

Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Høst 2011

Onsdag 18. januar 2012 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av seks (6) sider, inklusive Vedlegg 1

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

Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X.

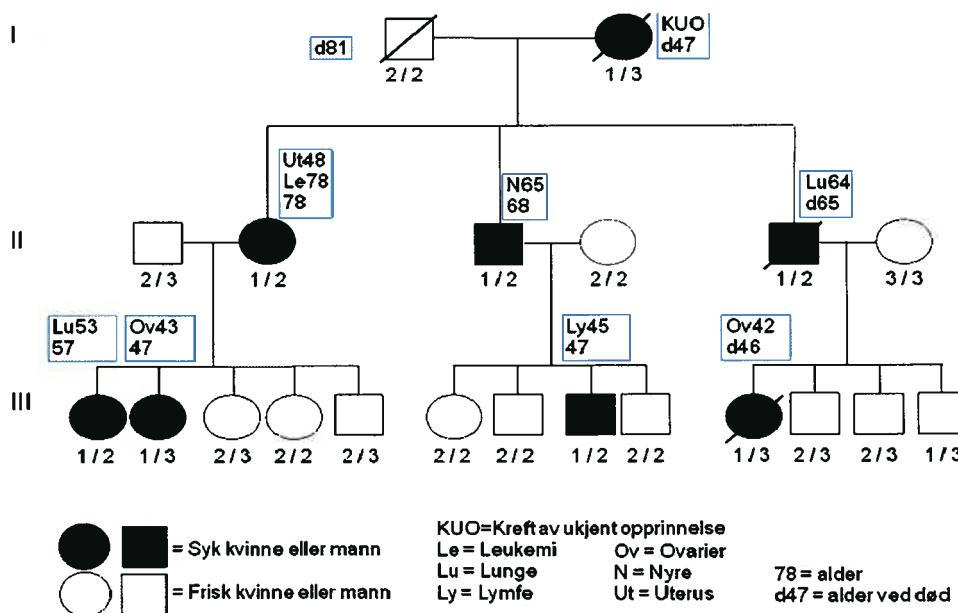
Oppgave A (22 vekttall)

Kreft kan oppstå som et resultat av spontane mutasjoner i somatiske celler, men kan også skyldes nedarvede mutasjoner.

1. Forklar hvorfor kreft bare i svært sjeldne tilfeller skyldes nedarvede mutasjoner i gener som koder for Ras.
2. Hva slags typer gener kan være mutert i arvelige kreftformer? Gi minst to eksempler på slike gener, og forklar hvordan mutasjoner i disse genene kan bidra til kreftutvikling.
3. Nevn minst 4 ulike faktorer som kan forebygge kreft.

Ved arvelig kreft er autosomal dominant arv det vanlige mønsteret.

4. Begrunn ut fra figuren under hvorfor du mener dette er tilfelle i familien som er vist.



*I figuren vises også nedarvingen av allelene til en genetisk markør som har tre ulike alleler (1, 2 og 3). LOD score er 2,38.*

5. a) Hva er en genetisk markør, og hva menes med begrepet polymorfisme?  
b) Hva kan være årsakene til at LOD score er lav i denne analysen? Hvordan vil du utvide analysen for å styrke holdepunktet for at markøren og sykdomsgenet er koplet i denne familien?
6. Hva er segmentduplikasjoner, SINE- og LINE-elementer?
7. Beskriv kort en metode for å undersøke hele genomet til en pasient for å påvise mikrodelesjoner og mikroduplikasjoner.

### **Oppgave B (12 vekttall)**

8. Hva er spleising? Hvor i cellene foregår spleising? Hvordan utfører cellene spleising? Hva menes med alternativ spleising? Hva er hensikten med alternativ spleising?
9. Hvordan kan post-translasjonelle modifikasjoner av histoner påvirke transkripsjonen av gener?
10. Du ønsker å produsere et humant protein i bakterier. Til din disposisjon stilles en cDNA-klon og en genomisk klon. Hvilken klon vil du benytte? Begrunn svaret.
11. Forklar hvordan folat påvirker syntesen av purinnukleotider.

### **Oppgave C (10 vekttall)**

*Når en ligand bindes til en membranbundet reseptor, starter ofte en kaskade av reaksjoner.*

12. Hva er de viktigste grunnene til at signalveier ofte består av flere ledd (kaskadereaksjoner)?

*Noen hormoner/vekstfaktorer fører til en rask biologisk respons, mens andre fører til en mer langsom biologisk respons.*

13. Forklar hvorfor noen signalveier gir en rask biologisk respons (sekunder/minutter) mens andre gir en langsom biologisk respons (timer)?

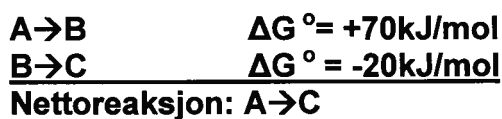
*Ulike signaler og ulike signalveier kan føre til celleoverlevelse, cellevekst eller celleproliferasjon (celledeling).*

14. Beskriv to signalveier som fører til henholdsvis celleproliferasjon (celledeling) og celleoverlevelse (anti-apoptotisk signal). Bruk gjerne tegninger for å beskrive signalveiene.

### Oppgave D (16 vekttall)

Adrenalin, glukagon og insulin er sentrale hormoner hva angår integrering og regulering av intermediær metabolisme.

15. Fettvevsmetabolismen er gjenstand for metabolsk regulering. Til hvert av de tre påfølgende utsagn er det knyttet flere svaralternativer, men bare **ett** er korrekt. Angi for hvert svaralternativ om det er korrekt eller galt og begrunn svaret ditt.
- A. Når blodkonsentrasjonen av insulin øker vil dette medføre at:
- (i) Aktiviteten til både glukokinase og heksokinase i lever og skjelettmuskel stimuleres og medvirker til at konsentrasjonen av glukose i blodet vil falle.
  - (ii) Lipolysen i fettvev hemmes, mens lipidsyntesen stimuleres.
  - (iii) Glykolyisen i leveren stimuleres fordi konsentrasjonen av fruktose-2,6-bisfosfat i levercellene blir omtrent null.
- B. Når blodkonsentrasjonen av adrenalin øker vil dette medføre at:
- (i) Den hormonsensitive lipasen blir defosforylert og lipidsyntesen stimuleres.
  - (ii) Den hormonsensitive lipasen fosforyleres og aktiveres, og lipolysen stimuleres.
  - (iii) Glykogen fosforylase i lever og skjelettmuskel defosforyleres og blir aktivt og glykogenolysen stimuleres.
- C. Konsentrasjonen av glukose i blodet medvirker i reguleringen av lipidmetabolismen fordi:
- (i) Fettvevscellene er fullstendig avhengige av glykolyisen til dekning av eget energibehov.
  - (ii) Fettvevscellene kan bare anvende blodglukose til syntese av glyserol-3-fosfat.
  - (iii) Høy blodkonsentrasjon av glukose og insulin medfører inaktivering av acetyl-CoA karboksylase og stimulerer derfor fettsyresyntesen i lever.
16. Skisser katabolismen av metanol og etanol. Kan du ut fra dette forklare hvorfor metanol er svært giftig? Begrunn svaret ditt.
17. Enzymer som regulerer intermediær metabolisme katalyserer ofte termodynamisk koblede reaksjoner, som skissert:



Begrunn om hvert av de påfølgende svaralternativer er korrekt/ikke korrekt:

- (i)  $\Delta G^{\circ}$  og  $\Delta G$  er negative for nettoreaksjonen  $A \rightarrow C$
- (ii) Likevektskonstanten ( $K_{eq}$ ) er  $\ll 1$  for nettoreaksjonen  $A \rightarrow C$
- (iii) Reaksjonen vil gå spontant fra  $C \rightarrow A$  ved standard betingelser
- (iv)  $K_{eq} \ll 1$  for nettoreaksjonen fra  $C \rightarrow A$

18. Virkningsmekanismen til enzyminhibitorer kan bestemmes fra et Lineweaver-Burk plot. Begrunn om hvert av de påfølgende svaralternativer er korrekt/ikke korrekt:

- (i) En ikke-konkurrerende inhibitor fører til redusert  $K_m$
- (ii)  $K_m$  endres ikke i nærvær av en konkurrerende inhibitor
- (iii) En ikke-konkurrerende hemming kan oppheves ved å øke substratkonsentrasjonen
- (iv) En ikke-konkurrerende inhibitor fører til økt  $V_{max}$
- (v)  $V_{max}$  endres ikke i nærvær av en konkurrerende inhibitor

19. Hvilke(t) av de følgende utsagn vedrørende et enzyms aktive sete er korrekt(e):

- (i) Aminosyrene som danner det aktive setet må etterfølge hverandre i polypeptidkjeden
- (ii) Bare én aminosyre inngår i det aktive setet
- (iii) Proteinets tredimensjonale struktur bestemmer spesifisiteten til det aktive setet
- (iv) Alle aminosyresidekjedene i det aktive setet inngår i den enzymkatalyserte reaksjonen

### Oppgave E (20 vekttall)

*Det er ikke uvanlig at eldre mennesker blir brakt til sykehus på grunn av dehydrering.*

- 20. Hvordan er plasmaosmolaliteten i denne tilstand, og hvilken effekt har dehydrering på volum av plasma og interstitialvæske? Begrunn svaret.
- 21. Hvilken effekt kan dehydrering ha på hjernecellers volum? Begrunn svaret.
- 22. Hvordan kan celler motvirke akutte osmolalitetsforandringer (både hyper- og hypoosmolalitet)?

*Overføring av informasjon fra sentralnervesystemets motoriske nerveceller til skjelettmuskel krever evne til både å produsere aksjonspotensialer og evne til rask ledning av disse potensialene.*

- 23. Redegjør for dannelsen av aksjonspotensialet. Diskuter både de elektriske og kjemiske drivkreftene som oppstår samt resulterende endringer i membranpotensialet.
- 24. Beskriv hvordan myelinskjeden i perifere nerver er bygget opp, med spesiell vekt på ionekanalers plassering.
- 25. Forklar hvorfor aksjonspotensialer ledes raskere i myeliniserte enn i ikke-myeliniserte aksoner.

### Oppgave F (20 vekttall)

- 26. Hvilke tre ulike vevstyper er vist på de tre lysmikroskopibildene A-C (vedlegg 1)? Begrunn svaret.
- 27. Beskriv (gjærne med tegning) oppbygningen av en sarkomer i en tverrstripet skjelettmuskelcelle. Gjør rede for de molekylære mekanismene som gjør det mulig for sarkomeren å forkorte seg, og ATPs rolle i denne prosessen. Regulering av kontraksjonen skal ikke beskrives.
- 28. Proteiner finnes i ulike lokalisasjoner i cellen. Gjør kort rede for de viktigste mekanismer som sørger for at transmembranproteiner i plasmamembranen kommer til riktig bestemmelsessted etter translasjonen.

29. Membranproteiner kan forankres i lipidmembraner på flere ulike måter. Beskriv minst tre av disse.
30. Beskriv struktur og funksjoner av ulike spesialiserte cellekontakter.
31. Kollagenproteiner kan deles inn i 3 ulike klasser. Hva kalles disse klassene? Beskriv funksjoner og forekomst av noen av disse ulike typer kollagener.

Det medisinske fakultet, Oslo, 9. januar 2012



---

Harald Osmundsen  
Signatur leder av eksamenskommissjon

**Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Høst 2011**

Onsdag 18. januar 2012 kl. 09:00-15:00

**Oppgavesettet består av seks (6) sider, inklusive Vedlegg 1**

**Viktige opplysninger: Oppgavesettet utgjør totalt 100 vekttall. Antall vekttall er vist i parentes ved hver spørsmålsgruppe.**

**Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X.**

**Oppgave A (22 vekttall) Svar:**

1. Onkogener er muterte protoonkogener. Mutasjoner i protoonkogener virker dominant på cellulært nivå, dvs. mutasjoner i ett av allelene er nok til å bidra til kreftutvikling. Ras kodes fra et protoonkogen, og dermed vil en nedarvet mutasjon i ett av allelene i en celle allerede i fosterutviklingen kunne føre til feil celledifferensiering som kan resultere i at fosteret aborteres. I de sjeldne tilfellene av nedarvede Ras-mutasjoner, utvikles ofte kreft raskt etter fødselen.
2. Arvelig kreft skyldes som regel mutasjoner i tumorsuppressorgener (TSG). Mutasjoner i TSG er ressesive på cellulært nivå, dvs det må mutasjoner i begge allelene av et TSG for at det skal kunne bidra til kreftutvikling. I en person med en nedarvet mutasjon i TSG vil det andre allelet kunne muteres somatisk og dermed resultere i at personen får økt disposisjon for å utvikle kreft. Eksempler på TSG er genene som koder for: Rb, p53, bax, p16.  
Rb: Mutasjon i begge allelene av genet vil føre til at Rb ikke lenger vil bindes til E2F. Dermed vil E2F være fri til kontinuerlig å transkribere S-fasegener, noe som fører til at cellene passerer R-punktet i G1 uten at cellene har fått et eksternt vekstfaktorsignal. Resultatet er økt sjans for nye mutasjoner og dermed for kreftutvikling.  
p53: Mutasjoner i begge alleler av *TP53* vil føre til at p53 blir inaktivert og/eller degradert. Dermed vil ikke p53-proteinet kunne fungere som en transkripsjonsfaktor for genene som koder for p21, Gadd45 og bax. Cellene vil da kunne passere R-punktet i G1 uavhengig av vekstfaktorer (pga mangel på p21), vil ikke få reparert DNA (pga mangel på Gadd45), og vil ikke kunne gå i apoptose (pga mangel på bax). Resultatet er økt sjans for nye mutasjoner – og dermed for kreft.  
p16: p16 er en CKI som hemmer CDKene i G1-fasen av celledifferensieringscyklus. Mutasjoner i begge alleler av genet som koder for p16 vil redusere p16-nivået slik at det ikke lenger kan hemme CDKene. Resultatet er konstitutivt aktiverte CDKer, noe som i sin tur fører til vekstfaktor-uavhengig passering av R-punktet i G1, økt sjans for nye mutasjoner og dermed for kreft.

- Bax: Som et resultat av et apoptose-signal, vil bax normalt danne porer i ytre mitokondriemembran. Cytokrom C vil lekke ut i cytosol, noe som leder til aktivering av caspasene (effektor-enzymene involvert i apoptose). Mutasjoner i begge alleler av *BAX* resulterer i at cellene ikke lenger kan få aktivert caspasene, noe som kan føre til at for eksempel en celle med skadet DNA ikke går i apoptose. Cellen kan overleve med skadet DNA, noe som kan gi økt sjans for nye mutasjoner – og dermed for utvikling av kreft.
3. Faktorer som kan hindre kreft: stumpe røyken, innta 5 frukt/grønnsaker om dagen, være fysisk aktiv, redusere inntak av alkohol og rødt kjøtt, fornuftig soling (soling øker sjanser for mutasjoner, men vitamin D beskytter mot kreft), unngå fedme.
  4. Siden sykdommen finnes i hver generasjon (vertikalt arvemønster) er det mest sannsynlig dominant arvegang. Siden sykdommen er nedarvet fra far til sønn i denne familien, er den høyst sannsynlig ikke X-bundet. Altså er autosomt dominant arvegang mest sannsynlig.
  5. **a) Genetisk markør:** et locus som har to eller flere alleler som kan identifiseres. Det kan være et gen, et restriksjonsenzymsete eller karakteristika ved DNA som tillater påvisning av ulike versjoner av et locus (eller dets produkt). Nedarvingen av de ulike markørene kan følges i familier. **Polymorfisme** betyr tilstedeværelse av to eller flere varianter i en gitt posisjon i genomet, f eks en markør som finnes som flere varianter, alleler, er polymorf. **b)** Det er for få observasjoner i familien, og analysen er gjort med kun en markør. Derfor kan man ikke utelukke at kosegregasjon av markør og fenotype er tilfeldig. LOD score viser styrken på observasjonen (mer enn 1:1000 sjans for at observasjonen skyldes tilfeldighet, ikke kobling). Noen vil kanskje også nevne at det kan være en utfordring å fastslå fenotypen, spesielt i III-generasjon, siden kreft gjerne utvikler seg sent i livet. Analysen vil enkelt kunne utvides ved å inkludere flere markører.
  6. En segmentduplikasjon er et DNA-segment på en til flere hundre kb, som finnes i opptil flere dusin kopier i det humane genomet, og hvor kopiene er mer enn 90% like i sekvens. Kopiene kan enten befinne seg på ett kromosom, eller på forskjellige kromosomer. LINE og SINE (Long/Short interspersed nuclear elements) er spredt i det humane genomet og utgjør til sammen ca 1/3 av genomsekvensen. Full-lengde LINE elementer inkluderer gener som koder for enzymer som kan muliggjøre forflytning innen genomet, via et RNA-transkript. LINE kan være opptil 8kb i utstrekning og de finnes i nesten en million kopier i genomet, mens SINE er 100-400bp og finnes i over en million kopier.
  7. I forelesningene er kun en metode beskrevet for å undersøke hele genomet mhp duplikasjoner og delesjoner. Dette er mikromatrisebasert komparativ genomhybridisering (array CGH, aCGH). (Komparativ genomhybridisering kan også gjøres på metafasekromosomer, men dette er ikke beskrevet i detalj på forelesning, og metoden har betydelig dårligere oppløsning enn aCGH). Ved aCGH benyttes matriser hvor svært mange DNA-sekvenser (oligonukleotider) er satt av på et underlag. Posisjonen til hver oligo både i matrisen og i genomet er kjent. I et aCGH-eksperiment innmerkes DNA fra pasienten med en farge (f eks grønn), mens referanse DNA innmerkes med en annen farge (f eks rødt). De to DNA prøvene blandes sammen og hybridiseres til matrisen. Ved avlesing registreres intensiteten av begge fargene for hvert punkt i matrisen, og forholdet mellom intensiteten av de to fargene avslører delesjoner og duplikasjoner: I eksempelet vil et punkt i matrisen som har mer

grønn enn rød farge, representere et område i genomet som er økt i kopitall hos pasienten. Tilsvarende vil punkter som er mer røde representere områder i genomet hvor kopitallet er lavere i pasienten enn i referansen, altså en delesjon i pasienten.

### **Oppgave B (12 vekttall) Svar:**

8. Med spleising menes fjerning av intronsekvenser i primærtranskripter for eukaryote mRNA. Spleisingen foregår i cellekjernen. Prosessen utføres av spleisosomer, som består av protein- og RNA-komplekser. Alternativ spleising innebærer at forskjellige exon-sekvenser vil bli beholdt i forbindelse med prosesseringen av primærtranskriptet til det modne mRNA. Det vil oppstå forskjellige mRNA. Hvis disse mRNA-forskjellene omfatter den åpne leserammen, fåes forskjellig aminosyresekvens og dermed mulighet for endret funksjon.
9. Den N-terminale enden av histoner kan gjennomgå flere typer post-translasjonelle modifikasjoner, blant annet kan lysiner bli acetylet og metylert. Studentene bør kunne nevne at acetylering av lysiner vil fjerne den positive ladningen til sidekjeden til lysin og dermed gjøre interaksjonen mellom histoner og DNA svakere. Dette gjør at DNA blir løsere pakket og lettere tilgjengelig for transkripsjonsregulering. Det forventes ikke at studentene skal kunne navnene på de involverte enzymene (histon acetyltransferase, histon deacetylase).
10. Du benytter cDNA-klonen fordi den ikke inneholder noen introner. Bakterier kan ikke utføre spleising.
11. Folat er et vitamin. Tetrahydrofolat er en bærer av en-karbon-fragmenter. Disse en-karbon-fragmentene får tetrahydrofolat fra aminosyrer og inkorporerer de i purinringen i forbindelse med syntese av purinnukleotider. Lave nivåer av folat vil redusere syntesen av purinnukleotider.

### **Oppgave C (10 vekttall) Svar:**

12. Kaskadereaksjoner fører til amplifisering av signalet. At signalet overføres i flere ledd, muliggjør kontroll av signalet ved hjelp av molekylære brytere. At signalet består av flere ledd muliggjør også integrering av to ulike signaler (som kommer fra to ulike, aktiverte reseptorer).
13. Signaler som fører til endring av enzyms aktivitet eller til endret struktur av proteiner i cytoskjellettet eller kjernen er raske, mens signaler som fører til endret genuttrykk er langsommere. Det aller raskeste signalet får man når en neurotransmitter bindes til en ligandstyrt ionekanal.
14. Når en vekstfaktor som f.eks PDGF bindes til sin reseptor, vil reseptoren dimerisere og reseptorens tyrosin kinase domene bli aktivert. Reseptoren vil nå bli auto kryssfosforylert på flere tyrosin residuer. Ett av de fosforylerte tyrosinene binder adaptorproteinet Grb2 via dette proteinets SH2 domene. Grb2 kan nå binde og aktivere en GDP/GTP utbyttingsfaktor (SOS), noe som fører til at et lite G-protein Ras bytter ut GDP med GTP. Ras blir derved aktivert og dette fører til aktivering av en MAPKKK som fosforylerer og aktiverer MAPKK. Denne kinasen vil i sin tur fosforylere og aktivere MAPK. MAPK er en effektorkinase som kan fosforylere mange substratproteiner både i cytosol og i kjernen. Noen av substratproteinene er transkripsjonsfaktorer som sørger for at gener som er nødvendig for celledeling blir transkribert.



Når cellen mottar et overlevelsessignal vil også en reseptor tyrosin kinase bli aktivert. Nå vil imidlertid en PI3 kinase bli bundet til reseptoren via sitt SH2 domene og derved bli aktivert. PI3 kinase fosforylerer et inositol fosfolipid (PI 4-fosfat) som sitter i membranen slik at det blir dannet PI 3,4-bisfosfat. Dette molekylet fungerer som et forankringssete for to kinaser, Protein kinase 1 og Akt. Protein kinase 1 fosforylerer Akt. Akt blir samtidig fosforylert av en annen kinase i cytoplasma. Til sammen fører dette til at Akt blir aktivert og slipper taket i PI 3,4-bisfosfat. Aktivert Akt fosforylerer så et apoptosefremmende protein Bad som derved blir inaktivert. Samtidig slipper Bad taket i Bcl2 som er en inhibitor av apoptose. Man får altså hemmet apoptose og fremmet overlevelse.

#### **Oppgave D (16 vektall) Svar:**

15. **A(i): Galt.** Heksokinase finnes i lever og skjelettmuskel, men påvirkes ikke av insulin. Glukokinase finnes i lever, men ikke i skjelettmuskel. Glukokinase aktiviteten i lever stimuleres både av insulin og høy [blodglukose], mens heksokinase-aktiviteten ikke påvirkes. Det er derfor særlig glukokinaseaktiviteten som medvirker til at leveren metaboliseres overskudd av blodglukose.

**A(ii): Korrekt.** Lipolysen vil hemmes fordi insulin er anti-lipolytisk og vil defosforylere, og derved hemme, den hormonsensitive lipasen. Glut-4 aktiviteten i adipocytterne stimuleres, økt glukose opptak stimulerer glykolysen og derfor øker konsentrasjonen av glyserol-3-fosfat som er hastighetsbegrensende for lipidsyntesen. Lipidsyntesen stimuleres derfor.

**A(iii): Galt.** Riktignok blir hepatisk glykolyse stimulert, men dette skyldes at [fruktose-2,6-bisfosfat] øker, fordi insulinpåvirkning stimulerer syntesen av fruktose-2,6-bisfosfat (samtidig som nedbrytningen hemmes). Dette molekylet er en meget potent allosterisk aktivator av fosfofruktokinase 1 (og potent hemmer av fruktosebisfosfatase), noe som resulter i økt glykolyseaktivitet.

**B(i): Galt.** Adrenalinbinding til adipocytter resulterer i cAMP-avhengig fosforylering av hormonsensitive lipase, som derved aktiveres.

Adrenalinpåvirkning indikerer en stressituasjon, der [insulin] i blodet er nedsatt (også som et resultat av økt [adrenalin] i blod. Følgelig er insulineffekten på adipocytterne undertrykt; stimulert lipidsyntese blir derfor umulig.

**B(ii): Korrekt.** Den hormonsensitive lipase aktiveres bl.a. via en cAMP-avhengig fosforylering som kan initieres ved binding av adrenalin til en  $\beta$ -receptor i adipocyttenes cellemembran. Aktivering av denne lipasen gir stimulert lipolyse, hvilket passer for en stressituasjon.

**B(iii): Galt.** Glykogen fosforylase i lever og skjelettmuskel aktiveres direkte ved fosforylering katalysert av glykogenfosforylase kinase. Det krever forutgående fosforylering og aktivering av glykogenfosforylase kinase ved en cAMP-avhengige proteinkinase. Dette gir stimulering av glykogeneolysen – denne delen av utsagnet er korrekt.

**C(i): Galt.** Fettvevsceller har riktignok glykolyse, men bruker også  $\beta$ -oksidasjon til dekning av eget energibehov.

**C(ii): Korrekt.** Fettvevsceller har ikke glyserol kinase aktivitet, og kan derfor ikke frembringe glyserol-3-fosfat ved direkte fosforylering av glyserol. I disse cellene må glycerol-3-fosfat, som er en begrensende intermedieær i

lipidsyntesen, dannes ved reduksjon en glykolytisk intermediær – dihydroksyaceton-fosfat. Derfor vil [blodglukose] også regulere lipidsyntesen in fettvev.

**C(iii): Galt.** Acetyl-CoA karboksylase er hastighetsbegrensende for hepatisk fettsyresyntese – en prosess som bare foregår ved karbohydratoverskudd. Følgelig vil høy blodkonsentrasjon av glukose og insulin forventes å medføre stimulering av acetyl-CoA karboksylaseaktiviteten og hepatisk fettsyresyntese – hvilket også er tilfelle. Av dette følger at hemmet acetyl-CoA karboksylaseaktivitet vil medføre nedsatt kapasitet for fettsyresyntese.

16. Både etanol og metanol kataboliseres (oksideres) av alkohol – og aldehyd dehydrogenaser (NAD<sup>+</sup>-avhengige enzymer).

#### **Etanol**

Etanol + NAD<sup>+</sup> → acetaldehyd + NADH H<sup>+</sup> katalysert av alkoholdH  
Acetaldehyd + NAD<sup>+</sup> → acetat + NADH H<sup>+</sup> katalysert av aldehyd DH  
Acetat + ATP + CoA → acetyl-CoA + AMP + PPi acetyl-CoA syntetase  
acetyl-CoA → til CO<sub>2</sub> og H<sub>2</sub>O i sitronsyresyklus.

#### **Metanol**

Metanol + NAD<sup>+</sup> → formaldehyd + NADH H<sup>+</sup> katalysert av alkohol DH  
Formaldehyd + NAD<sup>+</sup> → format + NADH H<sup>+</sup> katalysert av aldehyd DH  
Format → videre katabolisme ikke mulig

#### **Metanol og toksisitet**

Formaldehyd er toksisk (virker denaturerende på proteiner) – forventes ikke. Manglende katabolisme av format (maursyre), som er en sterk organisk syre; medfører at format akkumulerer i kroppens vev og denaturer proteiner med påfølgende tap av essensielle cellulære funksjoner. Fordi acetat omsettes videre til acetyl-CoA som så oksideres i sitronsyresyklus til CO<sub>2</sub> og H<sub>2</sub>O oppstår ikke et analogt problem ved metabolisme av etanol.

17. **(i): Galt.**  $\Delta G^{\circ}$  for nettoreaksjonen  $A \rightarrow C$  må bli  $70 - 20 = +50 \text{ kJ}$ . En  $\Delta G$  kan ikke bestemmes ut fra foreliggende fakta fordi ingen spesifikke konsentrasjoner av reaktanter ikke er oppgitt.
- (ii): Korrekt.** For netto reaksjonen  $A \rightarrow C$  er  $\Delta G^{\circ} = +50 \text{ kJ/mol}$ . Denne reaksjonen vil derfor ved standard betingelser ligge langt over til høyre side av reaksjonsligningen. Siden vi har at  $\Delta G^{\circ} = -RT \ln K_{eq}$ , må verdien av  $K_{eq} \ll 1$ .
- (iii): Korrekt.** Den reverserte nettoreaksjonen har at  $\Delta G^{\circ} = -50 \text{ kJ/mole}$ . En stor negativ  $\Delta G^{\circ}$  verdi angir en eksoterm reaksjon som vil være spontan fordi den avgir energi til omgivelsene.
- (iv): Galt.** For nettoreaksjonen  $C \rightarrow A$  må  $K_{eq} \gg 1$  fordi  $\Delta G^{\circ} = -50 \text{ kJ/mol}$ . Dette ser man direkte fra  $\Delta G^{\circ} = -RT \ln K_{eq}$ . Denne reaksjonen vil under standard betingelser ligge over på høyre side av reaksjonsligningen hvilket også forteller at  $K_{eq} \gg 1$ .
18. **(i): Galt.** En ikke-konkurrerende inhibitor endrer ikke  $K_m$  fordi den ikke binder til enzymets aktive sete og vil derfor ikke påvirke affiniteten mellom substrat og enzym.
- (ii): Galt.**  $K_m$  økes i nærvær av en konkurrerende inhibitor. Fordi en konkurrerende inhibitor binder til enzymets aktive sete må det mer substrat til for å oppnå  $\frac{1}{2} V_{max}$ .
- (iii): Galt.** Siden en ikke-konkurrerende inhibitor binder til et annet sted enn enzymets aktive sete kan man ikke utkonkurrere denne hemmingen ved å øke substratkonsentrasjonen.

- (iv): **Galt.** En ikke-konkurrerende inhibitor vil føre til redusert  $V_{max}$  siden man ikke kan utkonkurrere hemmingen ved å øke substarkonsentrasjonen.
- (v): **Korrekt.** En konkurrerende hemming kan oppheves ved å øke substratkonsentrasjonen og man kan derfor oppnå samme  $V_{max}$ .
19. (i): **Galt.** Formen til et enzyms aktive sete er bestemt av proteinets tredimensjonale (tertiær) struktur, og aminosyresidekjeder i ulike områder av proteinets primærstruktur kan sammen danne et aktivt sete.
- (ii): **Galt.** Se (i).
- (iii): **Korrekt.** Se (i).
- (iv): **Galt.** Bare et fåtall av sidekjedene i det aktive setet inngår i den enzymkatalyserte reaksjonen. De fleste er viktige for å holde substratet på plass.

**Oppgave E (20 vekttall) Svar:**

20. Plasma er hyperosmotisk. Etter hvert som plasma blir hyperosmotisk, vil vann gradvis forlate interstitialvæsken og gå videre inn i plasma ved osmose. Om ubalansen ikke korrigeres blir resultatet at volum av både interstitialvæsken og plasma er nedsatt.
21. Dehydrering vil som nevnt ovenfor føre til vanntap fra interstitialvæsken. Altså blir interstitialvæsken også hyperosmotisk. Dette vil igjen føre til celleskrumpning pga. osmose. Celleskrumpningen kan lede til nedsatt celledisjon (ikke krevet: blodkar kan også ruptere og resultere i intracerebrale blødninger).
22. Hvis ekstracellulærvæsken blir hyperosmotisk, vil cellene skrumpe pga. vanntap ved osmose. Mange celler motvirker denne skrumpingen ved å aktivere opptak av osmotisk aktive partikler, som  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $K^+$  og aminosyrer, og dermed også vann. Ved ekstracellulær hyposmolalitet vil cellene svulle pga. vanninnstrømning ved osmose. I dette tilfelle aktiveres mekanismer som sørger for effluks av spesielt  $K^+$  og  $Cl^-$ , samt aminosyrer. Dermed vil vann forlate cellen ved hjelp av osmose, og cellevolum normaliseres.
23. Aksjonspotensialet oppstår gjennom flere faser.
- Initialt depolariseres membranpotensialet til terskelverdien (som er ca. 10-20 mV mindre negativt enn vanlig membranpotensial). Denne depolarisering blir vanligvis fremkalt av summasjon av flere eksitatoriske synapsepotensialer (EPSP), som hver for seg blir fremkalt av at eksitatoriske transmittere binder seg til og åpner sine reseptorer som er ligand-opererte anionkanaler og derfor slipper gjennom  $Na^+$ -ioner fra utside til innside av membranen.
  - Åpning av den spenningsregulerte  $Na^+$ -kanalen ved terskelverdien og derav følgende videre innstrømning av  $Na^+$ -ioner medfører at membranpotensialet nærmer seg Nernst-potensialet for  $Na^+$  (ca. +40 mV) og blir positivt på innsiden. Drivkraften (den elektrokjemiske gradient) består av både en  $[Na^+]$ -gradient som driver  $Na^+$  inn, og en elektrisk gradient som driver positiv ladning inn i den negative cellen.
  - Inaktivering av denne spenningsregulerte  $Na^+$ -kanalen fremkalles ved maksimal depolarisering (består av konformasjonsendring i  $Na^+$ -

kanalproteinet), og fører til stopp i overføring av positiv ladning fra utsiden til innsiden av membranen. Så lenge denne Na<sup>+</sup>-kanalen er inaktivert er denne ionekanalene i en absolutt refraktærperiode og kan ikke åpnes uansett stimulusstyrke.

- d. Åpning av en spenningsregulert K<sup>+</sup>-kanal kommer i gang litt langsommere, først skjer en utstrømming av K<sup>+</sup>-ioner som er drevet av en sterk [K<sup>+</sup>]-ionegradient med innside>utside. K<sup>+</sup> skyves derfor raskt ut og tar med seg positiv ladning ut av cellen. Membranpotensialet blir derfor tilbakeført fra positiv innside til negativ innside.
  - e. Na<sup>+</sup>-kanalens inaktivering blir avsluttet når membranpotensiale igjen blir negativt. Dette avslutter den absolutte refraktærperioden, og Na<sup>+</sup>-kanalen vil igjen kunne bli åpnet på vanlig måte.
  - f. K<sup>+</sup>-kanalen står åpen noe lengre, dette gir fortsatt utstrømming av K<sup>+</sup>-ioner og et ytterligere tap av positiv ladning fra innsiden. Membranen går inn i en kort relativ refraktærperiode (benevnt "etter-hyperpolarisering", AHP) der membranpotensialet går mot K<sup>+</sup>-ionets Nernst-potensial (ca. minus 90 mV).
  - g. Tilslutt stenges den spenningsregulerte K<sup>+</sup>-kanalen, og vanlig membranpotensiale gjenopprettes (delvis via Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-pumpen).
24. Myelinskjeden består av tette lag (lameller) med plasmamembraner som omslutter noen aksoner i både det sentrale (CNS) og perifere nervesystem (PNS). De produseres av spesielle gliaceller (i CNS: oligodendrocytter, i PNS: Schwannske celler), som under produksjon av disse lamellene skviser ut cytoplasma fra strukturen og derfor ender med en lipidrik membranstruktur som er en god elektrisk insulator. Lengden på hver lamelle som produseres fra en enkelt støttecelle er ca 1 millimeter, mellom hver av disse oppstår åpninger (Ranvierske knuter) i lipidlamellene der aksonene har vanlig overflatemembran og blir eksponert for vanlig ekstracellulærvæske. De spenningsregulerte ionekanalene (både Na<sup>+</sup>- og K<sup>+</sup>-kanalene) er sterkt anriket i membranen i de Ranvierske knutene.
25. Siden området i myeliniserte aksoner mellom to Ranvierske knuter er godt isolert, vil depolariseringen av membranen som oppstår i en enkelt Ranviersk knute ved aksjonspotensialdannelse bli ledet passivt inne i aksonets cytoplasma frem til neste Ranvierske knute. Først der finnes tilgang på spenningsregulerte ionekanaler samt Na<sup>+</sup> og K<sup>+</sup> ioner som kan respondere på endringen i membranpotensialet og utløse nye aksjonspotensialer. Dette betyr at de innebyggede forsinkelsene som forekommer under produksjonen av aksjonspotensialer i vanlige ikke-myeliniserte membraner for en stor grad blir unngått i de myeliniserte områdene og bare forekommer i de Ranvierske knutene. Sett over hele aksonets lengde øker dette ledningshastigheten i denne type nervefibre betydelig sammenlignet med ikke-myeliniserte aksoner.

#### **Oppgave F (20 vekttall) Svar:**

26. Bilde A viser benvev. Man ser kompakt benvev med en Haversk kanal sentralt, videre ses osteocytter med sine canaliculi, plassert i lameller rundt

- kanalen. Bilde B viser fast bindevev. I dette tilfellet er bildet hentet fra en sene, man ser at fibroblastene/fibrocyttene tenderer til å ligge parallelt i strenger, adskilt av tykke, parallelle kollagene fibre. Bilde C viser eksokrin kjertel, i dette tilfellet spyttkjertel. Vi ser kjertelendestykker med overvekt av mukøse celler, samt en utførselsgang (spyttrør). Kjertelvev er epitelvev, og både utførselsgangene og endestykkene på bildet består av enlaget sylinderepitel.
27. Sarkomeren er den funksjonelle enheten i myofibrillene. Sarkomeren er bygget opp av to Z-skiver, der +-enden av aktinfilamenter er festet. Midt mellom de to Z-skivene, parallelt med aktinfilamentene, finner vi myosinfilamentene, bygget opp av mange myosin II molekyler i antiparallell retning. Forkorting av sarkomeren skjer ved at motorproteinene (myosin II) beveger seg langs aktin-filamentene mot +-enden, dermed dras Z-skivene nærmere midten av sarkomeren. En rekke assosierte proteiner er viktige for å opprettholde arkitekturen i sarkomeren, men navn på disse kreves ikke her (tropomyosin, troponin, titin, nebulin, tropomodulin etc.). Kraften i bevegelsen skapes ved at myosinhodene gjennomgår konformasjonsforandringer. Fire faser: a) i fravær av ATP sitter myosinhodet bundet til aktintråden. b) når ATP binder til myosinhodet løsner det fra aktin. c) ATP hydrolyseres til ADP + Pi samtidig som vinkelen i myosinhodets hals endrer seg slik at molekyles spennes (lik hanen på en revolver). d) det spente myosinhodet binder svakt til aktin, ADP løsner og myosinhodet beveger seg tilbake i hvileposisjon og drar samtidig myosinhalsen mot +-enden av aktinfilamentet, og vi er tilbake i posisjon a). Derfra kan syklusen gjentas.
28. Transmembranproteiner som skal sitte i plasmamembranen inneholder et ER-sorteringssignal. Disse signalene består av korte aminosyresekvenser i proteinets primærsekvens. Det vanligste er at denne signalsekvensen sitter i amino-terminal ende. Når signalsekvensen er dannet på ribosomet vil den raskt binde til seg SRP (signal recognition particle). Dette fører til at translasjonen stopper opp. Hele komplekset vil så diffundere i cytosol til SRP fanges opp av en SRP-reseptor i ER-membranen, og translasjonen kommer i gang igjen. Signalsekvensen vil binde til innsiden av en proteintranslokasjonskanal, og forbli bundet mens resten av proteinet tres gjennom kanalen og inn i ER-lumen etter hvert som translasjonen foregår. Transmembranproteiner inneholder i tillegg en eller flere transmembranregioner. Dette er korte aminosyresekvenser med overveiende hydrofobe sidekjeder, som er stabile i lipidlaget i membranen. Disse hydrofobe transmembranregionene blir først sittende festet inne i traslokasjonskanalen, og forflyttes etter hvert sideveis ut i membranen. Signalsekvensen klippes vekk av et enzym (signal peptidase) i ER-lumen. Transmembranproteinet vil bli med transportvesikler først til Golgi-apparatet og videre derfra i transportvesikler som til slutt smelter sammen med plasmamembranen.
29. 1) transmembranproteiner (inkluderer både enkeltpasserings- og multipasseringsproteiner); 2) lipidforankring, der proteinet er bundet til en eller flere lipidgrupper som igjen er foankret i membranen (for eksempel palmitoyl-, myristyl- og glykosylfosfatidylinositolgrupper; navn kreves ikke); 3) Monolag-assosiering; der en del av det aktuelle proteinet eksponerer en større flate dominert av hydrofobe sidekjeder som kan forankres i det cytoplasmatiske laget av lipidmembranens to lag (eks. amfipatiske  $\alpha$ -helikser); 4) indirekte ved binding til et annet membranforankret protein.

30. **Tight junction:** Tett forsegling mellom celler. Cellene bindes sammen med proteiner (claudin og occludin). Forhindrer passasje av substanser mellom celler. Styrer også cellenes polaritet.
- Adhesjonsbelter:** Celle-celle adhesjonskontakter. Cadherin-cadherin bindinger. Forankret til actinfilamenter intracellulært. Binder celler sammen. Binding til actin muliggjør noe bevegelse.
- Desmosomer:** Celle-celle adhesjonskontakter. Cadherin-cadherin bindinger forankret til intermediærfilamenter intracellulært. Binder celler kraftig sammen. Binding fører også til signaltransduksjon.
- Gap-junction:** Kommunikasjonsforbindelse. Transmembranproteiner (conneksiner) danner en "rørforbindelse" mellom celler. Molekyler opp til ca. 1000 daltons kan passere. Muliggjør hurtig kommunikasjon mellom celler.
- Hemidesmosomer:** Festestrukturer mellom celler og basalmembran. Integrin bindes til laminin i basalmembran. Festet til intermediærfilament intracellulært. Forankring av f.eks hud til BM.
- Fokale kontakter:** Festestrukturer til ECM. Integrinmediert feste til ECM. Forankret intracellulært til actin. Ulike funksjoner både ved migrasjon og mer stabile kontakter
31. **Fiberdannende, nettverksdannende og organiserings (FACIT) kollagener**
- Fiberdannende kollagener:** Danner tildels lange fibre (f.eks type I, II og III). Finnes i mange ulike vev.
- Nettverksdannende kollagener:** Danner nettverk f.eks i basalmembran (f.eks type IV og type VII).
- Organiserings kollagener:** F.eks type IX og XII som organiserer fibredannende kollagener.