



# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

### Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Høst 2012

Onsdag 20. februar 2013 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 (5 vekttall)

*Hos pasienter med leppe- og ganedefekter er forekomsten av hjertedefekter høyere enn gjennomsnittet.*

1. Hvilken cellepopulasjon, som oppstår under fosterutviklingen, bidrar til både ansikts- og hjertestrukturer?
2. Gjør rede for utviklingsfenomenet regionalisering og hovedmekanismen som er involvert.

#### Oppgave B (15 vekttall)

*De kvantitativt viktigste neurotransmitterne i pattedyrhjerne er aminosyrene glutamat (glutaminsyre) og GABA (gamma-aminosmørsyre).*

3. Navngi synapsepotensialene som oppstår ved synaptisk transmisjon i glutamaterge eller GABAerge synapser. Beskriv de molekylære mekanismene som fører til slike endringer i membranpotensialet.
4. Beskriv forskjeller mellom aksjonspotensialers ledning i myeliniserte og umyeliniserte nervefibre.

*Veksthormon og prolaktin aktiverer begge en reseptortype (cytokinreseptor) som fører til signaler som gir endret genuttrykk.*

5. Beskriv signalveien som utløses når slike reseptorer blir aktivert. Bruk gjerne en tegning.

*Det er viktig at aktiverte signalveier i en celle blir slått av igjen.*

6. Beskriv to ulike mekanismer for hvordan molekylære brytere kan virke. Bruk gjerne en tegning.

Aktivering av forskjellige G-proteiner kan føre til forskjellige responser.

7. Hvilket av disse utsagnene er ikke riktig?
  - a. aktivert  $G_{\alpha s}$ -subenhet vil aktivere adenylat syklase.
  - b. aktivert  $G_{\alpha s}$ -subenhet fører til økt nivå av cAMP.
  - c. aktivert  $G_{\alpha i}$ -subenhet vil inhibere adenylat syklase.
  - d. aktivert  $G_{\alpha q}$ -subenhet vil aktivere fosfolipase C.
  - e. aktivert  $G_{\alpha q}$ -subenhet vil føre til redusert produksjon av fosfatidylinositol-trisfosfat.

### Oppgave C (13 vekttall)

Aktiv humant glutamat-syntetase er en oktamer, der de åtte monomere holdes på plass av ikke-kovalente bindinger.

8. Gjør rede for bindinger som medvirker til stabilisering av proteiners sekundær-, tertiær- og kvartærstruktur.
9. Hva menes med:
  - a. Allosterisk regulering av enzymaktivitet?
  - b. Feedback-regulering av enzymaktivitet?

Deaminering av en cytosin (C) i DNA kan føre til en mutasjon hvis skaden ikke repareres. En slik deaminering kan repareres ved hjelp av DNA reparasjonsmekanismen base-utkuttingsreparasjon ("base excision repair").

10. Gjør rede for hovedtrinnene i base-utkuttingsreparasjon.
11. Gjør rede for kobling av aminosyrer til deres respektive tRNA-molekyler.

### Oppgave D (18 vekttall)

Ved nysyntese av fettsyrer omdannes karbohydrater til fettsyrer.

12. Angi hvor i kroppen dette foregår og under hvilke metabolske betingelser slik nysyntese av fettsyrer er aktiv. Beskriv mekanismen som sørger for at nysyntiserte fettsyrer ikke forbrennes samtidig som denne syntesen foregår.

Acyl-CoA dehydrogenasene katalyserer følgende reaksjon:



13. Angi hvilket molekyl som brukes som oksidant (X i ligningen) og forklar hvordan  $XH_2$  reoksideres.
14. Skisser trinnene i  $\beta$ -oksidasjonen av fettsyrer. Bruk gjerne figur.
15. Beskriv hvordan L-karnitin anvendes i metabolismen. Bruk gjerne figur.

Et måltid vil oftest resultere i en forbigående høy blodglukosekonsentrasjon.

16. Beskriv og forklar konsekvenser dette kan ha på fettvevsmetabolismen.

17. Angi om hvert av de påfølgende utsagn er korrekt eller ikke. Begrunn svaret ditt:
- Under langvarig faste/sult sørger insulinpåvirkning for at proteolysen (nedbrytning av proteiner) i skjelettmuskel økes.
  - Under sult frigjøres det ammoniakk i skjelettmusklene.
  - Når overskudd av nitrogen transporteres fra perifere vev til leveren anvendes enzymene glutaminsyntetase og glutaminase.
  - Organismens evne til å omsette aminosyrer er upåvirket av manglende tilførsel av vitamin B<sub>6</sub>.

### Oppgave E (12 vekttall)

18. Forklar begrepene hyperplasi, hypertrofi og atrofi knyttet til vevsendringer.
19. Beskriv de morfologiske endringene som skjer i en celle utsatt for massiv celledød. Forklar hvordan dette er forskjellig fra de endringene som skjer i en celle som gjennomgår fysiologisk/programmert celledød.
20. Beskriv fire hovedgrupper av adhesjonsmolekyler og angi deres funksjon.
21. Beskriv ulike komponenter i ekstracellulær matriks. Angi funksjoner av disse.

### Oppgave F (14 vekttall)

22. Beskriv kort fire typer genetisk variasjon som man finner ved sammenligning av DNA-sekvenser fra to individer.
23. Hva menes med begrepet polymorfisme?
24. *En kromosomundersøkelse av et barn viste at årsaken til barnets alvorlige sykdom er en delesjon i kromosom Xq21.1.*
- Forklar kort hva betegnelsen Xq21.1 beskriver.
  - Hvilken av de følgende metodene vil du velge for å undersøke barnets kromosomer? Begrunn valget.
    - Mikromatrisebasert "Comparative Genomic Hybridization" (array CGH, aCGH).
    - Fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH).
    - Påvisning av restriksjonsfragmentlengdepolymerisme (RFLP).

*Barnets mor er bærer av delesjonen på kromosom Xq21.1. Hun er gravid igjen (7. uke) og ønsker å få vite om fosteret har samme kromosomfeil.*

25. Kan den gravide få tilbud om en slik test i dette tilfellet - og under hvilken forutsetning? Begrunn svaret kort.

### Oppgave G (12 vekttall)

*Tay-Sachs sykdom er en lysosomal avleirings sykdom. Sykdommen medfører omfattende død av nerveceller i hjernen, og de fleste dør innen de er fylt fire år.*

26. Beskriv kort lysosomets oppbygging og funksjon.
27. Hva menes med en lysosomal avleirings sykdom og hva skyldes den?

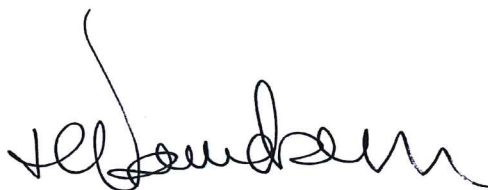
*Tay-Sachs sykdom viser autosomal recessiv arvegang og skyldes mutasjoner i genet HEXA som koder for enzymet heksosaminidase. Varianter av genet finnes i bakterier og eukaryote organismer.*

28. Hva menes med uttrykket ortologe gener?
29. Slektskap mellom gener illustreres gjerne ved hjelp av fylogrammer. Skisser grovt hvordan et fylogram vil se ut for dette genet der du tar med følgende fire arter: menneske, sjimpanse, mus og høne.

### **Oppgave H (11 vekttall)**

30. Mange av kroppens celler kan aktivt bevege seg gjennom vev. Gjør rede for mekanismene som gjør at celler kan bevege seg.
31. Forklar begrepet aksonal transport og beskriv hvordan den foregår.
32. Det elektronmikroskopiske bildet i vedlegg 1 er et utsnitt av en celle. Hvilken celletype er vist på bildet? Sett navn på de intracellulære strukturene som er angitt med pilene A-C og med klammene D og E.

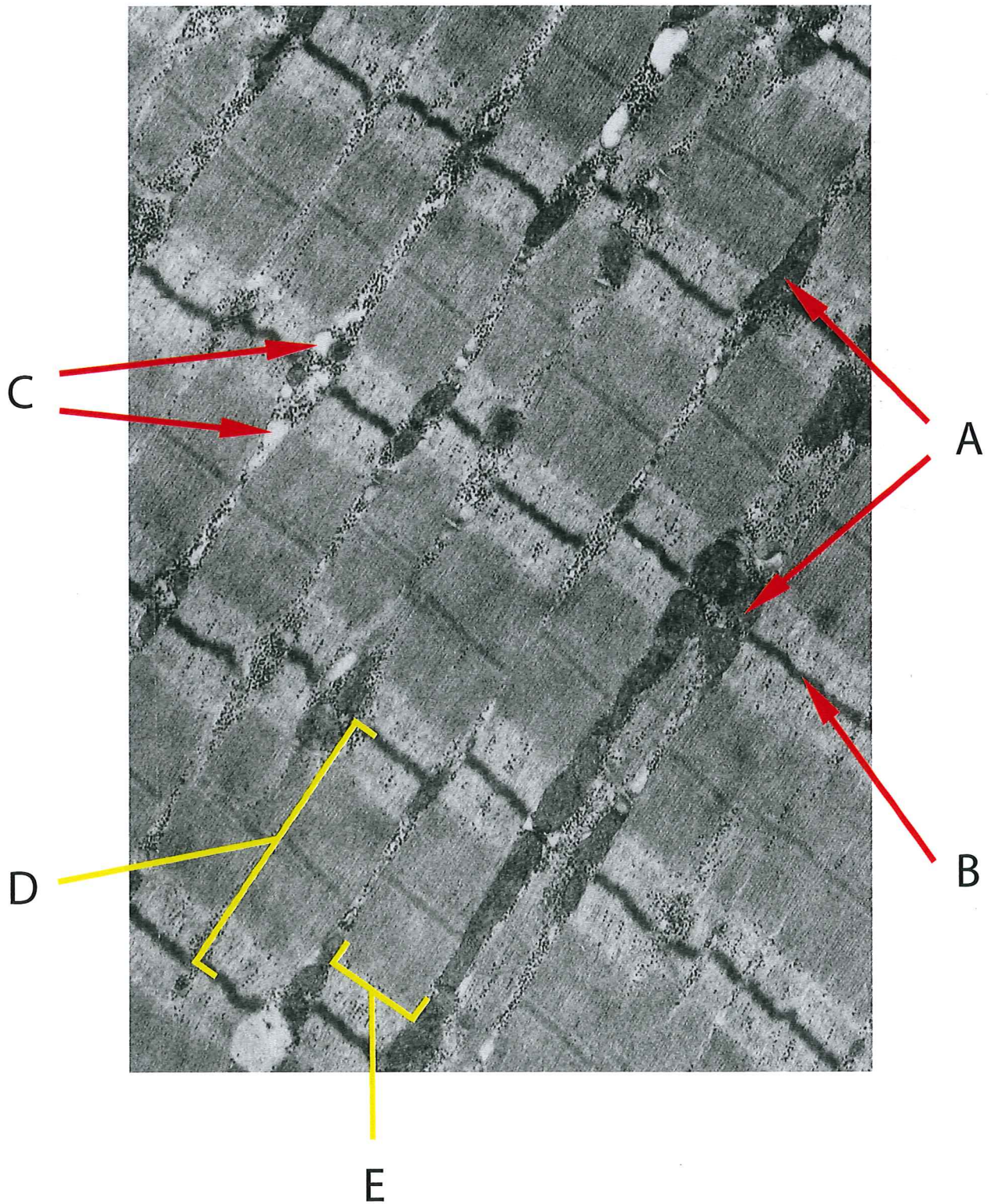
Det medisinske fakultet, Oslo, 25. januar 2013



---

Signatur leder av eksamenskommissjon

Vedlegg 1 - Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Høst 2012





# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Høst 2012

Onsdag 20. februar 2013 kl. 09:00-15:00

**Sensorveiledningen består av 14 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 (5 vekttall)

*Hos pasienter med leppe- og ganedefekter er forekomsten av hjertedefekter høyere enn gjennomsnittet.*

1. Hvilken cellepopulasjon som oppstår under fosterutviklingen bidrar til både ansikts- og hjertestrukturer?  
Svar: **Nevrallistceller**
2. Gjør rede for utviklingsfenomenet regionalisering og hovedmekanismen som er involvert.  
Svar: **Regionalisering begynner som regel med etablering av en gradient av en signalsubstans som virker inn på genekspressjon på en konsentrasjonsavhengig måte. Ut fra konsentrasjonen cellene langs gradienten opplever, vil ulike sett med gener skrues på slik at det dannes regioner med ulik celledifferensiering langs gradientaksen. Derved vil det kunne oppstå differensiering til celler som hører til for eksempel spiserør, magesekk, tynntarm, og tykktarm i den rekkefølgen.**

### Oppgave B (15 vekttall)

*De kvantitativt viktigste neurotransmitterne i pattedyrhjerne er aminosyrene glutamat (glutaminsyre) og GABA (gamma-aminosmørsyre).*

3. Navngi synapsepotensialene som oppstår ved synaptisk transmisjon i glutamaterge eller GABAerge synapser. Beskriv de molekylære mekanismene som fører til slike endringer i membranpotensialet.  
Svar: **Synapsepotensialer er definert som endringene i membranpotensialet som oppstår i den postsynaptiske membranen under signaloverføring. De benevnes EPSP (eksitatorisk postsynaptisk potensial) i eksitatoriske synapser og IPSP (inhibitorisk postsynaptisk potensial) i inhibitoriske synapser. Molekylære endringer som fremkaller slike potensialendringer består av tre deler: a) binding av neurotransmitter til ligand-regulerte ionekanalreseptorer; b) etterfølgende endring av**

ionekanalens tredimensjonale konformasjon med tilsvarende endring av kanalens permeabilitet for ulike ioner; c) spesifikke ioner diffunderer gjennom kanalen med retning avhengig av den elektrokjemiske gradienten som foreligger over membranen (kan estimeres med for eksempel Nernsts eller Goldmans likninger). EPSP fremkalles i hovedsak av økt permeabilitet for natriumioner, IPSP fremkalles i hovedsak av økt permeabilitet for kloridioner.

4. Beskriv forskjeller mellom aksjonspotensialers ledning i myeliniserte og umyeliniserte nervefibre.

**Svar:** Aksjonspotensialer ledes ved at de spenningsregulerte natriumkanalene som finnes nær stedet der aksjonspotensialet er utløst i plasmamembranen (i nerveceller oftest i aksonhalsen, "initialsegmentet"), blir depolarisert til terskelverdien slik at det genereres et aksjonspotensial. I umyeliniserte membraner betyr dette at alle nærliggende ionekanaler kan føre aksjonspotensialet videre til neste ionekanal bortover hele fiberen. I motsetning til dette har myeliniserte fibre få ionekanaler i områdene mellom de ranvierske knutene (disse områdene er godt isolert). Dette tillater at ledning av depolariserende strøm inne i fiberen går fra ranviersk knute til knute uten forsinkelse underveis, mens utløsning av et nytt aksjonspotensiale forekommer i ionekanalene som er spesielt anrikt i knuten. Dette gjør at ledningen av nerveimpulser i slike fibre går raskere enn i de umyeliniserte fibre.

*Veksthormon og prolaktin aktiverer begge en reseptortype (cytokinreseptor) som fører til signaler som gir endret genuttrykk.*

5. Beskriv signalveien som utløses når slike reseptorer blir aktivert. Bruk gjerne en tegning.

**Svar:** Når prolaktin bindes til sin reseptor, vil Jak/Stat-veien bli aktivert. Ved binding av ligand får vi en dimerisering av reseptoren, og de to assosierte tyrosinkinaser vil kryssfosforylere og aktivere hverandre. Den økte tyrosinkinase-aktiviteten fører til at selve reseptoren vil bli fosforylert på en tyrosinsidekjede. Stat-proteinet vil bindes til det fosforylerte tyrosinet på reseptoren via sitt SH2-domene. Stat-proteinet kommer således i nær kontakt med tyrosinkinasen og blir fosforylert av denne. Da slipper Stat taket i reseptoren, og to Stat-molekyler bindes heller til hverandre via sine SH2-domener. Denne dimeren vandrer inn i kjernen og regulerer her transkripsjonen av spesifikke gener i samarbeid med andre transkripsjonsfaktorer. I dette tilfellet er det genene for melkeproteiner som blir aktivert.

*Det er viktig at aktiverte signalveier i en celle blir slått av igjen.*

6. Beskriv to ulike mekanismer for hvordan molekylære brytere kan virke. Bruk gjerne en tegning.

**Svar: Fosforylering/defosforylering av intracellulære signalproteiner kan benyttes til å slå signaler på og av. Ofte vil fosforylering føre til at signalet blir slått på, mens defosforylering fører til at signalet blir slått av. Det er aktiverte kinaser som fosforylerer intracellulære signalproteiner, mens fosfataser fjerner fosfatgruppen.**

**G-proteiner benyttes også som molekylære brytere. Når et G-protein binder GTP er bryteren på og signalet blir ført videre. Når GTP hydrolyseres til GDP blir bryteren slått av og signalet termineres.**

**Både monomere G-proteiner og trimere G-proteiner fungerer som brytere. For at signalet skal termineres fullstendig, er det ikke nok at bryteren blir slått av. Avhengig av hvilket signal som har aktivert cellen, må man for eksempel også bli kvitt de sekundære budbringer-molekylene som er blitt dannet, bli kvitt liganden eller ligand-reseptor komplekset eller defosforylere alle proteiner som er blitt fosforylert.**

*Aktivering av forskjellige G-proteiner kan føre til forskjellige responser.*

7. Hvilket av disse utsagnene er ikke riktig?
- aktivert  $G_{\alpha s}$ -subenhet vil aktivere adenylat syklase.
  - aktivert  $G_{\alpha s}$ -subenhet vil føre til økt nivå av cAMP.
  - aktivert  $G_{\alpha i}$ -subenhet vil inhibere adenylat syklase.
  - aktivert  $G_{\alpha q}$ -subenhet vil aktivere fosfolipase C.
  - aktivert  $G_{\alpha q}$ -subenhet vil føre til redusert produksjon av fosfatidylinositol-trisfosfat.

**Svar: Alternativ e.**

### Oppgave C (13 vekttall)

*Aktiv humant glutamat-syntetase er en oktamer, der de åtte monomere holdes på plass av ikke-kovalente bindinger.*

8. Gjør rede for bindinger som medvirker til stabilisering av proteiners sekundær-, tertiær- og kvartærstruktur.

**Svar:**

- 1. Peptidbinding mellom aminosyrene.**
- 2. H-binding: Et proton danner bro mellom to elektronegative atomer, som N og O i  $\alpha$ -heliksen.**
- 3. Ionebinding: Negativt ladet gruppe ( $\text{COO}^-$ , Glu, Asp) tiltrekker positivt ladet gruppe ( $\text{NH}_3^+$ , eks. Lys).**
- 4. Hydrofob (apolar) binding: Hydrofobe sidekjeders tendens til å søke sammen i vandig løsning (eks, Ala, Val).**
- 5. Disulfidbinding:  $2 \text{CysSH} \rightarrow \text{Cys-S-S-Cys}$ .**



**6. Van der Waalske krefter: Svake bindinger mellom elektrisk nøytrale molekyler, enten mellom permanente dipoler (som vannmolekyler) eller mellom induuerte dipoler, dvs bindinger som oppstår ved at elektronskyer i nabomolekyler polariserer hverandre.**

9. Hva menes med:
- Allosterisk regulering av enzymaktivitet.
  - Feedback-regulering av enzymaktivitet.

**Svar:**

**a. Allosterisk regulering: kontroll av enzymets aktivitet ved binding av stoffer eller proteiner til et annet område av enzymet enn det aktive setet, kalt et allosterisk sete. Allosteriske proteiner kan ha ett eller flere allosteriske seter og har ofte to eller flere subenheter. Binding av et substratmolekyl til et allosterisk enzym påvirker tendensen til å binde det neste substratmolekylet (homotrop effekt), og binding av et regulatormolekyl på et eget sete vil påvirke bindingen av substratet på sitt sete (heterotrop effekt). Effekten formidles via endringer i proteinets romlige struktur (konformasjon).**

**b. Feedback-regulering: Et produkt i en reaksjonsvei hemmer eller stimulerer et tidligere trinn i den samme reaksjonsveien.**

*Deaminering av en cytosin (C) i DNA kan føre til en mutasjon hvis skaden ikke repareres. En slik deaminering kan repareres ved hjelp av DNA reparasjonsmekanismen base-utkuttingsreparasjon ("base excision repair").*

10. Gjør rede for hovedtrinnene i base-utkuttingsreparasjon.

**Svar: En unormal base i DNA, slik som uracil, som er deaminert cytosin, kan repareres ved hjelp av base-utkuttingsreparasjon. Dette gjøres først ved at den unormale basen fjernes ved hjelp av en spesifikk glykosylase. Dette skaper et AP-sete. Endonukleaser og andre enzymer fjerner deoksyribosen og fosfatgruppen på stedet hvor den unormale basen var lokalisert. DNA-polymerasen setter inn rett deoksyribonukleotid og DNA-ligasen ligger DNA**

11. Gjør rede for kopling av aminosyrer til deres respektive tRNA-molekyler.

**Svar: Aktivering og kopling av aminosyrer til deres tRNA-molekyler skjer ved hjelp av enzymene aminosyre-tRNA-syntetaser. Disse enzymene katalyserer følgende reaksjoner: aminosyre + tRNA + ATP → aminoacyl-tRNA + AMP + PPi.**

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

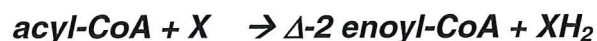
#### **Oppgave D (18 vekttall)**

*Ved nysyntese av fettsyrer omdannes karbohydrater til fettsyrer.*

12. Angi hvor i kroppen dette foregår og under hvilke metabolske betingelser slik nysyntese av fettsyrer er aktiv. Beskriv mekanismen som sørger for at nysyntetiserte fettsyrer ikke forbrennes samtidig som syntesen foregår.

**Svar: Omdanning av karbohydrater til fettsyrer foregår i leveren dersom det foreligger et dietært overskudd av karbohydrater samtidig som kostholdet inneholder utilstrekkelige mengder fett. Malonyl-CoA (dannet i acetyl-CoA karboksylasereaksjonen) er en sentral forløper i fettsyresyntesen, og sluttproduktet er palmitat. Konsentrasjonen av malonyl-CoA i levercellene øker under betingelser som resulterer i aktiv nysyntese av fettsyrer. Karnitinpalmityl-transferase I (plassert på utsiden av den indre mitokondriemembranen) er nødvendig for å transportere lange fettsyrer inn i mitokondriematriks. Dette enzymet hemmes av malonyl-CoA. Dette betyr at når det i en levercelle foregår aktiv nysyntese av fettsyrer, er  $\beta$ -oksidasjonen av fettsyrer i levercellen hemmet pga høy [malonyl-CoA] i levercellen. Nysyntetiserte fettsyrer går derfor til lipidsyntese.**

*Acyl-CoA dehydrogenasene katalyserer følgende reaksjon:*

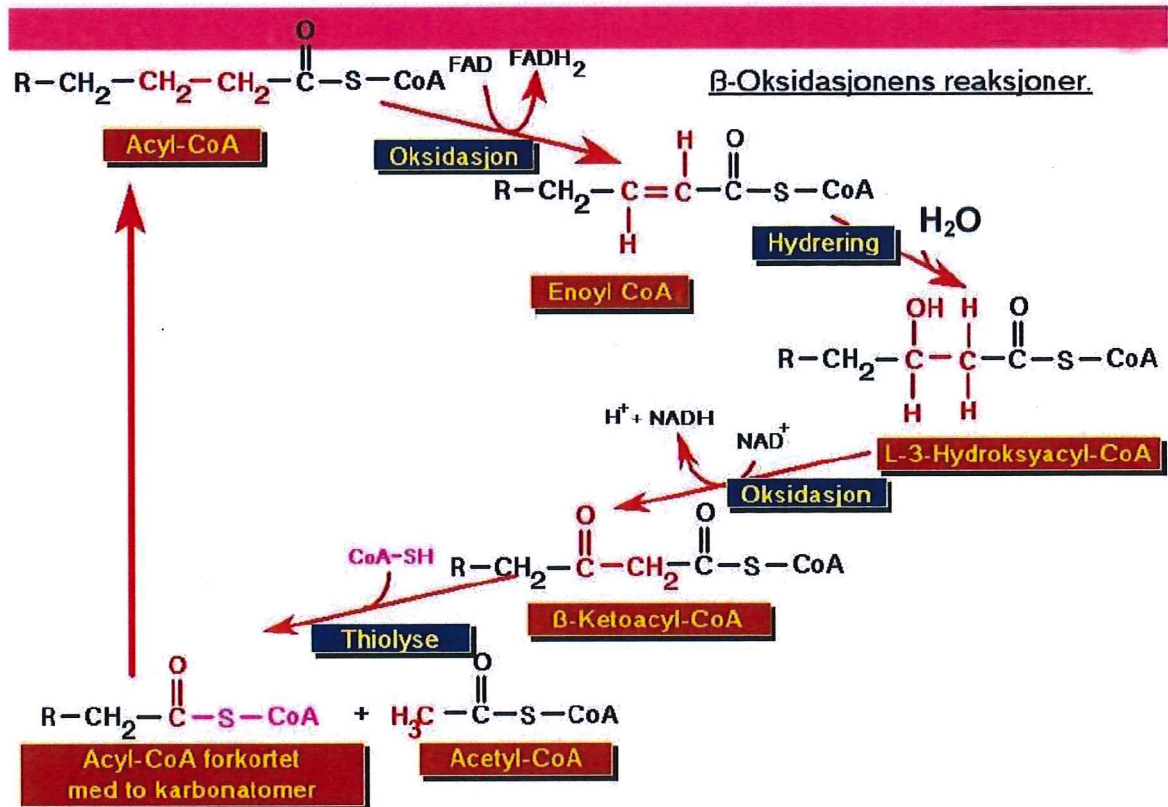


13. Angi hvilket molekyl som brukes som oksidant (X i ligningen) og forklar hvordan  $XH_2$  reoksideres.

**Svar: Det er FAD (flavinadenindinukleotid) som brukes som oksidant i acyl-CoA DH reaksjonen. Redusert FADH –  $FADH_2$  – reoksideres av kompleks II i elektrontransportkjeden.**

14. Skisser trinnene i betaoksidasjonen av fettsyrer. Bruk gjerne figur.

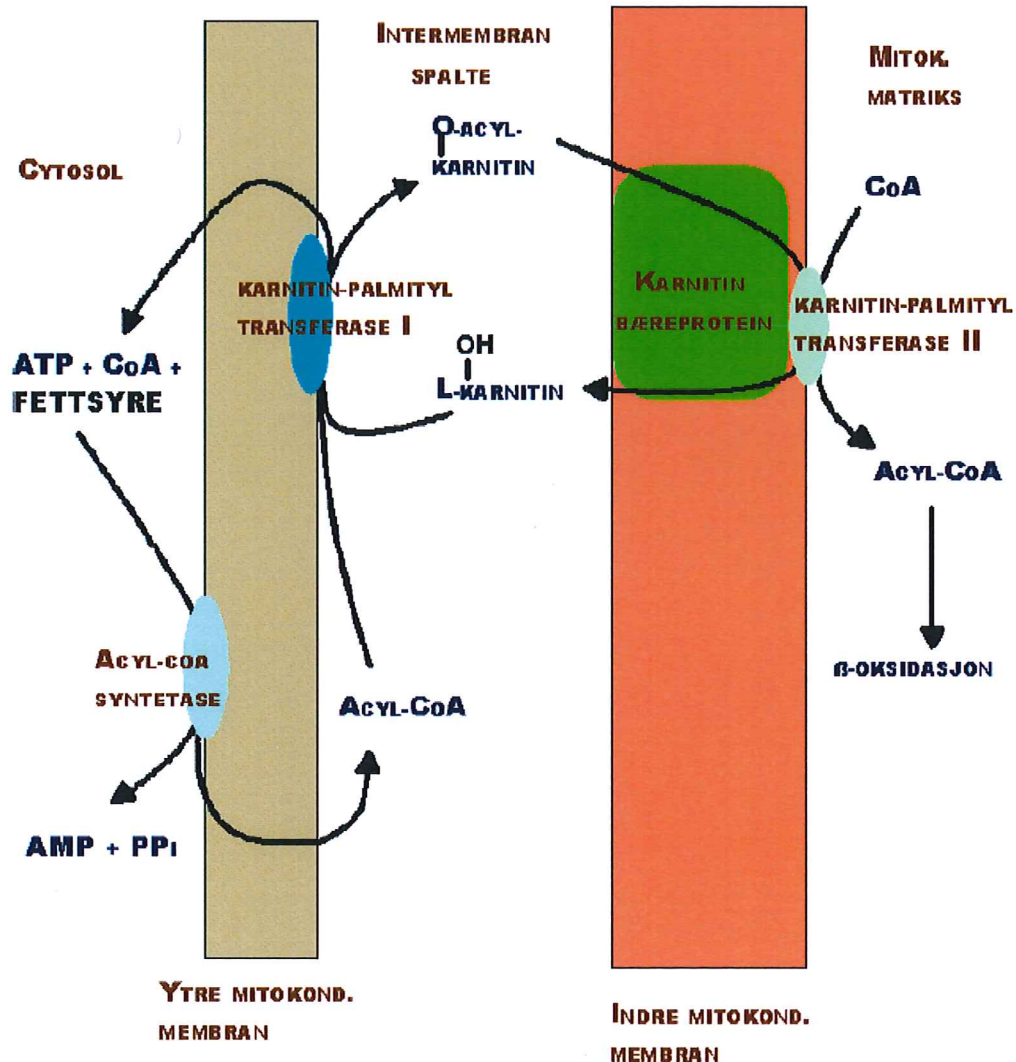
Svar:



15. Beskriv hvordan L-karnitin anvendes i metabolismen. Bruk gjerne figur.

Svar: L-karnitin er nødvendig for transport av lange fettsyrer over den indre mitokondrielle membranen slik at fettsyrene blir tilgjengelig for β-oksidasjon i den mitokondrielle matriks.

## Transport av lange fettsyrer over den indre mitokondrielle membran



Et måltid vil oftest resultere i en forbigående høy blodglukosekonsentrasjon.

16. Beskriv og forklar konsekvenser dette kan ha på fettvevsmetabolismen.  
**Svar:** Fettvevscellenes opptak av glukose er insulinavhengig. Derfor kan fettvevscellen bare ta opp glukose når blodkonsentrasjonen av insulin er høy, dvs etter et måltid. Samtidig er triacylglycerolsyntesen i fettvevscellene avhengig av tilgjengelig glyserol-3-fosfat (G3P). G3P kan i fettvevscellene bare dannes ved reduksjon av di-hydroksyaceton-fosfat (glykolytisk intermediær) av G3P-dehydrogenase. Triacylglycerol-syntese betinger derfor aktiv glykolyse og følgelig stimulert opptak av glukose. Insulinavhengigheten gjør at den høy blodglukosekonsentrasjon etter måltid stimulerer syntesen av triacylglycerol i fettvevet.

17. Angi om hvert av de påfølgende utsagn er korrekt eller ikke. Begrunn svaret.
- a. Under langvarig faste/sult sørger insulinpåvirkning for at proteolysen (nedbrytning av proteiner) i skjelettmuskel økes.  
**Svar: Ikke korrekt. Faste/sult vil resultere i stimulert proteolyse i skjelettmuskel, men dette er glukagonstimulert. Under faste/sult er [insulin] i blod særdeles lav, mens [glukagon] i blod er høy. Insulin stimulerer anabolske reaksjoner og stimulerer proteinbiosyntesen i skjelettmuskel.**
- b. Under langvarig fysisk aktivitet eller under faste/sult frigjør skjelettmusklene ammoniakk.  
**Svar: Ikke korrekt. Under fysisk aktivitet eller faste/sult vil skjelettmuskler forbrenne forgrenede (alifatiske) aminosyrer. Men aminogruppene overføres (vha glutamat-dehydrogenase og aminotransferaser) til pyruvat som omdannes til alanin. Dermed vil skjelettmuskel under disse betingelsene frigjøre alanin, ikke amoniakk.**
- c. Når overskudd av nitrogen transporteres fra perifere vev til leveren anvendes enzymene glutaminsyntetase og glutaminase.  
**Svar: Korrekt. I perifere vev, for eks CNS, anvendes glutaminsyntetase til å omdanne glutamat+ATP+NH<sub>3</sub> → glutamin + ADP + Pi. Glutamin skilles ut i blodbanen og blir tatt opp bl.a. i leveren. Her vil glutaminase omdanne glutamin + H<sub>2</sub>O → glutamat + NH<sub>3</sub>. Frigjort NH<sub>3</sub> inngår i leverens ureasyntese.**
- d. Organismens evne til å omsette aminosyrer er upåvirket av manglende tilførsel av vitamin B<sub>6</sub>.  
**Svar: Feil. Aminosyremetabolismen er avhengig av pyridoksal-fosfat, som er koenzym i alle aminotransferaser. Pyridoksal-fosfat dannes i organismen fra vitamin B<sub>6</sub> (finnes i flere former, som pyridoksamin, pyridoksal og pyridoksin). Følgelig vil aminosyremetabolisme hemmes ved mangel på vitamin B<sub>6</sub>.**

### Oppgave E (12 vekttall)

18. Forklar begrepene hyperplasi, hypertrofi og atrofi knyttet til vevsendringer.  
**Svar: Hyperplasi vil si at et vev vokser som resultat av at antall celler øker. Dette kan igjen skyldes økt celledeling eller redusert celledød. Hypertrofi vil si at et vev vokser på grunn av at hver celle øker i størrelse. Atrofi vil si at et vev minker i størrelse – enten på grunn av redusert celledeling, økt apoptose eller redusert cellestørrelse.**
19. Beskriv de morfologiske endringene som skjer i en celle utsatt for massiv celledød. Forklar hvordan dette er forskjellig fra de endringene som skjer i en celle som gjennomgår fysiologisk/programmert celledød.  
**Svar: Ved massiv celledød vil cellen dø ved nekrose. Nekrose skjer gjerne i større området av et vev (ikke bare i enkeltceller slik som ved programmert celledød/apoptose), og er i motsetning til apoptose en**

passiv (ATP-uavhengig) form for celledød. Ved nekrose vil cellen svulle og cellemembranen lyseres. Dermed slipper celleinnholdet ut i omkringliggende vev, og resultatet er betennelse (man ser rekruttering av betennesceller til det nekrotiske området av vevet). Ved apoptose skrumper cellen, og cellemembranen er hele tiden intakt. Dermed blir det ingen betennelse i vevet. Ved nekrose skjer det vilkårlig spalting av DNA, noe som sees som 'smears' (smørje) i elektroforese. Ved apoptose spaltes DNA mellom nukleosomene, og dette ses som 'stigemønster' i en elektroforese. Apoptotiske celler vil i motsetning til nekrotiske celler kunne danne apoptotiske legemer som gjenkjennes og degraderes av makrofager.

20. Beskriv fire hovedgrupper av adhesjonsmolekyler og angi deres funksjon.  
**Svar: 1. Cadheriner. Involvert i celle-celle adhesjon. Gir bl.a styrke til vevet. Er involvert i signatransduksjon. 2 Integriner. Mangfoldige funksjoner. Involvert i celle-celle- eller celle-matriks-kontakt. Overfører signaler intracellulært. 3. Ig-relaterte adhesjonsmolekyler. Involvert i celle-celle- og celle-matriks-adhesjon. Ulike funksjoner. Bidrar til signaltransduksjon. 4 Selektiner. Binder til karbohydrat-ligander. Viktige ved betennelse.**
21. Beskriv ulike komponenter i ekstracellulær matriks. Angi funksjoner av disse.  
**Svar: 1. Kollagener. Ulik struktur gir ulik funksjon. Gir vevet strekkstyrke. Viktig komponent av basalmembran. 2. Glykosaminoglykaner. Repeterende disakkarider i lange kjeder. Som oftest bundet til kjerneprotein. Funksjoner er «støtdempning», volumøkning, smørefunksjon, molekylfilter, reservoar for signalmolekyler. 3. Elastin. Elastisk protein f eks i blodårer og lunge. 4. Fibronektin og laminin. Binder seg til andre matriks-molekyler.**

#### Oppgave F(14 vekttall)

22. Beskriv kort fire typer genetisk variasjon som man finner ved sammenligning av DNA-sekvenser fra to individer.  
**Svar:**
- Variasjon som involverer få basepar: Enkeltbasevariasjon (SNV) og insersjoner/delesjoner av få basepar.**
  - Mikrosatelitter (short tandem repeat - STR): eks. (CA)<sub>n</sub> eller (CAG)<sub>n</sub>, der n varierer fra allel til allel. Repetisjonsenhet 1 – 6 bp.**
  - Minisatelitter (variable number of tandem repeat, VNTR): eks. (CGGGCGGAGG)<sub>n</sub>, der n varierer fra allel til allel. Repetisjonsenhet: <10 – 100bp. Strukturell variasjon, inkludert kopitallsvariasjon (copy number variation - CNV):**
  - Områder på opptil flere hundre tusen basepar, kopiert to eller flere ganger på samme sted i genomet. (Noen vil også nevne**

inversjoner).

23. Hva menes med begrepet polymorfisme?

**Svar: Polymorfisme er genetisk variasjon hvor det sjeldnest forekommende allelet skal finnes i en frekvens på mer enn 1 % i populasjonen.**

24. En kromosomundersøkelse av et barn viste at årsaken til barnets alvorlige sykdom er en delesjon i kromosom Xq21.1.

a. Forklar hva betegnelsen Xq21.1 beskriver.

b. Hvilken av de følgende metodene vil du velge for å undersøke barnets kromosomer? Begrunn valget.

- i. Mikromatrisebasert "Comparative Genomic Hybridization" (array CGH, aCGH).
- ii. Fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH).
- iii. Påvisning av restriksjonsfragmentlengdepolymerisme (RFLP).

**Svar:**

a. **Betegnelsen Xq21.1 beskriver det cytogenetiske båndet 21.1 på den lange arm av kromosom X.**

b. **FISH kan benyttes for å undersøke om barnet har et normalt X-kromosom eller et kromosom som mangler regionen innen kromosom Xq21.1. (aCGH kan også benyttes for å undersøke om barnet har delesjoner eller duplikasjoner i hele genomet, inkludert delesjonen innen kromosom Xq21.1).**

*Barnets mor er bærer av delesjonen på kromosom Xq21.1. Hun er gravid igjen (7. uke) og ønsker å få vite om fosteret har samme kromosomfeil.*

25. Kan den gravide få tilbud om en slik test i dette tilfellet - og under hvilken forutsetning? Begrunn svaret kort.

**Svar: Kvinnen har en kraftig øket risiko for å få et alvorlig sykt barn og kan få tilbud om prenatal diagnostikk. I følge Bioteknologiloven skal paret ha veiledning før en slik test**

### Oppgave G (12 vektall)

*Tay-Sachs sykdom er en lysosomal avleiringssykdom. Sykdommen medfører omfattende død av nerveceller i hjernen, og de fleste dør innen de er fylt fire år.*

26. Beskriv kort lysosomets oppbygging og funksjon.

**Svar: Lysosomer er cytoplasmatiske vesikler som inneholder sure hydrolaser, dvs hydrolytiske enzymer som virker best ved lav pH. Finnes i alle kjerneholdige celler i kroppen. Membranen som avgrenser lysosomet inneholder H<sup>+</sup>-transportør som pumper protoner fra cytosol inn i lysosomet. Lysosomene inneholder rundt 50 ulike sure hydrolaser, som samlet kan bryte ned de fleste makromolekyler (nukleinsyrer, proteiner, lipider og polysakkarider). Det som skal brytes ned kommer via tre ulike**

veier: fagocytose, reseptorformidlet endocytose og autofagi («selvspising»). Funksjon: Sentrale i immunforsvaret, der makrofager og granulocytter er spesielt rike på lysosomer. Viktige i alle øvrige celler for reseptorformidlet endocytose av ulike typer molekyler/partikler (som kolesterol pakket i LDL, jern bundet til transferrin, ulike vesktfaktorer mm). Viktige i nedbrytning/omsetning av cellens egne bestanddeler via autofagi.

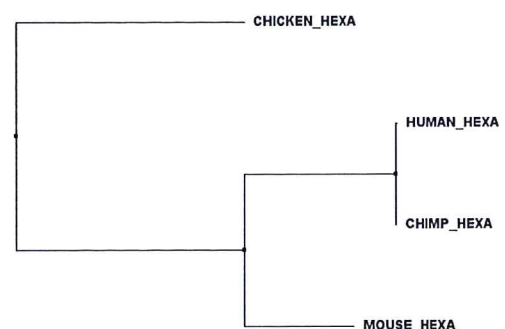
27. Hva menes med en lysosomal avleiringssykdom og hva skyldes den?  
**Svar: Avleiringssykdommer skyldes defekt lysosomal nedbrytning av endocyterte/ fagocyterte molekyler grunnet genetiske defekter i gener for sure hydrolaser, evt i sorteringsmekanismene som for de sure hydrolasene. De fleste av sykdommene er dødelige i ung alder uten muligheter for behandling. Noen rammer leverceller, med opphopning av glykogen (en stor andel av glykogenet brytes normalt ned lysosomalt, resten cytosolisk ved glykogen fosforylase), mens de fleste andre rammer nerveceller. Det skyldes at nerveceller har en enormt stor overflate, der deler stadig internaliseres for nedbrytning og fornying. De mange glykoproteinene og -lipidene på overflaten av disse cellene, med store karbohydrat-sidekjeder med komplekse bindingstyper, krever mange ulike enzymer for komplett degradering. I tillegg kommer at nerveceller vanligvis ikke fornyes ved celledød. Noen av disse sykdommene er hyppige i spesielle populasjoner, f eks Tay-Sachs sykdom hos grupper av jøder. Forklaringen er muligvis heterozygot fordel (der en teori går ut på at heterozygoter er mer resistente mot tuberkulose).**

*Tay-Sachs sykdom viser autosomal recessiv arvegang og skyldes mutasjoner i genet HEXA som koder for enzymet heksosaminidase. Varianter av genet finnes i bakterier og eukaryote organismer.*

28. Hva menes med uttrykket ortologe gener?  
**Svar: Ortologe gener er samme gen (f eks HEXA eller HBB, som koder for betakjeden i hemoglobin) i ulike arter. Ortologene vil etter hvert akkumulere ulike sett med mutasjoner, som gjør at sekvensene blir litt forskjellige. Jo lenger tid det har gått mellom artene har skilt lag, jo større blir forskjellene mellom de ortologe genene.**

29. Slektskap mellom gener illustreres gjerne ved hjelp av fylogrammer. Skisser grovt hvordan et fylogram vil se ut for dette genet der du tar med følgende fire arter: menneske, sjimpanse, mus og høne.

**Svar: Fylogrammer er fylogenetiske trær som viser slektskap mellom gener/proteiner (eller arter) og der lengden på grenene svarer til graden av ulikhet mellom genene. For fylogrammer**





av ortologe gener reflekterer dermed treets fasong og lengden av grenene rekkefølgene av oppsplitting i arter og hvor langt tilbake i fylogenesen splittingen har skjedd. Det er mange måter å tegne trærne på. I det aktuelle eksemplet bør studenten kunne tegne et tre der og der grenen til høne først er splittet av, deretter grenen til mus, mens menneske- og sjimpansegenene ligger nær hverandre med svært korte avstander fra forgreningspunktet (tidspunkter for splitting hhv ca 310, 80 og 6 millioner år siden – men det forventes ikke studenten å kunne). (Figuren viser fylogram basert på analyse av proteinsekvensene for heksosaminidase for de tre artene - grenlengder langs X-aksen. Menneske- og sjimpansekvensene er så like at grenene nesten er usynlige ved så liten forstørrelse).

#### Oppgave H (11 vekttall)

30. Mange av kroppens celler kan bevege seg gjennom vev. Gjør kort rede for mekanismene som gjør at celler kan bevege seg.

**Svar: Aktiv bevegelse av celler gjennom vev eller langs overflater skjer i en nærmest sømløs bevegelse som kan forklares i tre elementer: 1: Cellen skyter ut en utløper i bevegelsesretningen; plasmamembranen tøyes og flyttes fremover ved at bunter av aktinfilamenter raskt polymeriserer i underkant av membranen. Parallele aktinbunter gir fingerliknende utvekster, filopodier, mens forgrenede aktinfilamenter gir en bred utvekst kalt lamellipodium. 2: Cellens utløper fester seg i vevet ved at transmembrane adhesjonsmolekyler i integrinfamilien fester seg til proteiner i ekstracellulærmatriks. På innsiden av membranen er integrinene forankret i aktinfilamenter. 3: Cellen forkortes og trekkes fram mot det fremste forankringspunktet ved kontraktile bevegelser mellom myosin og aktin-elementer.**

31. Forklar begrepet aksonal transport, og beskriv kort hvordan den foregår.

**Svar: Aksonal transport er en aktiv transport av organeller, vesikler og molekyler i aksonets lengderetning, og foregår enten fra nervecellens soma til aksonterminalene (anterograd aksonal transport) eller i den motsatte retning (retrograd aksonal transport). Transporten skjer under forbruk av ATP ved at motorproteiner beveger seg langs mikrotubuli eller aktinfilamenter. Ulike motorproteiner har ulike "haler" som fester seg til forskjellige elementer som skal transporteres. Mikrotubuli-assosiert transport skjer i anterograd retning ved hjelp av kinesiner, og i retrograd retning ved hjelp av motorproteiner i dynein-familien.**

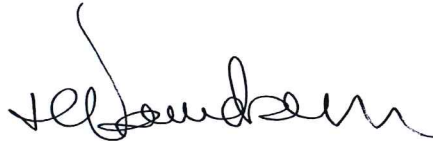
32. Det elektronmikroskopiske bildet i vedlegg 1 er et utsnitt av en celle. Hvilken cellype er vist på bildet? Sett navn på de intracellulære strukturene som er angitt med pilene A-C og med klammene D og E.

**Svar: Bildet er et utsnitt av en tverrstripet skjelettmuskelcelle. (Det gis full**

skår også for svaret "hjertemuskelcelle"; utsnittet viser ikke hele cellen, og i et utsnitt som dette vil det kun være små forskjeller mellom de to celletypene).

A: mitokondrier; B: Z-skiver; C: sarkoplasmatiske retikulum (triade med T-tubulus og sarkoplasmatiske retikulum er også godkjent svar); D: sarkomer; E: myofibrill. (Det ses for øvrig rikelig med glykogenkorn i cytoplasma mellom sarkomerene).

Det medisinske fakultet, Oslo, 20. januar 2013

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'H. Sandem', is centered on the page.

---

Signatur leder av eksamenskommissjon

Vedlegg 1 - Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Høst 2012

