



UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Høst 2011

Onsdag 22. februar 2012 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 5 sider inklusivt vedlegg 1

Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X

Oppgavesettet utgjør totalt 100 vekttall. Antall vekttall er vist i parentes ved hver spørsmålsgruppe.

Oppgave A (18 vekttall)

I mange typer vev foregår det en kontinuerlig fornyelse av cellene, noe som skyldes nøye regulering av celledeling, apoptose og differensiering.

1. Forklar følgende begreper: Pluripotent stamcelle, terminalt differensiert celle, asymmetrisk celledeling.
2. Forklar utsagnet: "Cytochrome C – you can't live with it, you can't live without it".
3. Angi hva slags endringer som eventuelt foreligger ved hyperplasi hva gjelder henholdsvis celledeling, apoptose og differensiering.

Protein fosforylering/defosforylering er en posttranslasjonell modifikasjon som har betydning for mange proteins funksjon.

4. Hvilke typer enzymer katalyserer disse reaksjonene, og hvilke aminosyresidekjeder i substratproteinet lar seg fosforylere/defosforylere?

Noen lokale signalstoffer og neurotransmittere er gasser, og NO er den viktigste av disse.

5. Beskriv signalveiene som er involvert ved vasodilatasjon i henholdsvis endotelceller og glatte muskelceller.

Oppgave B (20 vekttall)

6. Hvordan vil en ikke-kompetitiv inhibitor påvirke et Lineweaver-Burk plot ($1/v_0$ vs. $1/[S]$) for en gitt reaksjon? Angi riktig svaralternativ.
 - i. K_m endres ikke, men V_{max} økes.
 - ii. Stigningstallet til kurven øker, men skjæringspunkt med y-aksen er uendret.
 - iii. K_m endres ikke, men V_{max} reduseres.
 - iv. Stigningstallet til kurven reduseres og skjæringspunkt med x-aksen er uendret.
 - v. Både K_m og V_{max} reduseres.
7. Enzymet X følger enkel Michaelis-Menten kinetikk. Beregn enzymets reaksjonshastighet (V_0) når V_{max} er 200 mmol/min/mg, K_m er 50mmol/l og substratkonsentrasjonen ($[S]$) er 10 mmol/l.

8. Hvilket av følgende utsagn om enzymkatalyserte reaksjoner er riktig?

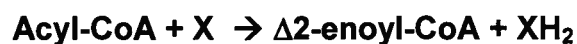
- i. En høy K_m indikerer at enzymet har høy affinitet for substratet.
- ii. Reaksjonshastigheten øker alltid proporsjonalt med enzymkonsentrasjonen ved en gitt substratkonsentrasjon.
- iii. Den molare konsentrasjonen av enzymet må være høyere enn substratkonsentrasjonen for å kunne måle reaksjonshastigheten.
- iv. Reaksjonshastigheten er alltid direkte proporsjonal med substratkonsentrasjonen.
- v. Ved en gitt enzymkonsentrasjon vil reaksjonshastigheten øke med økende substratkonsentrasjon inntil V_{max} nåes.

9. Hvilket av følgende utsagn er korrekt?

Michaelis' konstanten, K_m :

- i. Er den substratkonsentrasjonen som gir halv V_{max} .
- ii. Er halvparten av V_{max} verdien.
- iii. Varierer med enzymkonsentrasjonen.
- iv. Øker i nærvær av en ikke-konkurrerende inhibitor.
- v. Er høy for substrater som har høy affinitet for enzymet.

10. *Det finnes forskjellige acyl-CoA dehydrogenaser i kroppen; disse har forskjellig kjedelengdespesifisitet hva angår acyl-CoA og katalyserer reaksjonen vist under. Disse enzymene anvendes når fettsyrer blir β -oksidert.*



- (I) Beskriv strukturen til reaksjonsproduktet, Δ^2 -enoyl-CoA og angi hvilket koenzym eller prostetisk gruppe (indikert med X i ligningen ovenfor) som inngår i reaksjonen.
- (II) Skisser β -oksidasjonssekvensen, og forklar hvorfor dette er en aerob prosess. Angi og forklar effekten av en hemmer av elektrontransportkjeden på β -oksidasjonen av fettsyrer.
- (III) Forklar hvorfor L-karnitin er nødvendig for β -oksidasjonen av bare langkjedede fettsyrer (fettsyrer som er lengre enn 12 karbonatomer)?

11. *En av acyl-CoA dehydrogenasene, oktanyl-CoA dehydrogenase, har maksimal aktivitet for acyl-CoA med middels kjedelengde (6-12 karbonatomer i kjeden). Manglende oktanyl-CoA dehydrogenaseaktivitet er en arvelig sykdom.*

- (I) Manglende oktanyl-CoA dehydrogenaseaktivitet har vært forsøkt behandlet med store doser av riboflavin. Hva slags forbindelse er riboflavin (her tenkes det ikke på detaljer vedrørende kjemisk struktur)? Hva kan begrunnelsen være for å forsøke en slik behandling?

- (II) Individuer med manglende oktanoyl-CoA dehydrogenaseaktivitet viser ofte fastende hypoglykemi, men uten at det foreligger markert ketose (høye blodkonsentrasjoner av ketonlegemer). Forklar dette utfra dine kunnskaper om intermediær metabolisme.
- (III) Det finnes også en acyl-CoA dehydrogenase som har maksimal aktivitet for acyl-CoA med kjedelengder fra 14-20 karbonatomer (palmityl-CoA dehydrogenase). I motsetning til oktanoyl-CoA dehydrogenasen synes det ikke å være påvist noen sykdom som skyldes manglende palmityl-CoA dehydrogenaseaktivitet. Hva kan være årsaken til denne forskjellen?

Oppgave C (18 vekttall)

- 12. Beskriv kort hvordan korrekturlesing (proofreading) foregår i forbindelse med DNA-replikasjon.
- 13. Gjør rede for ulike DNA-reparasjonsmekanismer.
- 14. Angi minst fire hovedtyper RNA-molekyler som finnes i eukaryote celler.
- 15. Beskriv reaksjonen som katalyseres av thymidylat syntase.
- 16. Forklar prinsippet for Sangers dideoxymetode for DNA-sekvensering.

Oppgave D (18 vekttall)

- 17. Forklar hvordan trisomi vanligvis oppstår. Tegn gjerne en figur.
- 18. Gi en mulig forklaring på at sannsynligheten for å få et barn med trisomi øker med mors alder?
- 19. Hvilke forutsetninger må ideelt sett være tilstede for at en polymorfisme skal være i Hardy-Weinberg likevekt?
- 20. Forklar begrepene seleksjon og fitness.
- 21. Gi et eksempel på en balansert polymorfisme og forklar hva dette betyr.

Oppgave E (26 vekttall)

- 22. Hvilke elementer er spesielt fremtredende i cytoplasmaet i de to Cellene A og B vist på hvert sitt elektronmikroskopiske bilde (vedlegg 1)?
- 23. Hva kan du si om funksjon eller tilstand til disse to ulike cellene ut fra deres morfologi?
- 24. To hovedveier anvendes av celler til nedbrytning av intracellulære proteiner. Gjør kort rede for disse.
- 25. Gjør kort rede for reseptormediert endocytose og resirkulering av membranreseptorer.
- 26. Beskriv oppbygning av basalmembranen og angi dens funksjoner.
- 27. Beskriv strukturen til proteoglykanaggregater og angi deres funksjoner i ekstracellulær matriks.

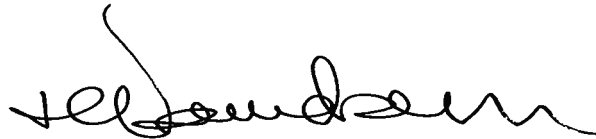
I nervemuskel-synapsen hos virveldyr brukes den kjemiske forbindelsen acetylkolin (ACh) som neurotransmitter.

28. Beskriv mekanismene som sørger for at ACh blir produsert og lagret i nerveterminalene i denne synapsen. Eksocytosemekanismen (frisettingen av transmitteren) skal ikke beskrives.

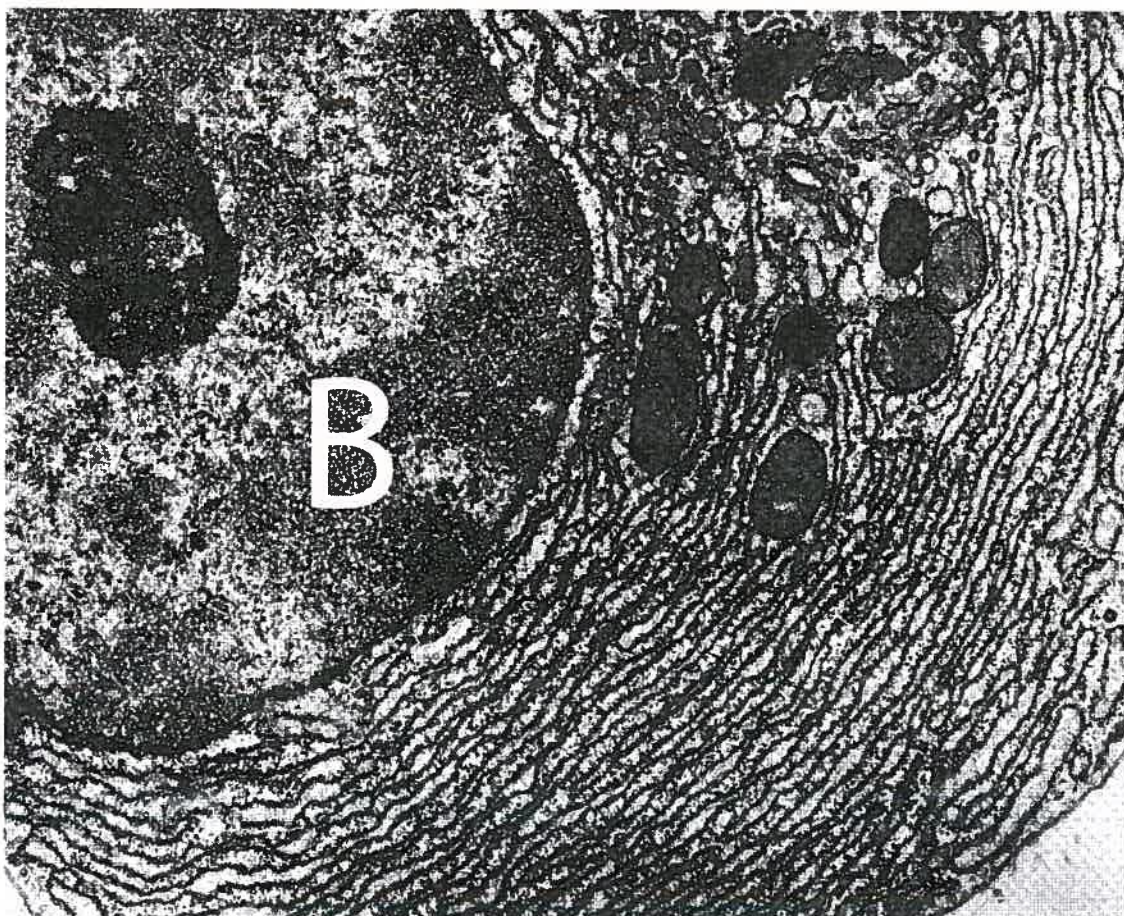
Når frisatt ACh bindes til acetylkolinreseptoren i nervemuskelsynapsens postsynaptiske plasmamembran oppstår det en lokal depolarisering av membranpotensialet som kalles endeplatepotensialet.

29. Beskriv hvorledes dette endeplatepotensialet kopler aktivitet i nervemuskelsynapsen til aktivering av muskelens kontraktile apparat. Selve kontraksjonsmekanismen (myosinets bevegelse langs aktinfilamenter) skal ikke beskrives.

Det medisinske fakultet, Oslo, 7. februar 2012



Signatur leder av eksamenskommissjon



Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Høst 2011

onsdag 22. februar 2012 kl. 09:00-15:00

Sensorveiledningen består av 11 sider

Oppgavesettet utgjør totalt 100 vekttall. Antall vekttall er vist i parentes ved hver spørsmålsgruppe.

Oppgave A (18 vekttall)

I mange typer vev foregår det en kontinuerlig fornyelse av cellene, noe som skyldes nøye regulering av celledeling, apoptose og differensiering.

1. Forklar følgende begreper: Pluripotent stamcelle, terminalt differensiert celle, asymmetrisk celledeling.

***Svar:** Pluripotent stamcelle: Stamceller er umodne celler med evne til selvfornyelse, dvs de gir opphav til minst en ny stamcelle ved celledeling.*

Terminalt differensiert celle: Endestadiet for differensiering av en celle, dvs det mest differensierte celledet stadiet langs en cellerekke. Denne cellen har gjerne liten evne til celledeling. Asymmetrisk celledeling: En celle kan ved asymmetrisk celledeling gi opphav til to fenotypisk ulike datterceller (dvs celler med ulik uttrykk av gener). DNA i de to dattercellene vil være likt.

2. Forklar utsagnet: "Cytochrome C – you can't live with it, you can't live without it".

1. ***Svar:** Cytokrom C er en del av elektrontransportkjeden og er således nødvendig for dannelse av ATP. Dermed kan en celle ikke leve uten cytokrom C. Cytokrom C er imidlertid også nøkkelen til celledød. For at en celle skal dø ved apoptose, må noe cytokrom C frigjøres fra mitokondriene. Dette fører til aktivering av caspase-kaskaden som resulterer i degradering av en rekke proteiner i cellen, og dermed til apoptotisk celledød. Apoptotisk død er imidlertid en energikrevende prosess, og det må være nok cytokrom C igjen i mitokondriene til å drive elektrontransportkjeden. Dersom skaden på mitokondriene blir for stor, vil for mye cytokrom C kunne lekke ut i cytosol. Dette fører til at elektrontransportkjeden stopper opp, ATP produseres ikke, og cellen dør ved nekrose.*

3. Angi hva slags endringer som eventuelt foreligger ved hyperplasi hva gjelder henholdsvis celledeling, apoptose og differensiering.

***Svar:** Hyperplasi vil si at et vev vokser i størrelse pga økt antall celler. Denne økningen i celledetallet kan skyldes økt celledeling eller redusert apoptose.*

Sammenhengen mellom hyperplasi og differensiering er ikke like klar. Det anses som et pluss på besvarelsen dersom studenten resonnerer med at det

ofte er en omvendt proporsjonalitet mellom celledeling og differensieringsgrad. Ved at differensieringen hemmes, kan man tenke seg at man får flere celler med økt evne til celledeling, noe som eventuelt kan bidra til hyperplasia.

Protein fosforylering/defosforylering er en posttranslasjonell modifikasjon som har betydning for mange proteins funksjon.

4. Hvilke typer enzymer katalyserer disse reaksjonene, og hvilke aminosyresidekjeder i substratproteinet lar seg fosforylere/defosforylere?
Svar: Protein fosforylering og defosforylering katalyseres av henholdsvis protein kinaser og protein fosfataser. Det er aminosyresidekjeden i serin, threonin og tyrosin som lar seg fosforylere/defosforylere.

Noen lokale signalstoffer og neurotransmittere er gasser, og NO er den viktigste av disse.

- 5) Beskriv signalveiene som er involvert ved vasodilatasjon i henholdsvis endotelceller og glatte muskelceller.
Svar: Endotelceller mottar signaler fra eksiterte nerveterminaler. Nervecellene frigjør acetylcholin som bindes til en reseptor i endotelcellens membran. Aktivisering av denne reseptoren gir produksjon av diacylglycerol og inositol trisfosfat (IP_3). IP_3 bindes til en Ca^{2+} kanal i endoplasmatisk retikulum (IP_3 reseptoren), og Ca^{2+} strømmer ut i cytosol. Her stimulerer Ca^{2+} NO synthase som produserer NO fra arginin. NO diffunderer gjennom membranen i endothelcellen og inn i glatt muskel celle som ligger rundt karveggen. I glatt muskelcelle vil NO bindes til og aktivere cytoplasmatiske guanylat sykklase som produserer cGMP. cGMP vil i sin tur aktivere PKG som fosforylerer flere ionekanaler og pumper med det resultat at Ca^{2+} nivået i muskelcellen synker, og vi får avslapping av den glatte muskelcellen. Glatt muskelcelle vil i tillegg kunne motta NO direkte fra en nerveterminal.

Oppgave B (20 vekttall)

6. Hvordan vil en ikke-kompetitiv inhibitor påvirke et Lineweaver-Burk plot ($1/v_0$ vs. $1/[S]$) for en gitt reaksjon? Angi riktig svaralternativ.
- K_m endres ikke, men V_{max} økes.
 - Stigningstallet til kurven øker, men skjæringspunkt med y-aksen er uendret.
 - K_m endres ikke, men V_{max} reduseres.
 - Stigningstallet til kurven reduseres og skjæringspunkt med x-aksen er uendret.
 - Både K_m og V_{max} reduseres.

Svar: iii

7. Enzymet X følger enkel Michaelis-Menten kinetikk. Beregn enzymets hastighet (V_0) når V_{max} er 200 mmol/min/mg, K_m er 50 mmol/l og substratkonsentrasjonen ($[S]$) er 10 mmol/l.

Svar:

Michaelis-Menten likningen:

$$v_0 = \frac{v_{\max} \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

$$v_0 = \frac{200 \text{ mmol/min/mg} \cdot 10 \text{ mmol/l}}{50 \text{ mmol/l} + 10 \text{ mmol/l}} = \frac{2000 \text{ mmol/min/mg}}{60} = 33,3 \text{ mmol/min/mg}$$

8. Hvilket av følgende utsagn om enzymkatalyserte reaksjoner er riktig?

- i. En høy K_m indikerer at enzymet har høy affinitet for substratet.
- ii. Reaksjonshastigheten øker alltid proporsjonalt med enzymkonsentrasjonen ved en gitt substratkonsentrasjon.
- iii. Den molare konsentrasjonen av enzymet må være høyere enn substratkonsentrasjonen for å kunne måle reaksjonshastigheten.
- iv. Reaksjonshastigheten er alltid direkte proporsjonal med substratkonsentrasjonen.
- v. Ved en gitt enzymkonsentrasjon vil reaksjonshastigheten øke med økende substratkonsentrasjon inntil V_{\max} nåes.

Svar: v

9. Hvilket av følgende utsagn er korrekt? Michaelis' konstant, K_m :

- i. Er den substratkonsentrasjonen som gir halv V_{\max} .
- ii. Er halvparten av V_{\max} verdien.
- iii. Varierer med enzymkonsentrasjonen.
- iv. Øker i nærvær av en ikke-konkurrerende inhibitor.
- v. Er høy for substrater som har høy affinitet for enzymet.

Svar: i

10. *Det finnes forskjellige acyl-CoA dehydrogenaser i kroppen; disse har forskjellig kjedelengdespesifisitet hva angår acyl-CoA og katalyserer reaksjonen vist under. Disse enzymene anvendes når fettsyrer blir β -oksidert.*

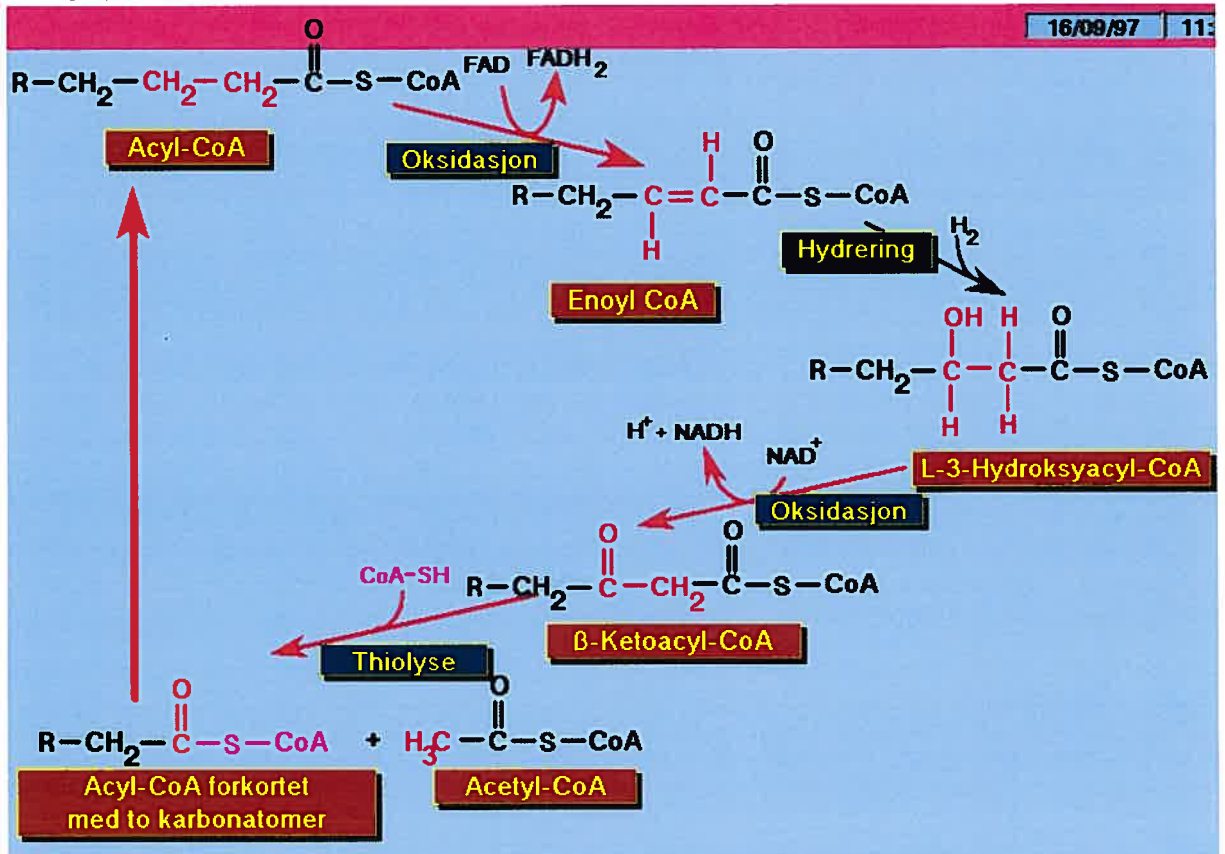


- (I) Beskriv strukturen til reaksjonsproduktet, Δ^2 -enoyl-CoA og angi hvilket koenzym eller prostetisk gruppe (indikert med X i ligningen ovenfor) som inngår i reaksjonen.

Svar: Reaksjonsproduktet blir en acyl-CoA med en ekstra dobbeltbinding ved C-atom nr. 2 regnet fra karboksylgruppeenden (Δ^2 posisjonen) av acyl-CoA molekylet. Enzymet krever medvirkning av FAD, flavinadenindinukleotid, som reduseres til FADH_2 , for å danne denne dobbeltbindingen. FAD er en prostetisk gruppe, dvs et organisk molekyl som sitter bundet til enzymets aktive sete. Om dette skulle kalles et koenzym får dette passere.

- (II) Skisser β -oksidasjonssekvensen, og forklar hvorfor dette er en aerob prosess. Angi og forklar effekten av en hemmer av elektrontransportkjeden på β -oksidasjonen av fettsyrer.

Svar:



En hemmer av elektrontransportkjeden vil hemme reoksidasjon av NADH og FADH_2 , som begge genereres under β -oksidasjonen. Slik akkumulering av NADH og FADH_2 vil derfor hemme β -oksidasjon, fordi forsyningen NAD^+ og FAD vil stoppe opp.

- (III) Forklar hvorfor L-karnitin er nødvendig for β -oksidasjonen av bare langkjedede fettsyrer (fettsyrer som er lengre enn 12 karbonatomer)?

Svar: Langkjedede fettsyrer aktiveres til acyl-CoA av palmityl-CoA syntetase i den ytre mitokondrielle membranen. Den indre mitokondrielle membranen er impermeabel for acyl-CoA estere. Acyl-gruppen overføres derfor til L-karnitin med dannelse av o-acyl-karnitin ester, katalysert av palmitylkarnitine transferase I. Den indre mitokondrielle membranen har et bæreprøtein for o-acylkarnitin, som dermed fraktes inn i mitokondrematriks. På innsiden av den indre mitokondrielle membranen vil palmitylkarnitine transferase II tilbakeføre acyl-gruppen til intra-mitochondrielt CoA, og gi acyl-CoA som er tilgjengelig for β -oksidasjon. Kortere fettsyrer ikke aktiveres ikke av palmityl-coA syntetasen, men diffunderer direkte inn i mitokondriematriks og aktiveres der av en acyl-CoA syntetase spesifikk for kortere fettsyrer. β -Oksidasjon av kortere fettsyrer er derfor ikke karnitinavhengig.

11. En av acyl-CoA dehydrogenasene, oktanyl-CoA dehydrogenase, har maksimal aktivitet for acyl-CoA med middels kjedelengde (6-12 karbonatomer i kjeden). Manglende oktanoyl-CoA dehydrogenase aktivitet er en arvelig sykdom.

(I) Manglende oktanyl-CoA dehydrogenase aktivitet har vært forsøkt behandlet med store doser av riboflavin. Hva slags forbindelse er riboflavin (her tenkes det ikke primært på detaljer vedrørende kjemisk struktur) og hva kan begrunnelsen være for å forsøke en slik behandling?

Svar: Riboflavin eller vitamin B2 inngår i FAD strukturen. Dersom en mutasjon i enzymets aktive sete gir nedsatt affinitet for FAD, kan det tenkes at enzymets aktivitet kan økes ved å øke konsentrasjonen av FAD i vevet. Store doser av tilført riboflavin kan tenkes å stimulere biosyntesen av FAD og dermed øke tilgjengeligheten av FAD i vevene.

(II) Individuer med manglende oktanoyl-CoA dehydrogenase aktivitet viser ofte fastende hypoglykemi, men uten at det foreligger markert ketose (høye blodkonsentrasjoner av ketonlegemer). Forklar dette utfra dine kunnskaper om intermediær metabolisme.

Svar: Manglende oktanoyl-CoA dehydrogenase aktivitet gir ufullstendig β -oksidasjon av lange fettsyrer, og derfor nedsatt produksjon av acetyl-CoA. Acetyl-CoA er obligatorisk allosterisk aktivator av pyruvatkarboksylase, et sentralt glukoneogent enzym. I fravær av en høy intramitokondriell [acetyl-CoA] blir pyruvatkarboksylasen ikke aktiv nok, og det kan bli fastende hypoglykemi grunnet manglende glukoneogenese. Det ingen markert ketose fordi β -oksidasjonen av lange fettsyrer samtidig er nedsatt.

(III) Det finnes også en acyl-CoA dehydrogenase som har maksimal aktivitet for acyl-CoA med kjedelengder fra 14-20 karbonatomer (palmitoyl-CoA dehydrogenase). I motsetning til oktanoyl-CoA dehydrogenasen synes det ikke å være påvist noen sykdom som skyldes manglende palmitoyl-CoA dehydrogenase aktivitet. Hva kan være årsaken til denne forskjellen?

Svar: Manglende palmitoyl-CoA dehydrogenase aktivitet betyr at evnen til å β -oksidere lange fettsyrer, et primært energisubstrat, helt opphører. Et individ med en så alvorlig metabolsk defekt blir ikke levedyktig. Manglende oktanoyl-CoA dehydrogenase aktivitet innebærer at lange fettsyrer kan delvis β -oksideres, og er derfor mindre alvorlig.

Oppgave C (18 vekttall)

12. Beskriv kort hvordan korrekturlesing (proofreading) foregår i forbindelse med DNA-replikasjon.

Svar: DNA-replikasjonen foregår i S-fase av cellesyklus. Feilinkorporert base ved 3'-enden av den voksende DNA-tråden blir fjernet ved hjelp av 3'- til 5'-exonukleaseaktivitet forbundet med DNA-polymerasen. Deretter blir korrekt base inkorporert.

13. Gjør rede for ulike DNA-reparasjonsmekanismer.

Svar: Følgende mekanismer bør beskrives:

Korrekturlesning: 3'- til 5'-exonukleaseaktivitet til DNA-polymerasen (se foregående spørsmål)

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-ryggraden" hvor basen mangler blir fjernet ved hjelp av endonuklease/lyase, før DNA-polymerase setter inn rett nukleotid og DNA-ligasen ligger 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 ligger 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 det prokaryote system gjenkjennes tråden som er feil ut fra redusert metylering av DNA. I det eukaryote system 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 ligger DNA-tråden sammen.

Dobbeltbrudd på DNA er nevnt på forelesningene, men det er ikke forventet at studentene skal gjøre rede for mekanismene for non-homolog og homolog "end-joining".

14. Angi minst fire hovedtyper RNA-molekyler som finnes i eukaryote celler.

Svar: Det finnes en rekke forskjellige RNA-molekyler i eukaryote celler. De som er blitt omtalt på forelesninger er:

mRNA

tRNA

rRNA

snRNA

miRNA

15. Beskriv reaksjonen som katalyseres av thymidylat syntase.

Svar: Figuren nedenfor beskriver reaksjonen som katalyseres av thymidylat syntasen. Det forventes ikke at studentene skal kunne strukturformler. Det er heller ikke spurt om hvor og hvordan forskjellige medikamenter påvirker reaksjonen.

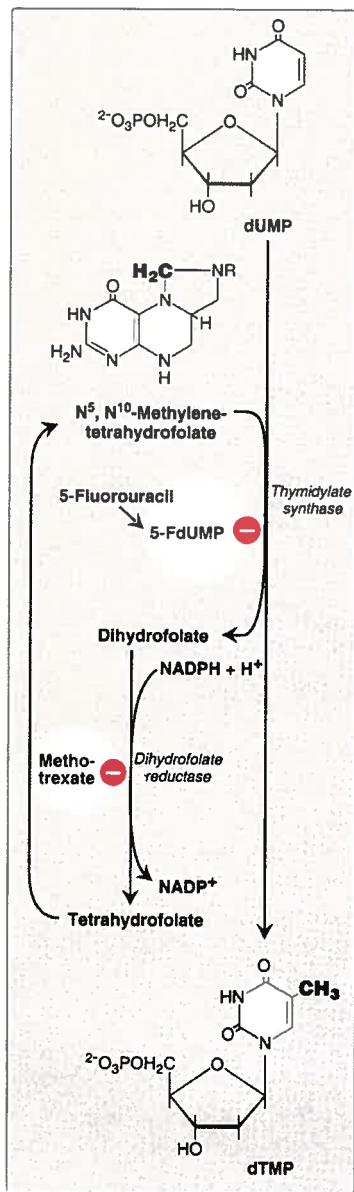


Figure 22.23
 Synthesis of dTMP from dUMP,
 illustrating sites of action of
 antineoplastic drugs.

16. Forklar prinsippet for Sangers dideoksymetode for DNA-sekvensering.

Svar: Det forventes at studentene beskriver hovedtrinnene i Sanger dideoxi-metoden og at de gjør rede for manuell og/eller automatisk DNA-sekvensering:

Trenger enkelttrådig DNA (templat), primer, dNTP, ddNTP, DNA polymerase og buffer. Reaksjonen settes opp i 4 rør med henholdsvis ddGTP, ddATP, ddTTP, ddCTP (eller i et rør hvis man benytter fire ddNTP merket med 4 ulike fluorescerende forbindelser). Forlengelsen av den nysyntetiserte DNA-tråden stopper når en ddNTP inkorporeres. Produktene fra de 4 reaksjonene separeres og påvises (for eksempel ved gelelektroforese og merkede ddNTP). Ved å lese av signalene kan DNA-sekvensen i den nylagde DNA-tråden bestemmes.

Oppgave D (18 vekttall)

17. Forklar hvordan trisomi vanligvis oppstår. Tegn gjerne en figur.

Svar: Ved trisomi har individet en ekstra kopi av ett kromosom, slik at totalt kromosomtall er 47. Trisomier oppstår vanligvis ved feil i meiosen ved at de to homologe kromosomene ikke separeres korrekt i Anafase I, eller at de to kromatidene ikke separeres korrekt i Anafase II. Dette kalles non-disjunction.

18. Gi en mulig forklaring på at sannsynligheten for å få et barn med trisomi øker med mors alder?

Svar: Non-disjunction forekommer hyppigst i oogenesen. F.eks er ca 95 % av trisomi 21-tilfellene et resultat av feil i den maternelle meiosen. Årsaken til dette fenomenet er ikke kjent, men en observasjon er relevant: Hos jenter starter meiosen i løpet av fosterutviklingen med utvikling av primær-oocytter. Disse er arrestert i profase I ved fødsel. Ved ovulasjon avsluttes meiose I, og meiose II avsluttes ved befruktning. Dermed har meiosen hos eldre kvinner vært arrestert i mange flere år enn hos en yngre kvinne.

19. Hvilke forutsetninger må ideelt sett være tilstede for at en polymorfisme skal være i Hardy-Weinberg likevekt?

Svar: Det er visse betingelser som ideelt sett skal være oppfylt for at populasjonen skal være i Hardy-Weinberg likevekt. Det må være tilfeldig hvem som får barn med hvem i populasjonen, altså tilfeldig partnervalg (random mating). Det skal ikke foregå migrasjon verken ut eller inn av populasjonen. Populasjonen må være tilstrekkelig stor (ideelt sett uendelig stor) slik at man unngår genetisk drift fra en generasjon til en annen. Ingen nye mutasjoner må oppstå i genpoolen. Ingen seleksjon i form av at det er genotypeavhengige forskjeller i overlevelse og reproduksjonsevne. (Alle populasjoner bryter selvsagt med dette, men Hardy-Weinberg likevekten har vist seg å være relativt robust).

20. Forklar begrepene seleksjon og fitness.

Svar: Fitness og seleksjon henger sammen og er avhengige begreper. Seleksjon er den ikke-tilfeldige prosessen hvor genetiske polymorfismer som gir fordelaktige fenotyper øker i frekvens i en populasjon over tid. Fitness betegner individets relative sjanse for overlevelse og dermed mulighet for å overføre genvariantene sine til neste generasjon. Fitness (f) og seleksjon (s) påvirker dermed sannsynligheten for at et mutert allel nedarves til neste generasjon, og bestemmes av overlevelse og fertilitet. $f = 0$: full seleksjon mot mutasjon (genetisk letal); $f = 1$: ingen seleksjon. Seleksjonskoeffisienten = $1-f$

21. Gi et eksempel på en balansert polymorfisme og forklar hva dette betyr.

Svar: F.eks Sigdcelleanemi. Seleksjonskrefter virker både for å opprettholde og redusere frekvensen av sykdomsallelet. Grunnen er at sykdomsallelet i dobbel dose, altså i homozygote individer, gir sigdcelleanemi, mens det i enkel dose gir en fordel (heterozygot fordel) gjennom å beskytte mot malaria.

Oppgave E (26 vekttall)

22. Hvilke elementer er spesielt fremtredende i cytoplasmaet i de to Cellene A og B vist på hvert sitt elektronmikroskopiske bilde (vedlegg 1)?

Svar: I celle A er cytoplasma svært rikt på frie ribosomer, mange er organisert i grupper (polyribosomer; som er i gang med å lese av samme mRNA molekyl). I bilde B er det ru endoplasmatiske retikulum (rER) som dominerer.

23. Hva kan du si om funksjon eller tilstand til disse to ulike cellene ut fra deres morfologi?

Svar: Frie ribosomer i celle A syntetiserer proteiner som skal brukes internt i cellen, enten i cytoplasma, kjerne, mitokondrier eller peroksisomer. Den svært høye andelen frie ribosomer ses typisk ved celledeling, der cellen skal lage nye proteiner til selve celledelingen, samt fordoble mye av cellens innhold. (Kreves ikke besvart: Bildet viser en lymfoblast, en immuncelle i celledeling. Cellekjernen har en del kondensert kromatin, det er mindre typisk ved hurtig celledeling). Celle B har svært mye rER, dette ses kun i celler som produserer mye protein som skal eksporteres ut av cellen (proteinsekresjon). Det ses ikke tydelige innslag av lagringsvesikler, derfor er det rimelig å anta at sekresjonen ikke er regulert, men foregår kontinuerlig (konstitutiv sekresjon).

24. To hovedveier anvendes av celler til nedbrytning av intracellulære proteiner. Gjør kort rede for disse.

Svar: Proteiner brytes ned i lysosomer eller proteasomer. Proteasomet ligger fritt i cytoplasma og er et kompleks av mange ulike proteiner, der hovedoppgaven er å bryte proteinene ned til aminosyrer og oligopeptider gjennom å hydrolysere peptidbindingene. Sylinderform, proteaser virker på innsiden. Endene av sylinderen mottar proteiner fra cytoplasma som på forhånd er merket for nedbrytning med ett eller flere ubikvitinmolekyler. Ved hjelp av ulike ubikvitin ligaser velges bestemte proteiner ut for degradering. Lysosomet er i motsetning til proteasomet en membrankledd organelle som inneholder sure hydrolaser inkludert proteaser. Lysosomet degraderer proteiner fra vesikler som fusjonerer med endosomer/lysosomer. Disse proteinene kan stamme fra cellens omgivelser, plasmamembranen, endosomer og transportvesikler. I tillegg vil proteiner fra ulike andre opprinnelser (kjernen, mitokondrier, cytosol) kunne leveres til lysosomet i autofagosomer. Detaljer i autofagiprosessen kreves ikke beskrevet.

25. Gjør kort rede for reseptormediert endocytose og resirkulering av membranreseptorer.

Svar: Endocytose kan foregå via mange ulike mekanismer. Klatrin-avhengig endocytose er den eneste som er undervist noenlunde i detalj: Adaptin binder seg til transmembranreseptorer som har bundet sin ligand. Klatrin binder seg deretter til adaptin og danner en fordykning ved polymerisering av flere klatrinmolekyler. Avsnøring av en klatrinkledd endocytotisk vesikkel skjer ved hjelp av dynamin. Vesikkelen fusjonerer med et endosom (kreves ikke spesifisert SNARE-proteiner her). Lav pH i endosomet vil ofte få ligander til å løsne fra deres reseptorer. For mange reseptorer (som for eksempel LDL-reseptoren) foregår tilbaketransport via transportvesikler fra endosomer til plasmamembranen, og de kan resirkulere et stort antall ganger mellom celleoverflaten og endosomer. Ligandene, som for eksempel LDL, transporteres derimot til sene endosomer og lysosomer for nedbrytning. Noen membranreseptorer følger ligandene til sene endosomer/lysosomer og brytes ned. (Kreves ikke besvart: En tredje skjebne i polariserte celler (f.eks. i tarm

eller placenta) er endocytose fra basolateralsiden av cellen, transport gjennom cellen og eksocytose fra apikalmembranen (eller omvendt), såkalt transcytose).

26. Beskriv oppbygning av og angi funksjoner for basalmembranen.

Svar: Overgangssone mellom organer/strukturer og omgivende bindevev. Basalmembran (BM) er en overgangssone mellom organer/strukturer og omgivende bindevev. Den består av kollagen IV, laminin, fibronektin og proteoglykaner i et nettverk. Disse er bl.a. bindingsmolekyler for f.eks kollagen og integrin

Funksjoner:

BM fungerer som feste til ekstracellulær matriks. BM er et molekylært filter og hindrer innvekst av uønskede celler. Den strukturerer/”former” omgivende vev og styrer styrer regenerasjon. BM har en noe varierende organspesifikk funksjon

27. Beskriv struktur til proteoglykanaggregater og angi deres funksjoner i ekstracellulær matriks.

Svar: Uforgrenede polysakkarider med repeterende disakkarider (glykosaminoglykan, GAG) er bundet kovalent til et kjerneprotein. Dette kalles da et proteoglykan (PG). Finnes ofte i store aggregater. Sukkere med negative ladninger fører til at PG er sterkt hydrofile og de sveller derfor sterkt (osmotisk aktive).

Funksjoner

Proteoglykaner motstår kompresjon og øker volumet. De har ofte en smørefunksjon. PG virker som et molekyl- og cellefilter og fungerer som et reservoir for sekreterte molekyler.

I nervemuskel-synapsen hos virveldyr brukes den kjemiske forbindelsen acetylkolin (ACh) som neurotransmitter.

28. Beskriv mekanismene som sørger for at ACh blir produsert og lagret i nerveterminalene i denne synapsen. Eksocytosemekanismen (frisetningen av transmitteren) skal ikke beskrives.

Svar: Acetylkolin produseres i nerveterminalenes cytoplasma via en reaksjon katalysert av det cytoplasmatiske enzymet kolin acetyltransferase.

Substratene for reaksjonen er acetylCoA (et sentralt metabolsk produkt som kan for eksempel fremskaffes fra glykolyse eller fettsyrenedbrytning) og kolin, som i kolinerge nerveterminaler vanligvis fremskaffes ved at ekstracellulært kolin blir transportert tilbake inn i nerveterminalens cytoplasma (via en Na⁺-avhengig symporter som er spesifikk for kolin). Deretter følger lagring av den syntetiserte transmitter ACh i synaptiske vesikler. Disse vesiklenes evne til å akkumulere ACh avhenger av en vesikulær protonpumpe (navn: V-ATPase, som er tilstede i mange cellulære strukturer, disse detaljene er det ikke nødvendig å kunne) som gjør det indre av vesikkelen surt (til pH 5,5), og en spesifikk vesikulær ACh-transportør (VACHT) som bytter ut protoner fra vesikkellumen med ACh fra cytoplasma via en antiport-mekanisme. ACh blir

derived blir fraktet fra cytoplasma inn i vesiklene mot en stor konsentrasjonsgradient.

Når frisatt ACh bindes til acetylkolinreseptoren i nervemuskelens postsynaptiske plasmamembran oppstår det en lokal depolarisering av membranpotensialet som kalles endeplatepotensialet.

29. Beskriv hvorledes dette endeplatepotensialet kopler aktiviteten i nervemuskelens synaps til aktivering av muskelens kontraktile apparat. Selve kontraksjonsmekanismen (myosinets bevegelse langs aktinfilamenter) skal ikke beskrives.

Svar: *De følgende punkter bør kunnes: Endeplatepotensialet depolariserer muskelmembranen til terskelverdien for de spenningsregulerte Na^+ -kanalene som finnes i alle tverrstripte muskler. Det resulterende aksjonspotensialet ledes ut over muskelens overflate og inn i T-rørene som penetrerer muskelens indre. Her vil den kortvarige depolariseringen av T-rørenes membran påvirke en lokal Ca^{2+} -kanal i det sarkoplasmatiske retikulum til å åpne seg, og Ca^{2+} strømmer ut i muskelens cytoplasma. Økning av konsentrasjonen av cytoplasmatisk Ca^{2+} fører til at dette ionet binder seg til det kalsiumbindende troponin-proteinet. Kalsium-troponinkomplekset påvirker konformasjon av proteinet tropomyosin, som normalt er bundet til aktin slik at myosinhodet ikke har adgang til sitt bindingssete på aktin. Troponinbinding blottlegger dette området, myosin kan nå bindes til aktin, og kontraksjonsmekanismen kan begynne.*