

Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Vår 2011

Onsdag 10. august 2011 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 4 sider, samt 1 vedlegg

Viktige opplysninger:

Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X

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

(A) (14)

B-cellelymfom er kreft som ofte er oppstått i umodne B-lymfocytter.

1. Hva er årsaken til at kreft gjerne oppstår i mer umodne celler og sjeldent i terminalt differensierte celler.
2. Gi eksempler (minst 4) på at mutasjoner i gener som koder for proteiner i cellesyklusmaskineriet kan bidra til kreftutvikling, og angi i hvert tilfelle om de muterte genene er onkogener eller tumor suppressorgener.
3. Forklar hvordan en translokasjon mellom kromosom 14 (bruddsted ved promotoren til immunoglobulingener) og kromosom 18 (bruddsted ved Bcl-2 genet) kan bidra til utvikling av kreft i B-celler (B-cellelymfom).
4. Forklar kort hva som skjer ved synapse (parring) i meiosen mellom de kromosomene som er involvert i translokasjonen hos en mann med karyotypen 46, XY, t(6;17)(q23.3;q21.3). Tegn gjerne en figur.

B (21)

Det finnes mange segmentduplikasjoner i det humane genomet og til sammen utgjør de ca 5% av den totale DNA sekvensen.

5. Gi en kort beskrivelse av hva en segmentduplikasjon er.
6. Beskriv hvordan segmentduplikasjoner kan være involvert ikke-allelisk overkrysning og dermed gi opphav til sykdomsgivende mikrolelesjoner.
7. Forklar dannelsen av Okazaki fragmenter.
8. Gjøre rede for transkripsjonens faser (initiering, elongering og terminering) i det prokaryote system.
9. Gjøre rede for forskjeller mellom det eukaryote og det prokaryote system når det gjelder strukturen/oppbyggingen av mRNA.

10. Gjør rede for hovedprinsippene ved PCR.

(C) (6)

11. Det finnes en rekke forskjellige heteromere G-proteinkoblede reseptorer og en rekke forskjellige heteromere G-proteiner. Hvilke intracellulære signalmolekyler (sekundære budbringere) kan oppstå som følge av aktivering av G-protein koblede reseptorer? Beskriv, gjerne med tegninger, hvordan de sekundære budbringeremolekylene dannes og hvordan disse bidrar til å overføre signalet videre.
12. En ligand (signalmolekyl) bundet til samme type reseptor kan gi forskjellige responser i forskjellige celletyper. Forklar hvordan.

(D) (25)

13. Hvorfor går reaksjon med større reaksjonshastighet i nærvær av et passende enzym, mens likevektskonstanten (K_{eq}) for reaksjonen er upåvirket av nærvær av enzymet?
14. Nevn minst fem ulike hovedgrupper av enzymer og beskriv reaksjonene de katalyserer.
15. Redegjør for utgangspunktet for Michaelis-Menten likningen (likningen skal ikke utledes).
16. Hva er en ketogen aminosyre og hva er en glukogen aminosyre? Nedbrytning av fenylalanin gir opphav til fumarate og acetoacetat. Hva slags aminosyre er dette?
17. Forklar hvordan oksaloacetat kan gi opphav til aspartat. Skriv ned implisert(e) reaksjon(er), gjerne med strukturformler. Navngi enzym(er) som medvirker.
18. *Malat dehydrogenase, som finnes i mitokondriene og i cytosol, katalyserer følgende reaksjon:*



- Forklar enzymets funksjon i sitronsyresyklus.
- Hvordan passer den angitte ΔG° verdien med denne funksjonen? Hvilken rolle spiller sitrat syntasen i denne sammenhengen?
- Angi minst to metabolske funksjoner for den cytosoliske malat dehydrogenasen.

19. Karbamoylfosfatsyntetase I (CPS I) katalyserer følgende reaksjon:



N-acetylglutamat er en obligatorisk (nødvendig) allosterisk aktivator for dette enzymet.

- a. I hvilket vev, og hvor i cellen, foregår reaksjonen?
- b. Hvilken funksjon har denne reaksjonen?
- c. Forklar den metabolske rollen N-acetylglutamat har i denne sammenhengen.

(E) (34)

20. Forklar hovedfunksjonen til lysosomet og nevntre ulike cellulære prosesser der lysosomet spiller en viktig rolle.

21. Forklar med fem ulike eksempler hvordan proteiners primærstruktur bestemmer deres lokalisering i cellen.

22. Beskriv oppbygning og funksjon til cilier.

23. Nevntre ulike former for kollagen og beskriv forskjeller i struktur og funksjon, samt kort i hvilke undergrupper av vev vi særlig finner disse tre formene.

24. Hvilken vevstype er vist på henholdsvis bilde A, B og C (Vedlegg 1)?

Overføring av informasjon over lange avstander i nervesystemet foregår ved at aksjonspotensialer sendes gjennom aksoner.

25. Beskriv de ulike fasene i et vanlig aksjonspotensial og angi hvordan hver av disse fasene blir utløst.

26. Diskuter faktorer som er med på å sikre at aksonal ledning av aksjonspotensialer går i en retning.

27. Hvor finnes ionekanaler i et myelinisert akson?

28. Hvilke strategier anvender celler for å regulere akutte og kroniske forandringer i cellevolum.

29. Antall oppløste partikler inne i og utenfor en celle vil ha en effekt på cellevolumet. Forklar hvordan skjevfordelingen av negativt ladete makromolekyler påvirker cellers volum (Gibbs-Donnan-effekten).

De fleste celler i kroppen er relativt permeable for vann.

30. Forklar hvordan vann kan komme inn og ut av celler. Hvilken av veiene er mest effektiv?

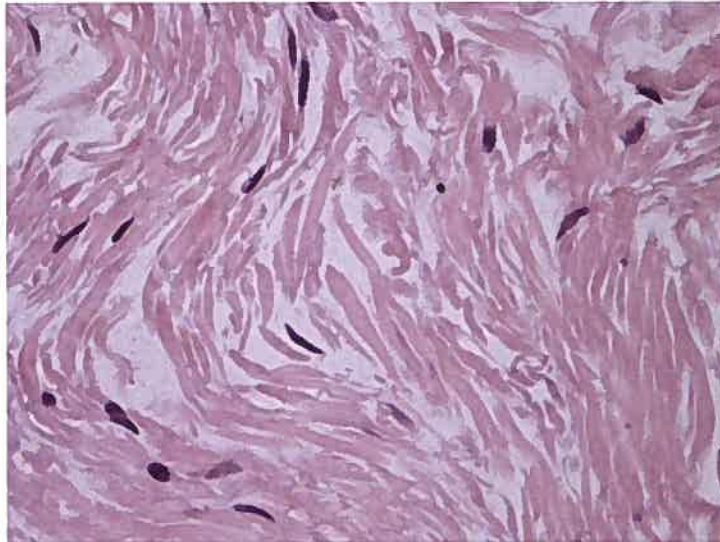
Det medisinske fakultet, Oslo, 4. juli 2011

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'H. Sandem', written in a cursive style.

Signatur leder av eksamenskommissjon

Vedlegg 1

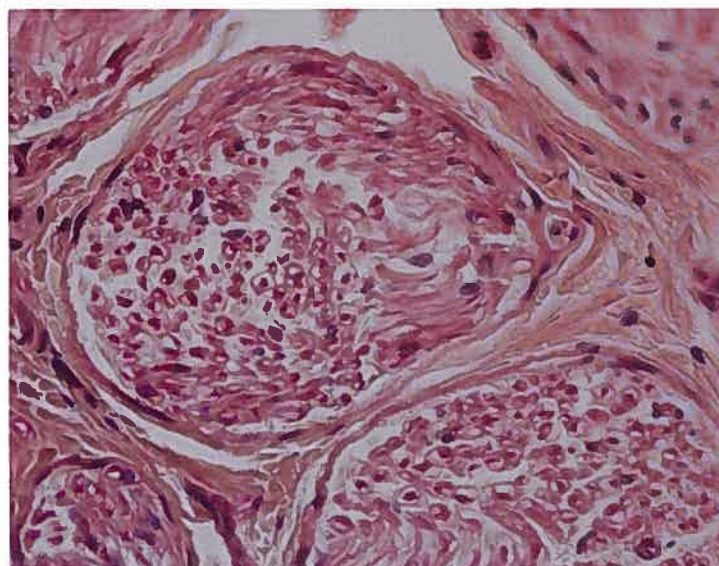
A



B



C



Sensorveiledning for kontinuasjonseksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Vår 2011

Onsdag 10. august 2011 kl. 09:00-15:00

Sensorveiledningen består av 12 sider, samt 1 vedlegg

Viktige opplysninger:

Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X

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

(A) (14)

B-cellelymfom er kreft som ofte er oppstått i umodne B-lymfocytter.

1. Hva er årsaken til at kreft gjerne oppstår i mer umodne celler og sjeldent i terminalt differensierte celler.

Svar: Kreft oppstår gjerne i celler som deler seg raskt, da jo celledeling i seg selv øker sjansen for at mutasjoner oppstår i cellen. Umodne celler deler seg gjerne raskere enn mer modne celler, og dermed er det vanligst at kreft oppstår i umodne celler. Terminalt differensierte celler deler seg i liten grad, så det er uvanlig at kreft oppstår i slike celler.

2. Gi eksempler (minst 4) på at mutasjoner i gener som koder for proteiner i cellesyklusmaskineriet kan bidra til kreftutvikling, og angi i hvert tilfelle om de muterte genene er onkogen eller tumor suppressorgener.

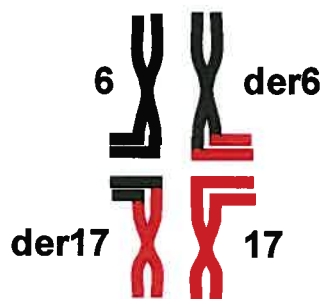
Svar: 1) Cyclin D, der mutasjoner fører til økte nivåer. Onkogen. 2) CDK 4, der mutasjoner gir økte nivåer. Onkogen. 3) p16, der mutasjoner gir redusert nivå. Tumor suppressorgen (TG). 4) pRB, der mutasjoner gir redusert nivå. TG. 5) E2F, der mutasjoner gir økt nivå. Onkogen. 6) p53 (kan nevnes som cellesyklusprotein, da jo p53 kan transkribere p21 som hemmer CDKene). Mutasjoner i p53-genet gir redusert nivå og eller aktivitet, TG.

3. Forklar hvordan en translokasjon mellom kromosom 14 (bruddsted ved promotoren til immunoglobulingener) og kromosom 18 (bruddsted ved Bcl-2 genet) kan bidra til utvikling av kreft i B-celler (B-cellelymfom).

Svar: Ved en 14;18 translokasjon vil Bcl-2 genet kunne bli plassert ved promotoren til immunoglobuliner (Ig-promoter) , og dermed komme under kontroll av denne promoteren. Siden Ig-promoter kun er aktiv i B-lymfocytter (siden disse cellene lager immunoglobuliner), vil det kun bli overuttrykk av Bcl-2 i B-celler. Økt nivå av Bcl-2 vil kunne hemme apoptose i B-cellene, og dermed vil kreft (B-cellelymfom) kunne oppstå i disse cellene.

4. Forklar kort hva som skjer ved synapse (parring) i meiosen mellom de kromosomene som er involvert i translokasjonen hos en mann med karyotypen 46, XY, t(6;17)(q23.3;q21.3). Tegn gjerne en figur.

Svar: Oppgaven beskriver en mann som bærer translokasjonskromosomer inneholdende materiale fra to ikke-homologe kromosomer, i dette tilfellet kromosom 6 og 17. Ved homolog paring mellom translokasjonskromosomene og de normale kromosomene i 1. meiotiske deling vil det i denne personen dannes en tetravalent (se figuren under). Ved 2:2 segregasjon av kromosomene som er involvert i translokasjonen dannes de seks gametene som er vist i figuren. I tillegg kan det relativt ofte skje non-disjunksjon med 3:1 og 4:0 segregasjon av kromosomene.



Gamet:
 A 6+17
 der6+der17
 B 6+der6
 17+der17
 C 6+der17
 17+der6

Barn:
 Normal karyotype
 Bærer av balansert translokasjon
 Partielle trisomier og monosomier for kromosomene 6 og 17.
 Konsekvens avhengig bl a av størrelse på områdene som er involvert.

(B) (21)

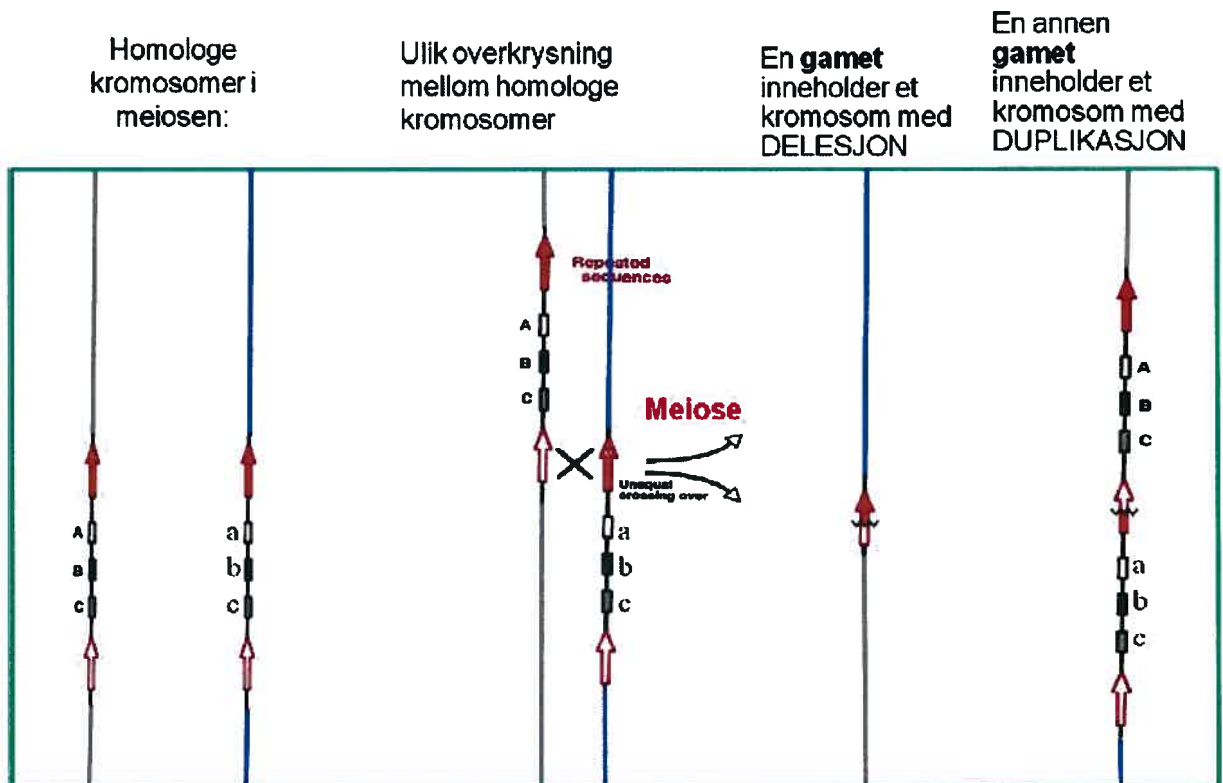
Det finnes mange segmentduplikasjoner i det humane genomet og til sammen utgjør de ca 5% av den totale DNA sekvensen

5. Gi en kort beskrivelse av hva en segmentduplikasjon er.

Svar: Segmentduplikasjoner defineres som DNA-segmenter på en til flere hundre kilobaser (kb), som finnes i opptil flere dusin kopier på forskjellige steder i det humane genomet, og hvor kopiene er mer enn 90% like i sekvens. De ulike kopiene kan enten befinne seg på ett kromosom, eller på forskjellige kromosomer.

6. Beskriv hvordan segmentduplikasjoner kan være involvert ikke-allelisk overkrysning og dermed gi opphav til sykdomsgivende mikrodelesjoner.

Svar: Ikke-allelisk overkrysning vil kunne gi opphav til deleterte områder i genomet hvis to segmentduplikasjoner, som er lokalisert nær hverandre på et kromosom, parres i meiosen og overkrysning mellom disse to homologe kromosomene så skjer innenfor segmentduplikasjonen. Da dannes en gamet hvor området mellom de to segmentduplikasjonene er duplisert, og en gamet med en delesjon. Overkrysningen er illustrert i figuren hvor segmentduplikasjonene er vist som piler:



Gameten med det deleterte området vil gi opphav til et individ hvor genene innenfor duplikasjonen (A, B og C i figuren) finnes i bare en kopi. Hvis en eller flere av disse genene er dosesensitive vil deletasjonen kunne resultere i sykdom.

7. Forklar dannelsen av Okazakifragmenter.

Svar: Okazakifragmenter er korte enkelt-trådig DNA som dannes på lagging strand av DNA under replikasjonen. I det eukaryote systemet er de ca. 200 nukleotider lange.

Hovedprinsippene for dannelsen av Okazakifragmenter er som følger:

- En primase syntetiserer en kort RNA tråd; ca. 10 nukleotider lang.
- DNA polymerase benytter RNA-tråden som primer og syntetiserer DNA.
- RNA-tråden (primeren) blir fjernet og en DNA polymerase fyller inn med deoksy-nukleotider.
- DNA-ligase ligger Okazakifragmentene sammen.

All RNA og DNA-syntese foregår i 5'- til 3'-retning.

8. Gjøre rede for transkripsjonens faser (initiering, elongering og terminering) i det prokaryote system.

Svar: I det prokaryote systemet er det en RNA polymerase som lager alle former for RNA.

Initiering skjer ved at RNA polymerasen binder seg til promoter. Det er σ -faktoren (sigma-faktoren) av RNA polymerasen som gjenkjenner

promoter. Når RNA polymerasen (holoenzymet) er bundet til promoter starter den "unwinding" av DNA.

Elongeringen innebærer at RNA polymerasen syntetiserer en RNA-tråd i 5' til 3'-retning på basis av nukleotidrekkefølgen i DNA-templatet. Etter at elongeringen har kommet i gang faller σ -faktoren av.

Terminering av transkripsjonen i det prokaryote system skjer når elongeringen kommer til et termineringssignal. Termineringen kan være spontan eller avhengig av en proteinfaktor (ρ -faktor, rho-faktor).

9. Gjør rede for forskjeller mellom det eukaryote og det prokaryote system når det gjelder strukturen/oppbyggingen av mRNA.

Svar: Prokaryot mRNA-struktur:

- Ingen cap på 5'-enden.
- Ofte flere åpne leserammer som koder for forskjellige proteiner.
- Ingen intronsekvenser i primærtranskriptet.
- Ingen poly-A hale.

Eukaryot mRNA-struktur:

- Cap på 5'-enden.
- En åpen leseramme som koder for et protein.
- Som oftest intronsekvenser i primærtranskriptet.
- Ofte poly-A hale.

10. Gjør rede for hovedprinsippene ved PCR.

Svar: Hovedprinsippene ved PCR:

Hver syklus består av følgende trinn:

- DNA blir varmet opp for å skille trådene i DNA (denaturering; ved ca. 95 °C).
- Spesifikke primere blir hybridisert til de 2 trådene (annealing/hybridisering; ved ca. 55 °C).
- En polymerase syntetiserer nye DNA-tråder ved å inkorporere dNTP (DNA-syntese/polymerisering; ved ca. 70 °C).

Hvert steg i denne prosessen foregår på forskjellige temperaturer. Denne syklusen blir kjørt mange ganger (ca. 30 ganger). På denne måten kan DNA amplifiseres.

(C) (6)

11. Det finnes en rekke forskjellige heteromere G-proteinkoblede reseptorer og en rekke forskjellige heteromere G-proteiner. Hvilke intracellulære signalmolekyler (sekundære budbringere) kan oppstå som følge av aktivering av G-protein koblede reseptorer? Beskriv, gjerne med tegninger, hvordan de sekundære budbringeremolekylene dannes og hvordan disse bidrar til å overføre signalet videre.

Svar: Heteromere (trimere) G-protein koblede reseptorer kan gi opphav til sekundære budbringeremolekyler som cAMP, diacylglycerol, IP₃ og Ca²⁺.

Disse dannes ved at G-proteinet bindes til aktivert reseptor. G-proteinets α -subenhet bytter ut GDP med GTP. Dette fører til at G-proteinet slipper taket i reseptoren og α -subenheten og $\beta\gamma$ -subenheten skiller lag. Hvis α -subenheten er av stimulatorisk type, vil den aktivere adenylyl cyclase, og vi får øket nivå

av cAMP. Noen reseptorer vil ved aktivering gi en α -subenhet (α_q) som isteden aktiverer Phospholipase C slik at vi får diacylglycerol og IP_3 . IP_3 diffunderer til endoplasmatisk retikulum, hvor den åpner en Ca^{2+} kanal slik at Ca^{2+} strømmer ut i cytoplasma. cAMP bringer signalet videre ved å aktivere PKA. Diacylglycerol og Ca^{2+} aktiverer PKC, mens Ca^{2+} kan bindes til calmodulin og aktivere mange enzymer. I hjertemuskel kan $\beta\gamma$ -subenheten av et spesielt heteromert G-protein åpne en K^+ kanal slik at K^+ kan strømme ut og vi får avslapping av hjertemuskel.

12. En ligand (et signalmolekyl) bundet til samme type reseptor kan gi forskjellige responser i forskjellige celletyper. Forklar hvordan.

Svar: En ligand som bindes til reseptor kan føre til generering av sekundære budbringer-molekyler som i sin tur kan aktivere forskjellige enzymer, for eksempel protein kinaser (for eksempel PKA, PKC, CaM kinase). Disse vil kunne fosforylere ulike substrater i ulike celletyper og derved gi opphav til ulik respons. Fosforylering kan videre føre til aktivering/inaktivering av ulike transkripsjonsfaktorer avhengig av celletypen. Dette vil kunne gi forskjellige responser.

En aktivert reseptor tyrosin kinase (for eksempel insulin reseptoren) kan gi forskjellige responser i forskjellige celletyper avhengig hvilke intracellulære signalproteiner som via sitt SH2 domene bindes til fosforylerte tyrosiner i reseptoren.

(D) (25)

13. Hvorfor går en reaksjon med større reaksjonshastighet i nærvær av et passende enzym, mens likevektskonstanten (K_{eq}) for reaksjonen er upåvirket av nærvær av enzymet?

Svar: Et enzym senker aktiveringsenergien for en reaksjon og øker derved reaksjonshastigheten. Den frie energiforskjellen (ΔG) mellom substrater og produkter er en funksjon deres kjemiske egenskaper. Siden disse er definert for en gitt reaksjon, og følgelig upåvirket av enzymet, blir ΔG upåvirket av nærvær av enzym. K_{eq} er avhengig av ΔG og følgelig også upåvirket av nærvær av enzym.

14. Nevn minst fem ulike hovedgrupper av enzymer og beskriv reaksjonene de katalyserer.

Svar:

- a. Oksido-reduktaser; generelt navn på enzymer som katalyserer reaksjoner hvor et molekyl blir redusert (får elektroner), mens et annet blir oksidert (mister elektroner). F.eks Dehydrogenaser.
- b. Transferaser; generelt navn på enzymer som katalyserer reaksjoner hvor en funksjonell gruppe overføres fra et molekyl til et annet. F.eks Kinaser; sette på en fosfatgruppe på en aminosyre (serin, threonin, tyrosin)
- c. Hydrolaser; generelt navn på enzymer som katalyserer hydrolyse reaksjoner; bryter C-O, C-N eller C-S bindinger ved addering av OH^- og H^+ (fra H_2O). F.eks Proteaser (bryter peptidbindinger) og nukleaser (bryter fosfodiester bindinger mellom nukleotider)

- d. **Lyaser**; generelt navn på enzymer som katalyserer brudd av C-C, C-O og C-N bindinger på andre måter enn ved hydrolyse eller oksidering. F. eks Dekarboksyaser, aldolase, thiolase
- e. **Isomeraser**; generelt navn på enzymer som katalyserer rearrangering av bindinger innen et molekyl
- f. **Ligaser**; generelt navn på enzymer som katalyserer dannelse av C-C, C-S, C-O og C-N bindinger, koblet til ATP hydrolyse. F.eks karboksylaser (adderer CO₂), syntetaser.

15. Redgjør for utgangspunktet for Michaelis-Menten likningen (likningen skal ikke utledes).

Svar: Enzymkinetikk = kvantitativ beskrivelse av enzymkatalyserte reaksjoner basert på hastighetsmålinger. Ved en enzymkatalysert reaksjon kan man sette opp følgende:



Dannelsen av Enzym-Substrat komplekset (ES) kan beskrives med en konstant k₁, mens tap av ES beskrives av k₋₁. Dannelse av E+P (produkt) defineres av k₂, mens K₋₂ kan neglisjeres da P ikke kan tilbakedannes (binder ikke enzymet).

Utgangspunktet for Michaelis-menten likningen er at det ved likevekt dannes og tapes like mye ES, som kan beskrives ved følgende to likninger:

Ligning 1: $Dannelse\ av\ [ES]/tid = k_1 * [E] * [S]$

Ligning 2: $Tap\ av\ [ES]/tid = (k_{-1} * [ES]) + (k_2 * [ES])$

➔ Ved likevekt (V₀''steady-state'') er ligning 1 = ligning 2; dvs. dannelse lik tap:

$$k_1 * [E] * [S] = (k_{-1} * [ES]) + (k_2 * [ES]) = [ES] * (k_{-1} + k_2)$$

Dette er utgangspunktet for utledning av Michaelis-menten likningen (forventes ikke å kunne utlede den).

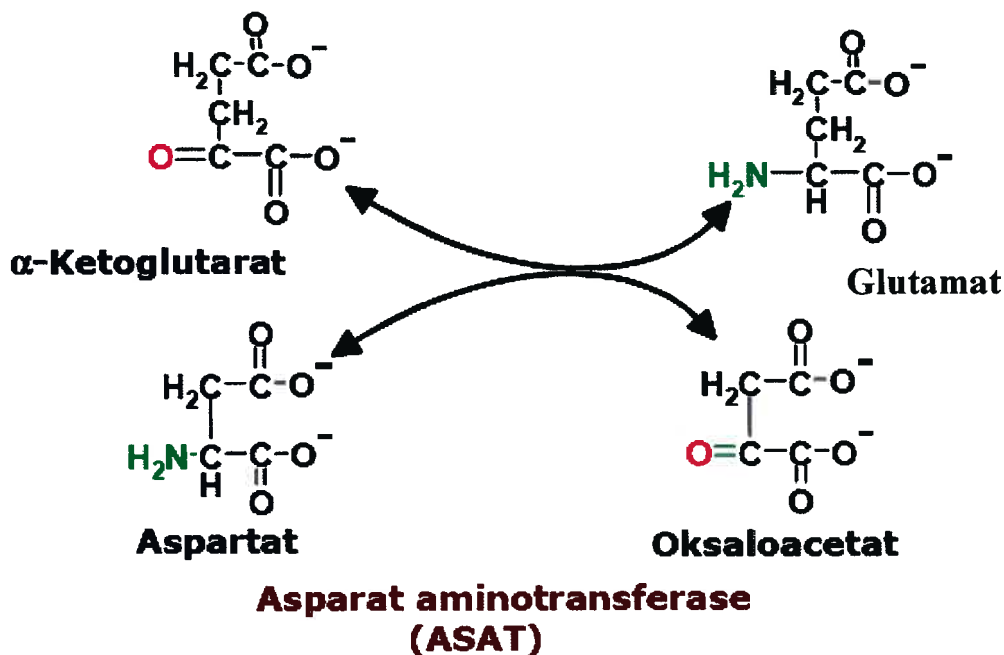
16. Hva er en ketogen aminosyre og hva er en glukogen aminosyre? Nedbrytning av fenyilalanin gir opphav til fumarate og acetoacetat. Hva slags aminosyre er dette?

Svar: En ketogen aminosyre har et karbonskjelett som omdannes til acetyl-CoA eller acetoacetat – det blir opphav til ketonlegemer. En glukogen aminosyre har et karbonskjelett som gir opphav til pyruvat eller en sitronsyresyklusintermediær - som derfor kan brukes som substrat for gluokoneogenesen. Dette gjelder ca. 16 av de 20 aminosyrene som inngår i kroppsproteiner.

Fordi fenyilalanin gir opphav til både fumarate (sitronsyresyklusintermediær) og acetoacetat er fenyilalanin både glukogen og ketogen. Dette gjelder bare et par aminosyrer.

17. Forklar hvordan oksaloacetat kan gi opphav til aspartat. Skriv ned implisert(e) reaksjon(er), gjerne med strukturformler. Navngi enzym(er) som medvirker.

Svar:



18. Malat dehydrogenase, som finnes i mitokondriene og i cytosol, katalyserer følgende reaksjon:



a. Forklar enzymets funksjon i sitronsyresyklus.

Svar: MDH skal her oksidere malate til oksaloacetat for slik å frembringe molekylet som tar imot innkommende acetylgrupper i sitronsyresyklus.

b. Hvordan passer den angitte ΔG verdien med denne funksjonen? Hvilken rolle spiller sitrat syntasen i denne sammenhengen?

Svar: Angitt ΔG° er stor og negativ og forteller at reaksjonen går spontant i retning av dannelsen av malat. Det er det motsatte av hva som skjer fysiologisk – reaksjonen går da i den ikke-spontane retningen (dvs $\Delta G^\circ = +30 \text{ kJ/mol}$). Årsaken til at dette er mulig er at fysiologisk ΔG er gitt ved:

$$\Delta G = \Delta G^\circ - RT \ln ([B]/[A])$$

Den reverserte reaksjonen (malat [A] \rightarrow oksaloacetat [B]) blir termodynamisk mulig dersom $[oksalooacetat] \ll [malat]$. Dermed kan en stor positiv ΔG -verdi bli null eller negativ, og malat kan oksideres til oksaloacetat. Sitratsyntasen forbruker raskt oksaloacetat så lenge acetyl-CoA også er tilgjengelig. Dermed holdes $[oksalooacetat]$ meget lav og MDH-reaksjonen blir mulig fra malat til oksaloacetat.

- c. Angi minst to metabolske funksjoner for den cytosoliske malat dehydrogenasen.

Svar: To gode eksempler er:

Cytosolisk malat dehydrogenase er nødvendig for malat-aspartat shuttleen.

For å skaffe et N-atom til urea via reaksjonene:

fumarate → malat → oksaloacetat → aspartat → urea syklus.

19. Karbamoylfosfatsyntetase I (CPS I) katalyserer følgende reaksjon:



N-acetylglutamat er en obligatorisk (nødvendig) allosterisk aktivator for dette enzymet.

- a. I hvilket vev, og hvor i cellene, foregår reaksjonen?

Svar: CPS I finnes i leveren, i mitokondrienes matriks.

- b. Hvilken funksjon har denne reaksjonen?

Svar: Reaksjonen er den initielle, og primært hastighetsbegrensende, reaksjonen i ureasyklus. Den bruker NH_3 laget med glutamat dehydrogenasereaksjonen (også i mitokondriell matriks). Dette blir ett av N-atomene i ureamolekylet som dannes i ureasyklus. Fordi den krever 2 ATP er den også koblet til energimetabolismen, dvs mitokondriell ATP syntese må være fungerende dersom reaksjonen skal være aktiv.

- c. Forklar den metabolske rollen N-acetylglutamat har i denne sammenhengen.

Svar: N-acetylglutamat dannes fra acetyl-CoA og glutamat ved hjelp av N-acetylglutamat syntase. Dette enzymet aktiveres av arginin. Etter et måltid øker derfor leverens innhold av N-acetylglutamat fordi tilsig av aminosyrer (Arg) fra kosten har aktivert N-acetylglutamat syntase. Dette kan sees som et metabolsk signal om økt aminosyremetabolisme, med et dertil følgende behov for aktiv ureasyntese. Følgelig N-acetylglutamat aktivering av CPS I.

(E) (34)

20. Forklar hovedfunksjonen til lysosomet, og nevntre ulike cellulære prosesser der lysosomet spiller en viktig rolle.

Svar: : Lysosomet er en organelle som inneholder enzymer som samlet kalles sure hydrolaser. Disse enzymene spalter (hydrolyserer) alle grupper organiske makromolekyler slik som proteiner, nukleinsyrer, lipider, karbohydratkjeder etc. ned til enkeltmolekyler som aminosyrer, nukleotider etc. som deretter kan gå inn i cellens metabolisme på nytt. pH i lysosomet er lav (ca. 5.0), og dette er nødvendig for å aktivere hydrolasene. Det at sure hydrolaser ikke virker ved fysiologisk pH er en "sikkerhetsmekanisme" som blant annet gjør det mulig å syntetisere disse enzymene i ER før de rutes til lysosomet. Tre cellulære prosesser der lysosomet spiller en viktig

**rolle i nedbrytning er endocytose, fagocytose og autofagi.
Lysosomet kan i tillegg ha andre roller, men dette forventes ikke beskrevet**

21. Forklar med fem ulike eksempler hvordan proteiners primærstruktur bestemmer deres lokalisering i cellen.

Svar: Aminosyrerekkefølgen i et protein bestemmer hvor proteinet lokaliseres. Dette kalles sorteringssignaler, og disse kan foreligge som en enkel, kort sammenhengende, sekvens (signalsekvens) men også som en overflate dannet av aminosyrer fra forskjellige områder i primærsekvensen (signalflekk). ER-sorteringssignal er således nødvendig for opptak i ER, og videre til Golgi-apparatet. Det finnes på samme måte andre sorteringssignaler som gir opptak i henvoldsvis mitokondrier, cellekjerne eller peroxisomer. Proteiner med ER-sorteringssignal og som i tillegg har et transmembrandomene vil havne i plasmamembranen eller i membranen i lysosomer/endosomer.

Proteiner uten sorteringssignal blir værende i cytosol etter translasjonen. I tillegg til dette vil primærstrukturen også kunne lede til forankring i ulike membraner direkte (amfipatiske alfa-helikser med en hydrofob overflate) eller indirekte gjennom påheking av lipider (glycerylfosfatidylinositol; myristyl- eller palmityl-grupper), men dette forventes ikke besvart i denne sammenhengen.

22. Beskriv oppbygning og funksjon til cilier.

Svar: Cilier er bygget opp av mikrotubuli i en anordning med ni dobbeltrør plassert i ring rundt to sentrale enkeltrør. Det er i tillegg ulike proteiner som forbinder rørene med hverandre. Motorproteiner i dyneinfamilien er festet med sin "hale" i det ene av de to rørene i et dobbeltrør (A-røret) og sørger for glidning mellom dobbeltrørene gjennom å bevege seg langs B-røret på neste dobbeltrør. Denne 9+2 anordningen av mikrotubuli og tilleggsproteiner kalles et aksonem. I bunnen av aksonemet (basallegemet) finner vi ni trippelrør, forankret sideveis til hverandre. På grunn av denne forankringen vil glidning mellom dobbeltrør lenger opp i cilien føre til krumning av cilien i en "svømmetak-liknende" bevegelse. Cilienes funksjon i luftveier er mukociliær transport av slim og partikler; i eggleder bevegelse av egg og sekret i retning mot livmorhulen

23. Nevn tre ulike former for kollagen, og beskriv forskjeller i struktur og funksjon, samt kort i hvilke undergrupper av vev vi særlig finner disse tre formene.

Svar: I undervisningen er hyppigst omtalt kollagen type I, II og IV, men det finnes nærmere 30 kollagenvarianter. Disse produseres og

skilles ut fra cellene som tropokollagen-molekyler, som er trimerer. De kan deles inn i fibrilldannende og ikke-fibrilldannende. Kollagen type I danner tykke fibre (opp mot 10 mikrometer), og finnes i særlig i bindevev, benvev og i fiberbrusk. Funksjon er mekanisk strekkfasthet, og kollagenfibreneres retning i vevet er innordnet etter kraftretningen (parallele fibre i sener og ligamenter, vevet i forskjellige retninger i leddkapsel, benhinne etc.). Kollagen type II danner tynnere fibre/fibriller, og finnes i hyalin brusk. Kollagen type IV danner et hønsenettliknende nettverk av tropokollagenmolekyler, og finnes for eksempel i basalmembraner. Noen vil kanskje nevne gruppen av FACIT-kollagener (Fibril-Associated Collagens with Interrupted Triple helices), som organiserer og binder sammen fibriller av andre kollagentyper.

24. Hvilken vevstype er vist på henholdsvis bilde A, B og C (vedlegg 1)?

Svar: Bilde A viser løst bindevev, med spredte avlange kjerner svarende til fibroblaster og ellers rikelig ekstracellulær matriks med kollagene fibre og amorf grunnsubstans. Bilde B viser tverrstripet skjelettmuskel (med islett av løst bindevev). Man ser tverrstriping, perifert lokaliserte kjerner og stor diameter. Bilde C viser tverrsnitt av perifer nerve. Flere fascikler er med på bildet, avgrenset av perinevrium. Man ser tallrike myeliniserte aksoner i form av røde punkter (aksonet) omgitt av en hvit ring (myelinskjeden) der disse er skåret på tvers.

Overføring av informasjon over lange avstander i nervesystemet foregår ved at aksjonspotensialer sendes gjennom aksoner.

25. Beskriv de ulike fasene i et vanlig aksjonspotensial og angi hvordan hver av disse fasene blir utløst.

Svar: Studentene bør kunne beskrive følgende:

1. Aksjonspotensialet består av 6 faser.

- a. Depolarisering til terskelverdien (som er ca. 10-20 mV mindre negativt enn vanlig membranpotensial). Denne depolariseringen 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.**
- b. Åpning av den spenningsregulerte Na^+ -kanalen og derav følgende innstrømming av Na^+ -ioner, slik at membranpotensialet nærmer seg Nernst-potensialet for Na^+ (ca. +40 mV) og blir positivt på innsiden.**
- c. Inaktivering av denne spenningsregulerte Na^+ -kanalen, som fører til stopp i overføring av positiv ladning til innsiden. Så lenge denne Na^+ -**

kanalen er inaktivert er denne ionekanal i en absolutt refraktærperiode og kan ikke åpnes.

- d. Åpning av en spenningsregulert K^+ -kanal p.g.a. den sterke depolariseringen som tillater at en utstrømming av K^+ -ioner begynner. Denne er drevet av en sterk K^+ -ionegradient med innside > utside, K^+ skyves derfor raskt ut og tar med positiv ladning, og membranpotensialet blir derfor tilbakeført fra positiv innside til negativ innside.
- e. Na^+ -kanalens inaktivering blir avsluttet ved negativt membranpotensiale, dette avslutter den absolutte refraktærperioden. Na^+ -kanalen vil igjen bli lukket på vanlig måte når membranpotensialet går under terskelverdien.
- f. K^+ -kanalen står åpen noe lengre, fortsatt utstrømming av K^+ -ioner gir et ytterligere tap av positiv ladning og membranen går inn i en kort relativ refraktærperiode (benevnt "etter-hyperpolarisering", AHP) som går mot K^+ -potensialet (ca. minus 90 mV). Tilslutt stenges den spenningsregulerte K^+ -kanalen når membranpotensialet nærmer seg normalverdien, og vanlig membranpotensiale gjenopprettes.

26. Diskuter faktorer som er med på å sikre at aksjonspotensialer går i en retning.

Svar: Aksjonspotensialer er avhengig av at membranens nabosegmenter som omgir den lokalt aktiverte Na^+ -kanalen inneholder tilsvarende spenningsregulerte ionekanaler som kan åpnes når den lokale membranen når terskelverdien.

De membranområdene som er i ferd med å gjennomføre eller nærmer seg slutten av et aksjonspotensiale har ikke denne evnen, siden de enten har inaktiverte Na^+ -kanaler, som ikke kan åpnes uansett membranpolaritet i løpet av den absolutte refraktærperiode, eller er i den relative refraktærperiode som fremdeles vanskelig kan gi opphav til et nytt AP. De eneste membranområder som derfor kan lede aksjonspotensialene videre er membranområdene som har spenningsregulerte ionekanaler som ikke er i refraktærperioder. Aksjonspotensialene beveger seg derfor fra områder som har vært aktivert til de som ikke har vært aktivert, dvs i et akson ledes de normalt bare vekk fra aksonhalsen ut mot terminalene. Når de ankommet der møter de på alle sider inaktiverte Na^+ -kanaler, og signalene utslukkes.

27. Hvor finnes ionekanaler i et myelinisert akson?

Svar: I myeliniserte aksoner er ionekanaler (i hovedsak de spenningsregulerte) selektivt anriket i de Ranvierske knuter, mens de stort sett mangler eller er inaktivert (stengt av myelinmembranen) i de internodale aksonsområder.

27. Hvilke strategier anvender celler for å regulere akutte og kroniske forandringer i cellevolum.

Svar: Hvis cellen sveller, vil regulatorisk skrumpning bli iverksatt.

Osmotisk aktive stoffer blir fraktet ut av cellen, vann vil følge ved osmose, og cellen skrumper. I generelle trekk: Ved akutt svelling får vi en etterfølgende fase hvor K^+ og Cl^- fraktes ut av cellen.

Aminosyreeffluks tar ofte også en del i denne prosessen. Ved kronisk cellesvelling er Na^+/K^+ ATPasen viktig. Og motsatt, når cellen skrumper og siden regulerer cellevolum ved svelling, foregår et opptak av K^+ og Cl^- , fulgt av vann. Her kan også aminosyreopptak ta en del i svellingen. Celler som kronisk er utsatt for en hyperosmotisk ekstracellulærvæske (f.eks. epitelceller i nyrens marg), kan motvirke denne hyperosmolaliteten ved å akkumulere nøytrale aminosyrer.

28. Antall oppløste partikler inne i og utenfor en celle vil ha en effekt på cellevolumet. Forklar hvordan skjevfordelingen av negativt ladete makromolekyler påvirker cellers volum (Gibbs-Donnan-effekten).

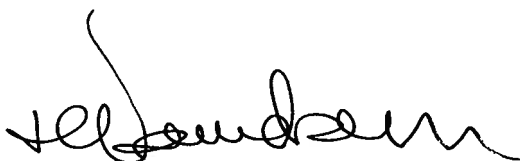
Svar: Negativt ladede makromolekyler som ikke kan slippe ut av cellen, vil gjøre cellen litt mer negativt ladet på innsiden enn det den ellers ville ha vært. Dette fører til en skjevfordeling av ioner over plasmamembranen og vann vil trekkes inn i cellen p.g.a. av osmotiske krefter. Dette vil føre til at cellene er konstant utsatt for cellesvelling, noe som cellene må motvirke ved å fjerne osmotisk aktive partikler (og dermed også vann) fra cytoplasma

De fleste celler i kroppen er relativt permeable for vann.

29. Forklar hvordan vann kan komme inn og ut av celler. Hvilken av veiene er mest effektiv?

Svar: Svar: I celler som har vannkanaler (aquaporiner) i plasmamembranen (de fleste celler har vannkanaler), vil dette være den mest effektive måten for vannfluks. Noe vann kan gå inn eller ut av cellen gjennom vannfylte ionekanaler, og noe gjennom transportproteiner. En relativt liten mengde vann klarer å trenge gjennom plasmamembranens lipidlag uten hjelp av porer, kanaler eller transportproteiner.

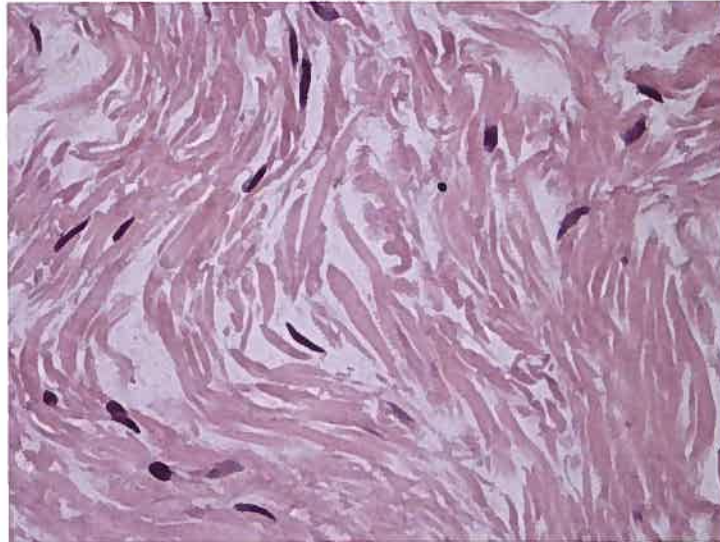
Det medisinske fakultet, Oslo, 4. juli 2010



Harald Osmundsen
Signatur leder av eksamenskommissjon

Vedlegg 1

A



B



C

