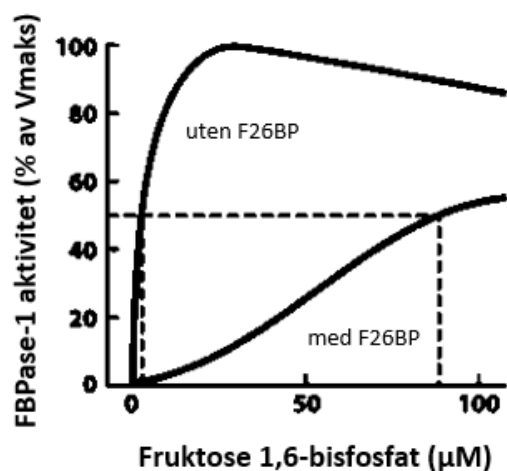
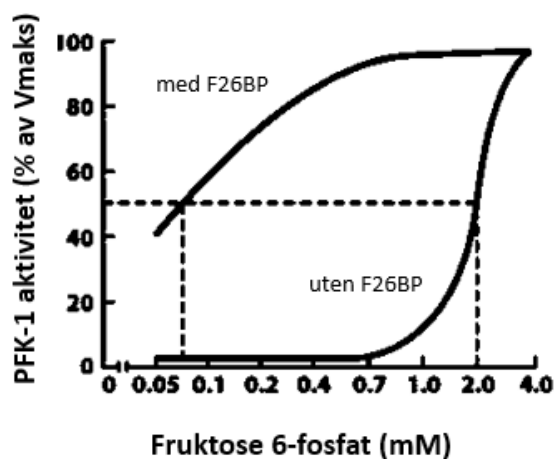
16. (6) *Tabellen nedenfor viser kinetiske data for en reaksjon katalysert av et enzym som følger vanlig Michaelis-Menten-kinetikk.*

Substrat [S] (μM)	Hastighet [V_0] ($\mu\text{M}/\text{min}$)	Hastighet [V_0] ($\mu\text{M}/\text{min}$) I nærvær av en hemmer (0.1 μM)
1	100	11
2	156	18
4	222	27
8	323	40

- Bruk dataene fra tabellen ovenfor til å bestemme K_m og V_{\max} ved hjelp av et Lineweaver-Burk-diagram, og forklar hvilken type hemmer som er til stede. Begrunn svaret og legg ved diagrammet.
- Hva er den største forskjellen mellom et vanlig Michaelis-Menten-enzym og et allosterisk enzym? Tegn grafene som viser enzymhastighet som funksjon av substratkonsentrasjon, og beskriv og forklar forskjellene i kinetikken til disse to enzymene.

Oppgave G (14 vekttall)

17. (4) Under visse biokjemiske reaksjoner blir cellens NAD^+ molekyler redusert til $NADH$.
- Hvorfor er reoksidering av $NADH$ til NAD^+ nødvendig for at cellen skal kunne fungere normalt?
 - Nevn to forskjellige reaksjoner eller metabolske veier som brukes til reoksidering av $NADH$.
 - Under hvilke betingelser brukes disse to veiene til reoksidering av $NADH$?
18. (3) Individuer som har et defekt allel for glukose-6-fosfatdehydrogenase har som oftest en merkbart defekt bare i erytrocyttene, mens leverfunksjonen deres vanligvis ikke er affisert.
- Angi om hvert av de følgende utsagn gir en korrekt forklaring på denne vevsforskjellen, og begrunn svarene dine.
- Erytrocytter er helt avhengige av pentosefosfatshunten for å danne ATP siden de ikke har mitokondrier.
 - Erytrocytter er helt avhengige av pentosefosfatshunten for å danne $NADPH$. Leverceller derimot kan bruke alternative metabolske veier for å danne $NADPH$.
 - Den høye glukose-6-fosfataseaktiviteten i erytrocyttene gir en merkbart reduksjon i konsentrasjonen av glukose-6-fosfat som er skadelig for cellen.
19. (3) Forklar kort hvordan metabolismen i lever medvirker til å stabilisere blodglukosekonsentrasjonen:
- noen timer etter et måltid
 - ved faste lengre enn 12 timer
20. (4) Konsentrasjonen av fruktose-6-fosfat (F6P) er hovedsakelig regulert av aktivitetene til enzymene fosfofruktokinase-1 (PFK-1) og fruktose-1,6-bisfosfatase (FBPase-1). Effekten til molekylet fruktose-2,6-bisfosfat (F26BP) på aktivitetene til PFK-1 og FBPase-1 er vist med plott, der variasjoner i enzymaktivitet måles ved økende substratkonsentrasjon:



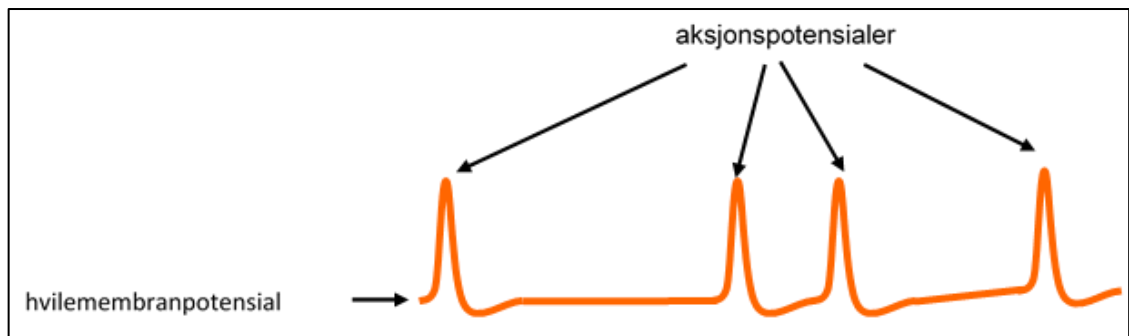
- a. Hvilke reaksjoner er katalysert henholdsvis av PFK-1 og FBPase-1?
- b. Ved hvilke substratkonsentrasjoner viser PFK-1 halvparten av maksimal reaksjonshastighet, i fravær og nærvær av F26BP?
- c. Ved hvilke substratkonsentrasjoner viser FBPase-1 halvparten av maksimal reaksjonshastighet, i fravær og nærvær av F26BP?
- d. Hvordan påvirker fruktose-2,6-bisfosfat-aktivitetene til PFK-1 og FBPase-1, og dermed glukosemetabolismen?

Oppgave H (17 vekttall)

21. (2) Konsentrasjonen til et gitt protein i blodet er 100 ng/ml. Hva er molariteten til dette proteinet når molekylvekten er 100 kDa (100 000 g/mol)?
22. (4) *Proteintransport til forskjellige organeller involverer mekanismer som sikrer at proteiner når sine spesifikke destinasjoner inne i cellen.*
Beskriv kort mekanismene for sortering og transport av proteiner
 - a. fra cytosol til kjernen,
 - b. fra cytosol til endoplasmatisk retikulum og
 - c. fra endoplasmatisk retikulum til Golgiapparatet.
23. (4) *Proteiner kan sendes til to forskjellige destinasjoner i cellen for nedbrytning.*
 - a. Hva er disse destinasjonene?
 - b. Hva er mekanismene for nedbrytningen?
24. (4)
 - a. Redegjør for funksjonen til kinesin og dynein.
 - b. Forklar hvordan mutasjoner i dynein kan resultere i redusert fertilitet hos menn og økt forekomst av lungebetennelse.
25. (3) Beskriv biosyntesen av kollagen fra proalfakjede med start i endoplasmatisk retikulum.

Oppgave I (9 vekttall)

26. (3) Cellemembranen utgjør en diffusjonsbarriere for enkelte molekyler.
 - a. Forklar kort hva som er hovedbestandelen i cellemembranen og hvordan dette gjør den til en diffusjonsbarriere for enkelte stoffer.
 - b. Sett stoffene nedenfor i riktig rekkefølge fra høyest til lavest permeabilitet gjennom en cellemembran (diffusjon gjennom membranen uten porer, kanaler eller bærerproteiner). Begrunn svaret.
 - Na⁺
 - CO₂
 - H₂O
27. (6) *Figuren nedenfor viser membranpotensialet i et nevron over tid.*

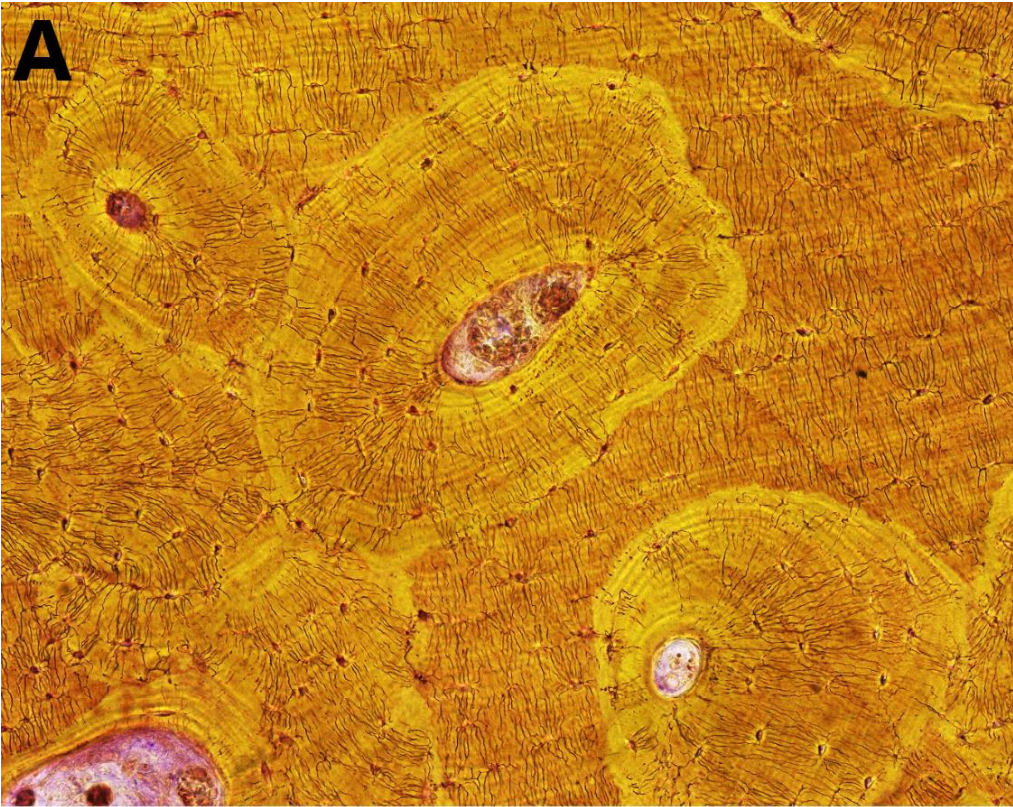


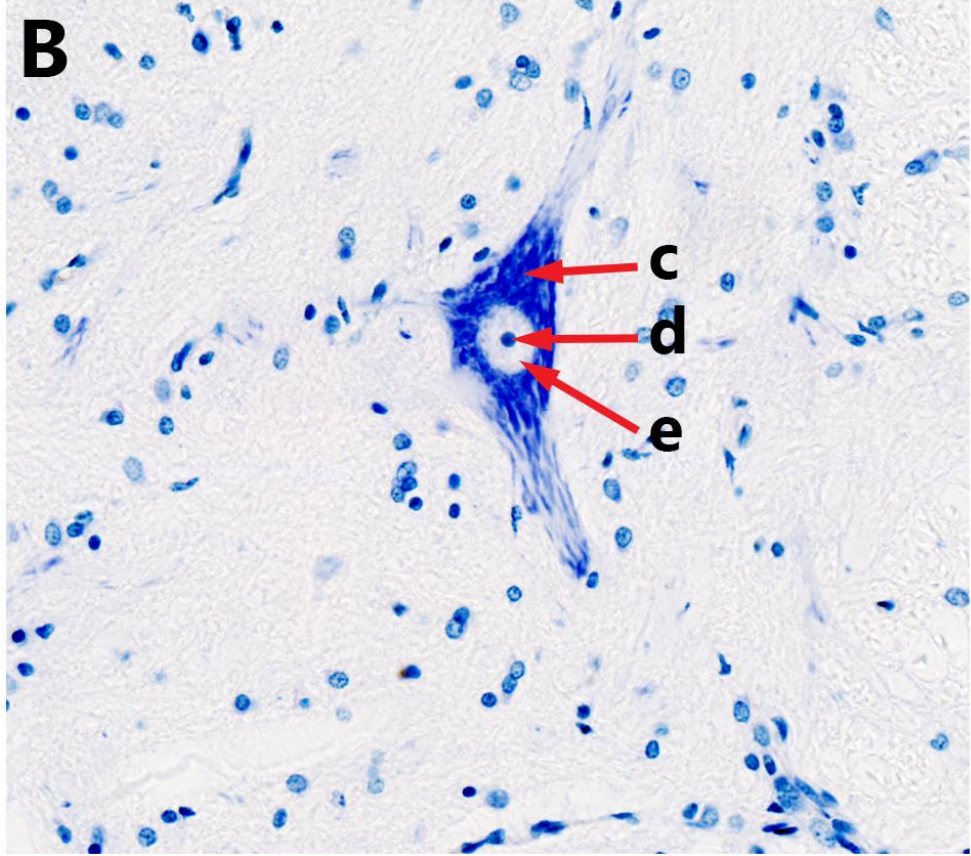
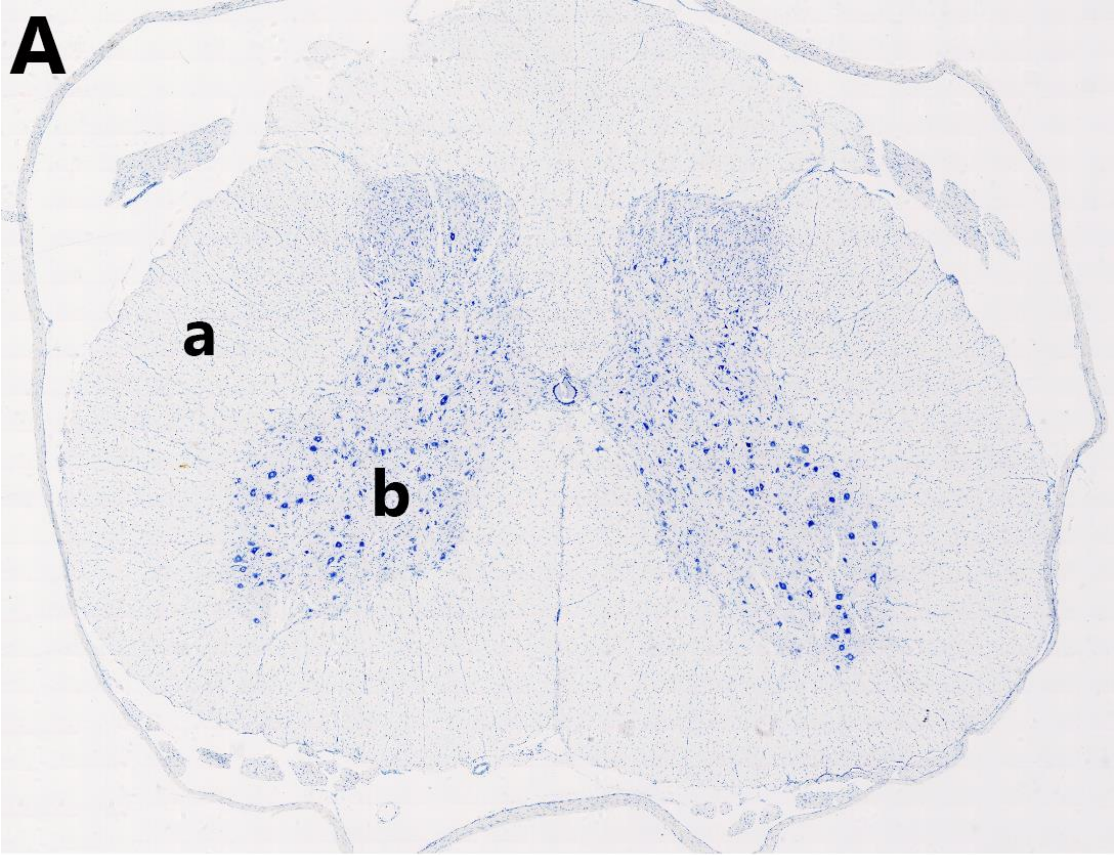
- Beskriv mekanismene som danner aksjonspotensialet.
- Beskriv mekanismene bak refraktærperioden.
- Forklar hvorfor et aksjonspotensial er en alt-eller-intet-reaksjon?

Oppgave J (6 vekttall)

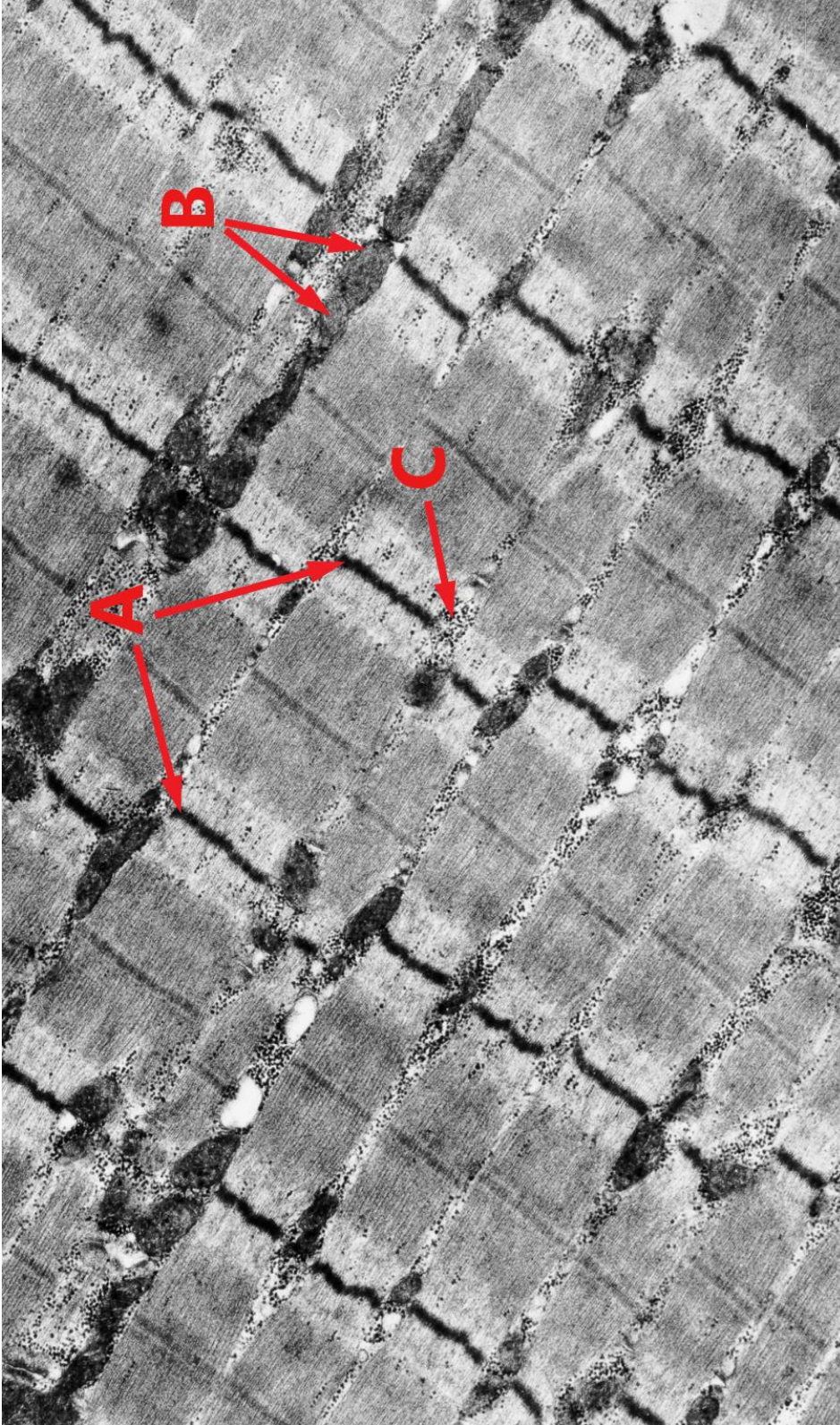
- (4) *Retinsyre er et teratogent stoff. Det er også et naturlig forekommende signalstoff som er aktivt under fosterutviklingen.*
 - Hva betyr adjektivet "teratogent"?
 - Beskriv rollen til retinsyre i de tidlige stadiene av fosterutviklingen.
 - Navngi et annet signalstoff som har en lignende funksjon under fosterutviklingen.
- (2)
 - Hvordan definerer vi pH?
 - Aspirin/acetylsalisylsyre har en $pK_a \approx 3$. Vil denne gi fra seg et proton til en løsning med protonkonsentrasjon lik 10^{-8} M? Begrunn svaret.

Signatur leder av eksamenskommissjon





Vedlegg 3, ordinær eksamen, modul 1, blokk 2 – vår 2024





Ordinær eksamen, modul 1, blokk 2 – vår 2024

Torsdag 11. april 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**

SENSORVEILEDNING

Oppgave A (9 vekttall)

1. (3)
 - a. A: kompakt benvev. B: spongiøst benvev.
 - b. Osteocytene er helt innkapslet i benvevet, og næringsstoffer kan ikke diffundere gjennom mineralisert ben. Osteocytene er koblet til hverandre via lange utløpere som ligger opp i små kanaler (canaliculi). Gap junctions mellom cellene brukes for å overføre næring fra celle til celle, men det er begrenset hvor langt næring kan fraktes på denne måten. Det begrenser hvor tykke bjelkene kan være i spongiøst benvev (bilde B) fordi de får næring fra overflaten. I kompakt benvev er vevet bygget opp av mange haverske systemer som inneholder blodkar; da får osteocytene næring fra det nærmeste blodkaret.
 - c. Prosessen er et samarbeid mellom osteoklaster som graver ut en sylindrisk tunnel i det umodne vevet, og osteoblaster som legger ned nytt benvev lagvis innover.

2. (3)
 - a. Område a er hvit substans, og inneholder primært aksoner og tilhørende oligodendrocytter. Område b er grå substans. Her finner vi hovedsakelig cellesomaene og dendrittene til nevroner (og dermed synapsene), samt astrocytter og microglia.
 - b. c: ruER (cytoplasma kan også godkjennes), d: nukleolus, e: cellekjerne.
 - c. Den store og åpne cellekjernen er et tegn på mye ekstendert kromatin som betyr at det pågår transkripsjon av mange gener i cellen. Det tydelige nukleolus viser at det er stor produksjon av ribosomer. Disse fraktes ut til cytosol hvor de fleste vil være assosierte med ruER – dermed sterk farging av ruER i cytoplasma. Dette peker på en stor produksjon av proteiner som enten skal til plasmamembranen, til lysosomer, eller ut av cellen. I dette tilfellet gjelder det transport til cellemembranen, fordi det er et motornevron som har behov for et stort antall ionekanaler.

3. (3)
 - a. Bildet viser skjelettmuskel. Lignende strukturer vil kunne sees i hjertemuskel, så begge svarene godkjennes.
 - b. Det er en sarkomer, og inneholder filamenter av aktin og myosin.



- c. De store organelle er mitokondrier, mens de mindre strukturene er glykogenkorn. Både kontraksjon og avslapping av muskel er energikrevende prosesser. Glykogenkorn gir cellen god tilgang på glukose, som brukes via sitronsyresyklus til produksjon av ATP i mitokondriene. ATP driver myosinmotorer under muskelkontraksjon, og aktiv transport av kalsium tilbake inn i sarkoplasmatiske retikulum under muskelavslapping.

Oppgave B (6 vekttall)

4. (4)

- a. Proto-onkogener er normale gener som kan føre til kreft når de muteres slik at det blir økt nivå eller aktivitet av genproduktet. Mange proto-onkogener er gener som koder for proteiner som øker normal celledeling eller hemmer apoptose. Den siste setningen er imidlertid ingen fullgod definisjon eller forklaring.
- b. Eksempler på proto-onkogener i cellyklusmaskineriet er visse cykliner (for eksempel cyklin D, cyklin E og cyklin A) og visse CDKer (cyklin-avhengige kinaser), som for eksempel CDK4. Noen studenter vil også kunne nevne transkripsjonsfaktoren E2F. NB! Verken pRB, p53 eller CKler som for eksempel CKIp16 er riktige svar, da de er tumor-suppressorgener.

Mutasjoner som gir økte nivåer av cykliner vil kunne øke aktiviteten til CDKer i fravær av vekstfaktorer. Dette vil gi økt fosforylering av pRB og dermed frigjøring av E2F, noe som i sin tur gir økt transkripsjon av gener (for eksempel DNA polymerase, tymidin kinase og cyklin E) som er nødvendige i S-fasen. Resultatet er vekstfaktor-uavhengig passering av R-punktet i G1 og dermed vekstfaktor-uavhengig celledeling. Dette øker i sin tur sjansen for mutasjoner i nye gener og dermed for utvikling av kreft. Mutasjoner som gir økt nivå eller aktivitet av CDKer vil på samme måte kunne resultere i vekstfaktor-uavhengig fosforylering av pRB og de etterfølgende trinn, mens mutasjoner som gir økt nivå av E2F direkte vil øke transkripsjonen av gener som fører cellene inn i S-fase. Resultatet blir som beskrevet over; økt sjanse for kreft på grunn av nye mutasjoner som oppstår på grunn av vekstfaktor-uavhengig celledeling.

5. (2)

- a. Ja. Ved hyperplasi øker et vev i størrelsen fordi antall celler i vevet øker. Økt celletall i et vev kan skyldes både økt celledeling og redusert apoptose.
- b. Nei. Ved hypertrofi øker et vev i størrelsen fordi cellene øker i størrelse.

Oppgave C (6 vekttall)

6. (2) Angi hvilke(t) molekyl eller reguleringsmekanisme som kan stoppe et signal i en celle. Beregning av poeng: +0,4 poeng for riktig svar, -0,4 poeng for galt svar og 0 poeng for blankt svar. Laveste poengsum som blir gitt på oppgaven er 0.
- a. En kinase: JA
- b. En fosfatase: JA
- c. En ligand som blir fjernet fra reseptoren: JA
- d. En dekarboksylering: NEI



e. En fosfodiesterase: JA

7. (2) Gi navn på komponentene som vises fra 1 til 6. Riktig svar = 0,33 poeng

- 1 G-proteinkoblet reseptor (GPCR) / Trimeric G protein
- 2 Fosfolipase C (PLC)
- 3 Fosfatidylinositol 4,5 bisfosfat (PIP₂)
- 4 Diacylglycerol (DAG)
- 5 Protein kinase C (PKC)
- 6 Inositol 3,4,5 trifosfat (IP₃)

8. (2) Angi hvilke av hormonene nevnt nedenfor som kan inngå i positive tilbakekoblingsløyper. Beregning av poeng: +0,25 poeng for riktig svar, -0,25 poeng for galt svar og 0 poeng for blankt svar. Laveste poengsum som blir gitt på oppgaven er 0.

- | | |
|-----------------|-----|
| a. Veksthormon: | NEI |
| b. TSH: | NEI |
| c. Testosteron | NEI |
| d. Østrogen: | JA |
| e. Insulin: | NEI |
| f. ADH: | NEI |
| g. Oksytosin | JA |
| h. Glukagon | NEI |

Oppgave D (14 vekttall)

9. (4) Følgende elementer bør være med i en besvarelse:

- DNA-replikasjonen foregår i S-fasen av cellyklus.
- En rekke proteiner er med på å finne startstedene for replikasjonen og å initiere replikasjonen.
- DNA-helikaser og DNA-topoisomeraser.
- Multiple startsteder for replikasjonen.
- Replikasjonsgaffel.
- Leading strand og lagging strand.
- En kort RNA tråd lages og fungerer som primer for DNA-polymerasen.
- DNA-polymeraser katalyser polymerisering i 5'- til 3'-retning.
- Okazaki-fragmenter på "lagging strand".
- Korrekturlesning ved hjelp av 3'- til 5'-eksonukleaseaktivitet.
- DNA-ligase.
- Endene av kromosomene replikert ved hjelp av telomerase.

10. (3)

- a. Studentene bør angi et DNA område som inneholder promoter like oppstrøms for transkripsjonsstart, 4 eksoner og 3 introner.



b. Spleising - intronene er spleiset vekk.

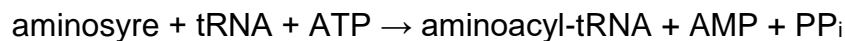
c. Antall baser:

5'-ikke-translaterte region: 199

3'-ikke-translaterende region: 898 (901 inkl. stoppkodon for translasjon)

Åpen leseramme: 1500 (1503 inkl. stoppkodon for translasjon)

11. (3) Kobling av aminosyrer til deres respektive tRNA-molekyler skjer ved hjelp av enzymene aminoacyl-tRNA syntetaser. Disse enzymene katalyserer følgende reaksjoner:



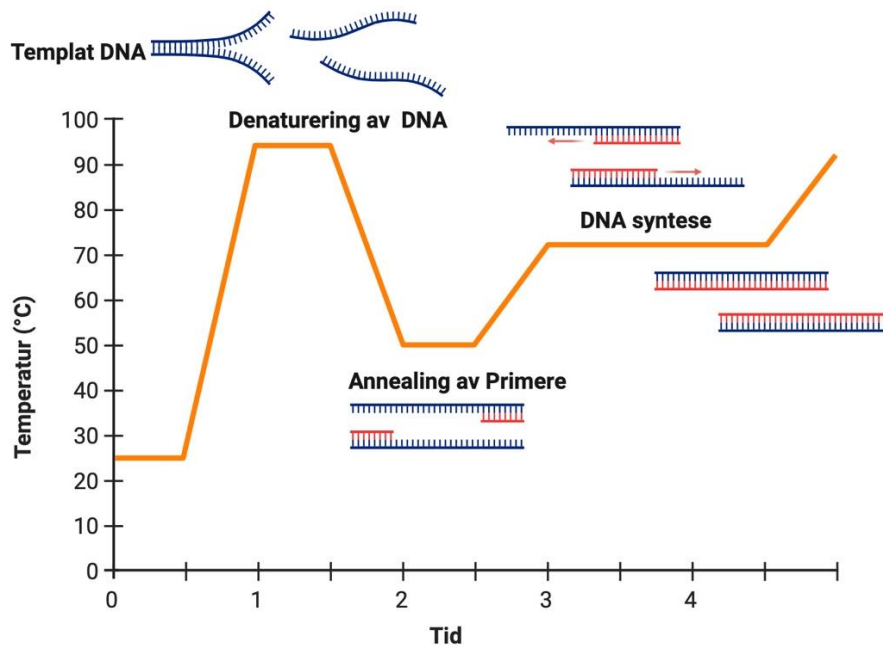
Aktivering skjer ved at et ATP-molekyl blir hydrolysert for å gi nødvendig energi for å koble aminosyren til tRNA-molekylet.

Studentene bør beskrive at det er karboksylsyregruppen på aminosyren som bindes til 3'-enden på tRNA.

12. (4)

a. Kandidatene bør ha med at hver syklus består av følgende trinn:

- Templat DNA, to DNA primere, termostabil DNA polymerase, dNTPs og buffer tilsettes et rør.
- Røret blir varmet opp for å skille trådene i DNA (denaturering; ved ca. 95 °C).
- De to spesifikke primerne hybridiserer til hver av DNA-trådene i templatet (annealing/hybridisering; ved ca. 50 °C).
- Polymerasen syntetiserer nye DNA-tråder ved å inkorporere dNTP i forlengelsen av de primerne som er bundet til templatet (DNA-syntese/polymerisering; ved ca. 70 °C).
- Denne syklusen blir kjørt mange ganger (ca. 30 ganger). På denne måten kan DNA amplifiseres.
- Primerne må binde i nærheten av hverandre, på hver sin komplementære tråd for at PCR-reaksjonen skal fungere (ofte med avstand på 100-5000 basepar, denne detaljen forventes ikke).



- b. PCR kan brukes i medisinsk genetik for å påvise mutasjoner, i rettsgenetik for eksempel for å identifisere et potensielt offer eller gjerningsperson. PCR kan også brukes til å påvise tilstedeværelse av mikroorganismer i en blodprøve eller spytt/neseprøve fra en pasient.

Oppgave E (12 vekttall)

13. (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. Sykdommen nedarves ikke fra far til sønn. Dette utelukker Y-bundet arv. Guttene har mødre som er bærere (vanligvis friske) og de affiserte guttene er hemizygote.
- b. Gitt at Kari første barn er affisert, må vi anta at hun er bærer. Sannsynligheten for at Kari får en gutt er $\frac{1}{2}$, og at gutten er affisert $\frac{1}{2}$. Sannsynligheten for at fosteret får blødersykdom: $\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$. (Noen studenter kan i tillegg nevne at noen heterozygote kvinnelige bærere kan ha lave nivåer av koagulasjonsfaktorer pga skjev X-inaktivering, men dette er ikke påkrevet).
14. (6)
- a. Det finnes flere ulike former for massiv parallell sekvensering («high throughput sequencing», HTS), og det forventes ikke at studentene redegjør for detaljer i reaksjonene (prinsippene minner i typiske tilfeller svært mye om Sanger-sekvensering). 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. Ved HTS fragmenterer man først DNA i mindre fragmenter. I typiske tilfeller festes



millioner av DNA fragmenter på en glassplate eller lignende og her blir alle fragmentene sekvensert parallelt.

I reaksjonene benyttes fire varianter av dideoksinukleotidene ddGTP, ddATP, ddTTP og ddCTP merket med fire ulike fluorescerende forbindelser slik at inkorporering av disse registreres i hvert fragment på glassplaten.

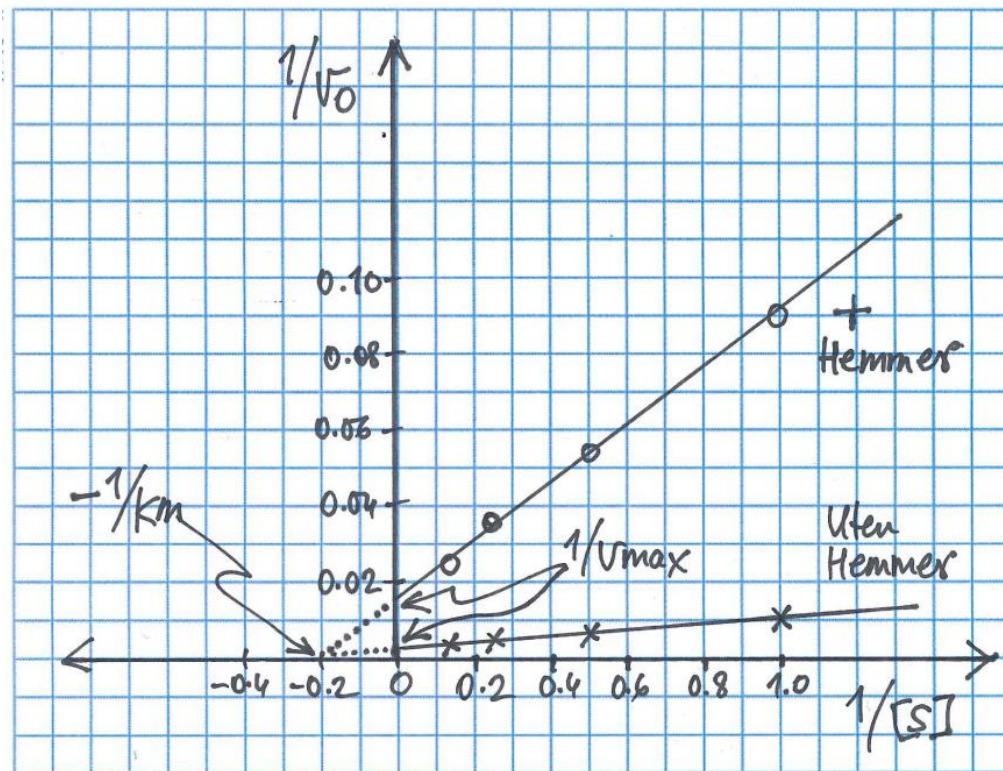
Dette betyr at i stedet for å sekvensere ett DNA fragment slik det gjøres under Sanger-sekvenseringen, sekvenseres millioner fragmenter samtidig ved HTS.

- b. Kvalitetskontrollerte HTS-data analyses bioinformatisk ved først å annotere de genetiske variantene ved at hver enkelt sekvenslesning sammenlignes med referansegnetomet. Annoterte varianter filtreres ved blant annet å fokusere på genetiske varianter som tidligere er vist å forårsake sykdom, og varianter med svært lav frekvens i populasjonsdatabaser. Varianter i kjente sykdomsgener vil kunne klassifiseres i forhold til sannsynlighet for at de er årsak til pasientens sykdom (noen studenter kan skrive at variantene klassifiseres fra klasse 1 til klasse 5, men dette er ikke påkrevet).
- c. Den mest sannsynlige forklaringen på dette er at en av Lises foreldre har en gonademosaiikk. Det vil si at det har oppstått en *de novo*-mutasjon i *GRIN2B* hos en av dem på et tidlig tidspunkt i utviklingen (på et stadium etter befruktningen). Denne mutasjonen har blant annet rammet celler som befinner seg i gonadene i Lises mor eller far slik at noen av kjønncellene som dannes har denne mutasjonen. Mutasjonen har i dette tilfellet ikke rammet cellene som gir opphav til blodceller og ble derfor ikke påvist i DNA isolert fra blod.
15. (2) I slutten av meiosens profase I vil de to kromatidene i hvert kromosom være nært knyttet til hverandre (vha cohesiner), og homologe kromosomer holdes sammen som bivalent etter overkrysningene mellom dem i profasen. På grunn av paringen og overkrysningene, vil translokasjonskromosomet [rob(15;21)] og de normale kromosomene 15 og 21 hos denne mannen være organisert i en trivalent i metafasen i den 1. meiotiske delingen. Fordeling av kromosomer i meiose I vil da gi mulighet for tre delingsalternativer som gir opphav til gameter med ubalansert kromosominnhold.

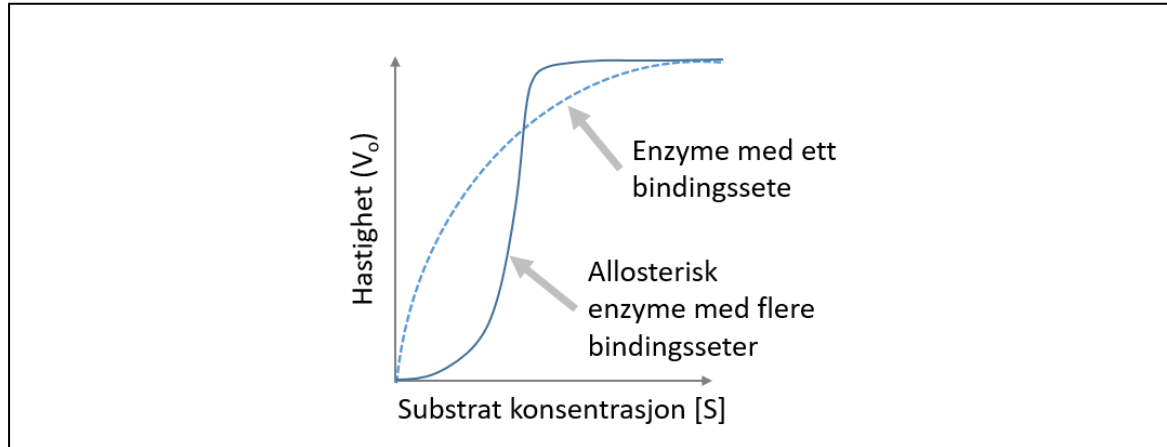
Oppgave F (6 vekttall)

16. (4) I et Lineweaver-Burk-diagram angis $1/\text{substratkonsentrasjon}$ på *x*-aksen og $1/\text{hastighet } (V_0)$ på *y*-aksen. Etter å ha tegnet linjen gjennom datapunktene, gir linjens skjæringspunkt med *y*-aksen $1/V_{\max}$ og linjens skjæringspunkt med *x*-aksen $-1/K_m$.
- $-1/K_m = -0.2$, derfor blir K_m 5 μM (+/- 2) både med og uten inhibitor.
- $1/V_{\max} = 0.002$, og derfor blir V_{\max} 500 $\mu\text{M}/\text{min}$ (+/- 100) uten inhibitor.
- Med inhibitor er $1/V_{\max} = 0.018$, og derfor blir V_{\max} 60 $\mu\text{M}/\text{min}$ (+/- 50) med inhibitor. Siden inhibitoren påvirker V_{\max} , men ikke K_m , er dette en ikke-konkurrerende inhibitor.

1/ Substrat [S] (μM)	1/ Hastighet [V_0] ($\mu\text{M}/ \text{min}$)	1/ Hastighet [V_0] ($\mu\text{M}/ \text{min}$) i nærvær av en hemmer ($0.1 \mu\text{M}$)
1	0.01	0.091
0.5	0.0064	0.055
0.25	0.0045	0.037
0.125	0.0031	0.025



17. (2) Normale Michaelis-Menten-enzymmer har ett aktivt sete, mens allosteriske enzymmer har flere subenheter og flere aktive seter. Michaelis-Menten-enzymmer viser en hyperbolsk økning i hastigheten som når en maksimalverdi når alle de aktive setene er mettet. Allosteriske enzymmer viser en sigmoidal økning (S-formet kurve) i hastigheten som er maksimal når alle de aktive settene er mettet. Forskjellen skyldes omfattende interaksjoner mellom de ulike underenhetene som regulerer hverandres aktivitet i allosteriske enzymmer (når en subenhet binder substrat øker de andre subenhetene sin affinitet for substratet).



Oppgave G (14 vektall)

18. (4)
- NAD⁺ er en nøkkelkomponent i flere reaksjoner i cellulær respirasjon, hvor nedbrytning av næringsstoffer i ulike katabolske veier (glykolyse, sitronsyresyklus og fetttsyreoksidasjon) fører til dannelse av kjemisk energi (ATP). Under disse metabolske veiene blir NAD⁺ redusert til NADH ved å akseptere elektroner fra substratet (hhv. karbohydrater og fetttsyrer). For at energiproduksjonen skal kunne fortsette, må NADH reoksyderes tilbake slik at NAD⁺ kan delta i nye reaksjoner for å generere mer ATP.
 - Laktatdehydrogenase reaksjonen fører til reoksydering av NADH til NAD⁺ i cytosol. Under denne reaksjon blir NADH oksidert ved å donere elektroner til pyruvat som blir da redusert til laktat (melkesyre).
Oksidativ fosforylering/elektrontransportkjeden (ETK) er en metabolsk vei som fører til reoksydering av NADH til NAD⁺ i mitokondrie. NADH donerer elektroner sekvensielt til komplekser inne i den indre mitokondrielle membran (IMM). Disse elektronene vil gi opphav til en proton gradient over IMM som kan anvendes til produksjon av ATP. Elektronene vil til slutt overføres til oksygen, som reduseres til vann.
Reaksjoner fra glyserol 3-fosfat- og malat-aspartat shuttle godkjennes i likhet med oksidativ fosforylering/ETK, siden formålet til disse veiene er nettopp å levere elektroner til ETK. G3Pdehydrogenase reaksjonen i glukoneogenesen er delvis riktig men formålet der er ikke reoksidering av NADH og den brukes bare i noe få vev (leveren, nyrebarken), slik at dette svaret bør belønnes med bare en brøkdel av poengene.
 - Cellen trenger en kontinuerlig tilførsel av ATP, slik at det er tilgang til oksygen som er avgjørende. Laktatdehydrogenase reaksjonen brukes når oksygen ikke er tilgjengelig (anaerobe betingelser) og elektrontransportkjeden brukes når oksygen er tilgjengelig (aerobe betingelser). Fysisk aktivitet kan f.eks gi underskudd av oksygen i muskulatur.
19. (3)



- a. Feil. Det er riktig at erythrocytter ikke har mitokondrier og derfor er avhengig av glykolyse for å dekke cellens behov for ATP. Pentosefosfatshunten inneholder derimot ingen ATP-generende reaksjoner og gir derfor ikke opphav til ATP.
- b. Riktig. I erythrocyttene er pentosefosfatshunten eneste kilde til NADPH. For erythrocytter er NADPH essensiell når det gjelder forsvaret mot O₂-medierte celledskader. I leveren finnes det alternative kilder til NADPH, for eks. reaksjonen katalysert av malic enzyme (NADP⁺-avhengig malatdehydrogenase) (ikke forventet i besvarelsen til studentene).
- c. Feil. Glukose-6-fosfatase finnes bare i vev som kan drive med glukoneogenese, dvs. leveren og nyrebarken og derfor ikke i erythrocyttene.
20. (3)
- a. Noen timer etter et måltid: Glykogenlagrene i leveren blir tatt i bruk til å opprettholde blodglukosekonsentrasjonen ved hjelp av glykogenolyse. Glykolyse stoppes, og fettsyrer blir brukt til forbrenning for å danne ATP i stedet for glukose i leveren, noe som sparer på blodglukose.
- b. Ved faste lengre enn 12 timer: leverens glykogenlager er brukt opp. Der er nå glukoneogenese i lever som danner den glukosen som er nødvendig for stabilisering av blodglukosekonsentrasjonen. Substrater til glukoneogenese (aminosyrer, glyserol, laktat) hentes fra andre organer (f.eks. muskel og fettvev). Samkjøring av fettsyreforbrenning og glukoneogenese i leveren gjør at acetyl-CoA etter hvert hoper seg opp siden acetyl-CoA ikke kan brytes ned i sitronsyresyklusen. Acetyl-CoA blir derfor i økende grad omdannet til ketonlegemer som eksporteres bl. a. til hjernen.
21. (4)
- a. PFK-1: Fruktose-6-fosfat + ATP → Fruktose-1,6-bisfosfat + ADP
FBPase-1: Fruktose-1,6-bisfosfat + H₂O → Fruktose-6-fosfat + P_i
- b. Uten F26BP: 2mM. Med F26BP: 0,075mM.
- c. Uten F26BP: <5μM. Med F26BP: >80μM.
- d. F26BP har motsatte effekter på aktivitetene til PFK-1 og FBPase-1. Ved lave substratkonsentrasjoner (4 mM) vil F26BP øke aktiviteten til PFK-1; samtidig senker F26BP ned aktiviteten til FBPase-1 ved alle substratkonsentrasjoner som er vist. Dette viser at F26BP fremmer glykolyse (ved å øke aktiviteten til PFK-1) og hemmer glukoneogenese (ved å senke ned aktiviteten til FBPase-1).

Oppgave H (18 vekttall)

22. (2) Svar: 1 nM

Utrekning:

Proteinkonsentrasjonen er 100 ng/ml = 100 μg/l = 100 × 10⁻⁶ g/l = 1 × 10⁻⁴ g/l

Molaritet er definert som mol løst stoff/volum av løsningen. Molekylvekten er vekten av 1 mol (angitt i gram). Her er molekylvekten 100 kDa = 100 000 g/mol.

Molariteten blir da: $\frac{1 \times 10^{-4} \text{ g/l}}{1 \times 10^5 \text{ g/mol}} = 1 \times 10^{-9} \text{ mol/l} = 1 \text{ nM}$

23. (4)



- a. Fra cytosol til kjernen: Proteiner bestemt for cellekjernen inneholder en nukleær lokaliseringsssekvens (NLS) som fungerer som en "adresselapp" for kjernen. Denne sekvensen blir gjenkjent av en nukleær importreseptor. Komplekset av proteinet og importreseptoren interagerer med det nukleære porekomplekset, som fungerer som portvokter for transport inn og ut av kjernen. Proteinets transporteres inn i kjernen ved hjelp av en energikrevende prosess, hvor det deretter frigjøres fra den nukleære importreseptoren.
 - b. Fra cytosol til endoplasmatiske retikulum (ER): En signalsekvens på det nylig syntetiserende proteinet blir gjenkjent av en signalgjenkjenningspartikkel (SRP) i cytosol, som pauser translasjonen og dirigerer ribosomet til SRP-reseptoren på ER-membranen. Når ribosomet har dokket på ER, fortsetter translasjonen inn i ER-lumen (kotretrasjonell transport).
 - c. Fra ER til Golgiapparatet: Proteiner som er syntetisert i ER og skal videre til Golgiapparatet transporteres gjennom vesikler. Dette involverer avsnøring av en vesikkel fra en donor-membran (ER), transport gjennom cytosol, og fusjon med en akseptor-membran (Golgiapparatet).
24. (4)
- a. Nedbrytning av proteiner i cellen skjer enten i proteasomet i cytosol eller i lysosomet.
 - b. Proteinene som skal brytes ned i proteasomet merkes med flere ubiquitin-molekyler og nedbrytningen i proteasomet er ATP-avhengig. Proteiner som skal brytes ned i lysosomet fraktes dit via autofagosomer ved autofagi eller endosomer ved endocytose. Nedbrytningen i lysosomet skjer ved hjelp av proteaser som er aktive ved lav pH i lysosomet.
25. (4)
- a. Kinesiner og dyneiner er motorproteiner som assosierer med mikrotubuli. Mikrotubuli er polariserte, noe som er en forutsetning for at motorproteiner vil kunne bevege seg i en bestemt retning. Kinesiner vil bevege seg mot pluss-enden av mikrotubuli, mens dyneiner vil bevege seg mot minus-enden. Begge proteiner har to hoder som de bruker til å «gå» langs mikrotubuli – det vil alltid være et av de to hodene festet, mens det andre løsner og vipper fremover. Binding av ATP til det fremste hodet medfører en konformasjonsendring som vipper det bakerste hodet fremover. ATP hydrolyseres som en del av bevegelsen.
 - b. Flimmerhår (cilier) og flageller er motile organeller som består av mikrotubuli i en såkalt 9+2 konformasjon (to sentrale enkle mikrotubuli omringet av 9 mikrotubuli-dubletter) samt en del andre strukturelle proteiner. Bevegelse av disse organellene er avhengig av dynein som strekker seg fra den ene mikrotubuli-dublett til den neste. Mutasjoner i dynein vil gjøre at flageller, og dermed spermier, ikke vil kunne bevege seg. På samme måte vil mutasjoner i dynein gjøre at flimmerhår ikke kan bevege seg – dette vil føre til at slim i luftveiene (som fanger opp blant annet innåndede bakterier) vil være sittende i luftveiene, noe som øker sannsynligheten for lungebetennelse.
26. (4) Proalfakjede syntetiseres i ER/Golgi. Deretter hydroksyleres utvalgte proliner og lysiner til hydroksylysin og hydroksyprolin. Dernest glykosyleres selekterte hydroksylysiner. Videre dannes en trippel heliks med propeptider i begge ender til prokollagen. Trippel heliksen er stabilisert vha. hydrogenbindinger hvor en betydelig



mengde dannes med hydroksylgrupper fra hydroksylysin og hydroksyprolin. Prokollagen med propeptider transporteres ut av cellen. Ekstracellulært klippes som regel propeptidene av enzymet prokollagen peptidase og fibriller og fibre dannes. Kollagene fibriller og fibre stabiliseres av kovalente bindinger mellom lysiner og hydroksylysiner vha. enzymet lsyloksidase.

Oppgave I (9 vekttall)

27. (3)

- Cellemembranen består av et dobbeltlag med fosfolipider hvor de hydrofile delene vender ut mot miljøet og de lipofile delene vender inn mot innsiden av membranen. Denne oppbyggingen gjør at lipofile stoffer kan diffundere over membranen i mye større grad enn hydrofile stoffer.
- Riktig rekkefølge (fra høyest til lavest permeabilitet): CO_2 , H_2O , Na^+ . På grunn av ladningen, er Na^+ og andre ioner hydrofile, og har svært liten evne til å diffundere over cellemembranen. CO_2 er et lite, upolart molekyl og kan derfor lett diffundere over membranen. Vannmolekyler er små og polare, men ikke ladet. De kan i noen grad diffundere over membranen.

28. (6)

- Under depolariseringsfasen er både spenningssensitive Na^+ - og K^+ -kanaler åpne, men fordi de spenningsstyrte K^+ -kanalene som populasjon åpner seg sakte, forblir de fleste K^+ -kanalene lukket under depolariseringsfasen. Derfor dominerer Na^+ -kanalene og membranpotensialet øker mot Na^+ sitt likevektspotensial. Hvis studentene glemmer å nevne likevektspotensialet, får de likevel poeng. Under repolariseringsfasen er både spenningssensitive Na^+ - og K^+ -kanaler åpne, men K^+ -kanalene dominerer. Na^+ -kanalene vil gradvis inaktiveres. Derfor minker membranpotensialet mot K^+ sitt likevektspotensial. Hvis studentene ikke nevner likevektspotensialet, får de likevel poeng.
- Hvert aksjonspotensial blir etterfulgt av en refraktærperiode med redusert eksitabilitet. Under den relative refraktærperioden er eksitabiliteten redusert fordi K^+ -kanalene lukker seg sakte. Den absolutte refraktærperioden skyldes inaktivering av Na^+ -kanaler. Hvis studentene ikke nevner de forskjellige typene refraktærperioder, får de likevel poeng.
- Amplituden og formen på aksjonspotensialet er ikke påvirket av styrken på stimulus, så lenge det kan depolarisere membranpotensialet over terskelverdien.

Oppgave J (6 vekttall)

29. (4)

- “Teratogent” betyr “har evne til å forårsake misdannelser”.
- Retinsyre er med i regionaliseringsprosessen, særlig i nevrallrøret (I for store mengder kan retinsyre forårsake bl.a. nevrallrørsdefekter). Retinsyre styrer transkripsjon av Hox-genene (som hører til de “homeotiske” genene). Hox-genene spiller en sentral rolle i spesifiseringen av regioner innen nevrallrøret, noe som munner ut i ulike differensieringsprogram blant progenitorcellene i de ulike regionene. Slik blir de forskjellige delene av hjernen, samt de ulike nervecelletypene



de inneholder, plassert på riktig sted i sentralnervesystemet. Lignende prosesser skjer også i andre organanlegg.

c. Sonic Hedgehog (shh).

30. (2)

a. $\text{pH} = -\log_{10}[\text{H}^+]$ når $[\text{H}^+]$ oppgis som M (molar).

b. $\text{pH} = -\log_{10}(10^{-8}) = 8$

Ja, alle syrer med pKa-verdi lavere enn løsemiddelet (i dette tilfellet 8) vil deprotonere og gi fra seg en H^+

Signatur leder av eksamenskommissjon



**UNIVERSITETET
I OSLO**

Det medisinske fakultet