



UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Høst 2012

Onsdag 16. januar 2013 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 6 sider, inkludert vedlegg 1.

Viktige opplysninger:

Hjelpemidler: kalkulator av typen Citizen SR-270X

Oppgave A (8 vekttall)

Proteiner syntetiseres fra 20 ulike aminosyrer.

1. Hva forstås med et proteins primær-, sekundær-, tertiær- og kvartærstruktur?
2. Forklar hvorfor eggehvite stivner ved koking.

Mange enzymer katalyserer reaksjoner som følger Michaelis-Menten kinetikk.

3. Skisser og forklar hvordan et slikt enzyms initiale reaksjonshastighet, v_0 , varierer med substratkonsentrasjonen, $[S]$. Beskriv hvordan man bestemmer enzymets K_m - og V_{max} -verdier i et Lineweaver-Burke plot ($1/v_0$ mot $1/[S]$).
4. Gjør rede for mekanismen for en konkurrerende inhibitor, og hvordan man med et Lineweaver-Burke plot kan avgjøre om en slik inhibitor foreligger.

Oppgave B (14 vekttall)

Hepatomegali (unormalt stor lever) kan oppstå ved defekter i leverens glykogenolyse. Levercellene inneholder da unormalt mye glykogen. Slik hepatomegali forekommer ofte sammen med fastende hypoglykemi.

5. Angi for hvert av de påfølgende enzymer om manglende aktivitet kan resultere i en slik tilstand og begrunn dine svar:
 - a. Amylo- $\alpha(1\rightarrow6)$ -glukosidase
 - b. Heksokinase
 - c. Glykogensyntase
 - d. Glykogenfosforylase
 - e. Glukose-6-fosfatase
 - f. Glukose-6-fosfat dehydrogenase
 - g. Glukokinase

6. *Elektrontransportkjeden består av forskjellige proteinkomplekser.*
- Skisser elektrontransportkjedens kompleks sammensetning (du skal ikke beskrive oppbygning av individuelle komplekser) og angi hvordan NADH H⁺ og FADH₂ reoksideres.
 - Hvilken funksjon har koenzym Q (ubiquinon) i elektrontransportkjeden?
 - Forklar hvorfor det dannes superoksid (O₂⁻), H₂O₂ og hydroksiradikaler (·OH) under normal respirasjon og angi mekanismer for eliminering av disse produktene.
 - Forklar hvorfor en frikopler markert øker flyten av elektroner gjennom elektrontransportkjeden.

Oppgave C (9 vekttall)

7. Blodtrykket kan reguleres på flere måter blant annet via aktivering av heteromere G-protein koblede reseptorer.
- Beskriv minst to ulike signalveier som kan aktiveres av heteromere G-protein koblede reseptorer. Bruk gjerne tegning.
 - Beskriv en signalvei som kan føre til dannelse av NO, og forklar hvordan NO kan være med på å regulere blodtrykket. Bruk gjerne en tegning.
8. Hvilket utsagn er **ikke** riktig? Når en vekstfaktor som aktiverer RAS-MAP kinase signalveien, bindes til sin reseptor skjer følgende:
- Den aktiverte vekstfaktor-reseptoren blir autofosforylert på serin-sidekjeder.
 - Proteiner med SH2-domene bindes til den fosforylerte reseptoren.
 - Adaptorproteinet Grb2 endrer konformasjon slik at det kan binde og aktivere neste protein (SOS) i signalveien.
 - Ras bytter ut GDP med GTP og aktiverer Raf (kinase1) i MAP kinase signalveien.
 - MAP kinase signalveien regulerer transkripsjonsfaktorer og derved mRNA-syntese.
9. Hvilket utsagn er **ikke** riktig i forbindelse med Ras-proteinet?
- Ras er et monomert G-protein som fungerer som en molekylær klokke.
 - G-proteiner er normalt aktive i et lite tidsrom.
 - Ras er aktiv i forbindelse med celleproliferasjon.
 - Genet som koder for Ras kan mutere slik at proteinet ikke binder GTPase-aktiverende protein (GAP).

- e. En mindre aktiv GTPase fører til mindre stimulering av MAP kinase signalveien.

Oppgave D (14 vekttall)

10. Gjør rede for strukturforskjellene mellom CTP, dCTP og ddCTP. Gi eksempler på reaksjoner der de tre nukleotidene inngår.
11. Gjør rede for mekanismen for hvordan trimetoprim påvirker prokaryote celler.
12. Gjør rede for mekanismen ved korrekturlesing (proofreading) i forbindelse med DNA-replikasjon.
13. Gjør rede for spleiseprosessen av et primærtranskript for mRNA i en eukaroyt celle.

Oppgave E (10 vekttall)

14. *En genetisk polymorfisme med to alleler (A og a) finnes i en populasjon.*
- Hvilke genotyper finnes i populasjonen?
 - Bruk Hardy-Weinberg likevekt til å beregne genotypfrekvensene i en populasjon for en polymorfisme med to alleler hvor allelfrekvensen for det ene allelet (A) er 75% og for det andre allelet (a) er 25%.

En kvinne har ved en kromosomanalyse fått påvist det parasentriske inversjonskromosomet $inv(7)(q22.3q31.1)$.

15. a. Forklar kort hva betegnelsen 7q22.3 beskriver.
- b. Forklar kort hva som skjer med inversjonskromosomet ved synapse (parring) i meiosen. Tegn gjerne en figur.
- c. Hvilke gameter kan bli dannet?
- d. Forklar kort hvilke konsekvenser en befruktning med de ulike gametene vil ha for det kommende barnet.

Oppgave F (6 vekttall)

LDL-reseptoren er et type 1 enkeltpassering-transmembranprotein. I menneske er det beskrevet et stort antall ulike mutasjoner i genet som koder for denne reseptoren. Mutasjonene deles i ulike funksjonelle klasser etter virkningene de har på reseptorens biologi.

16. Med utgangspunkt i det du har lært om denne reseptorens biologi (PBL-oppgave uke 9), gjør rede for ulike måter mutasjoner kan påvirke reseptorens livsløp og

funksjon. (Det dreier seg ikke om klassifisering av mutasjoner mht virkninger på translasjon, dvs missense-, nonsense-mutasjoner, osv.).

Proteinkodende gener kan deles inn i «familier» og «superfamilier» basert på evolusjonært slektskap.

17. Beskriv en mekanisme for hvordan slike familier oppstår og bevares gjennom evolusjonen.

Oppgave G (9 vekttall)

Kreft skyldes mutasjoner i gener som blant annet regulerer celledeling, celledød og celledifferensiering. Mutasjonene kan oppstå spontant i somatiske celler grunnet mangelfull DNA-reparasjon, de kan være nedarvet, eller de kan oppstå som resultat av eksponering for karsinogener.

18. Forklar begrepet "mutatorfenotype" og angi et gen knyttet til en arvelig form for tarmkreft som i mutert form gir celler en mutatorfenotype.

19. Definer begrepet "karsinogen" og beskriv hvordan de to hovedtypene av karsinogener kan bidra til utvikling av kreft.

20. Beskriv de molekylære mekanismene som forklarer hvordan et DNA-virus, som for eksempel humant papillomavirus (HPV), kan bidra til kreftutvikling.

Oppgave H (9 vekttall)

Flere kreftmedisiner virker ved å binde til mikrotubuli.

21. Gjør rede for oppbygning, dannelse og nedbrytning av mikrotubuli.

22. Foreslå hvordan medikamenter som binder mikrotubuli kan brukes som kreftmedisin. Begrunn svaret.

23. Hvilke ulike vevstyper er vist på de lysmikroskopiske bildene A og B (Vedlegg 1)? Begrunn svaret.

Oppgave I (9 vekttall)

På kurset «Volumregulering av røde blodlegemer» ble røde blodceller plassert i en iso-osmotisk saltoppløsning tilsatt glukose.

24. Når denne suspensjonen hadde stått 15 minutter på benken kunne man se at hematokrittverdien hadde økt. Forklar hvorfor.

25. I stedet for å la denne glukose-cellesuspensjonen stå på benken, ble en del av den plassert rett i varmeskap (37°C). Etter 15 minutter i varmeskap ble

hematokritverdien målt og funnet høyere enn den i cellene som hadde stått tilsvarende tid ved romtemperatur. Forklar hvorfor.

26. På kurset kunne man observere at røde blodceller eksponert for eddiksyre svellet når pH i løsningen ble senket. Forklar fenomenet.

Oppgave J (6 vekttall)

27. Angi oppbygging og funksjoner av ulike "spesialiserte cellekontakter" (Her skal ikke nevronale synapser inkluderes).

28. Angi tre hovedgrupper av kollagener. Beskriv deres funksjoner.

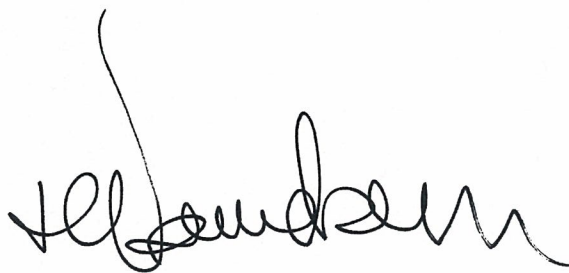
Oppgave K (6 vekttall)

Signaloverføring i vanlige synapser i nervesystemet foregår via kjemisk neurotransmisjon, der innkommende aksjonspotensialer i nerveterminalen fører til at neurotransmitteren blir frisatt fra synaptiske vesikler.

29. Beskriv vanlige synaptiske vesiklers livssyklus, fra vesikkelen blir dannet til den har gjennomgått eksocytotisk sammensmelting med nerveterminalenes plasmamembran.

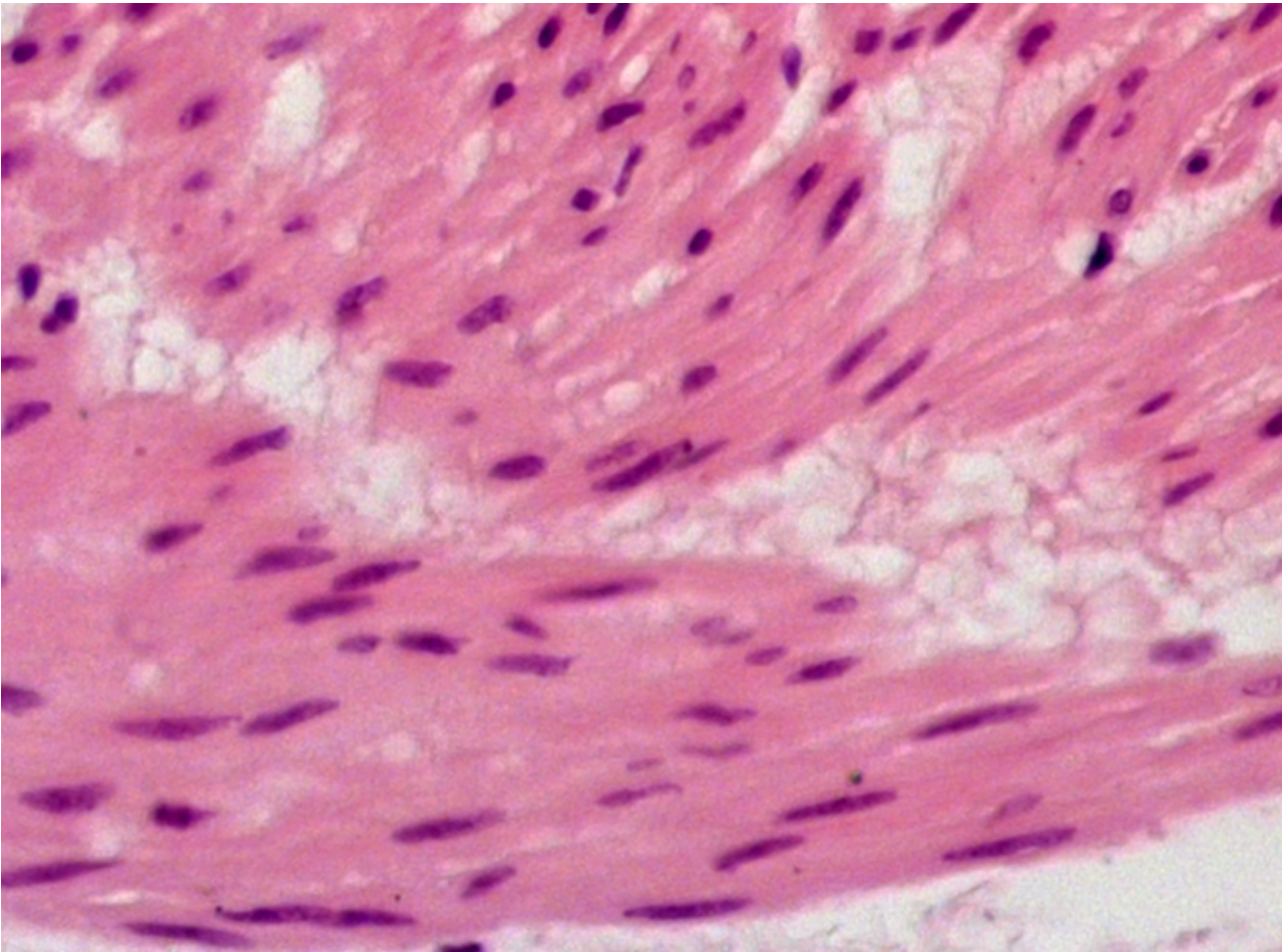
30. Beskriv de molekylære mekanismer og elektrokjemiske drivkrefter som benyttes i glutamaterge nerveceller for å transportere neurotransmitteren glutamat fra ekstracellulært rom inn gjennom nervecellenes cellemembran og med påfølgende lagring av transmitteren inne i nerveterminalen.

Det medisinske fakultet, Oslo, 1. januar 2013

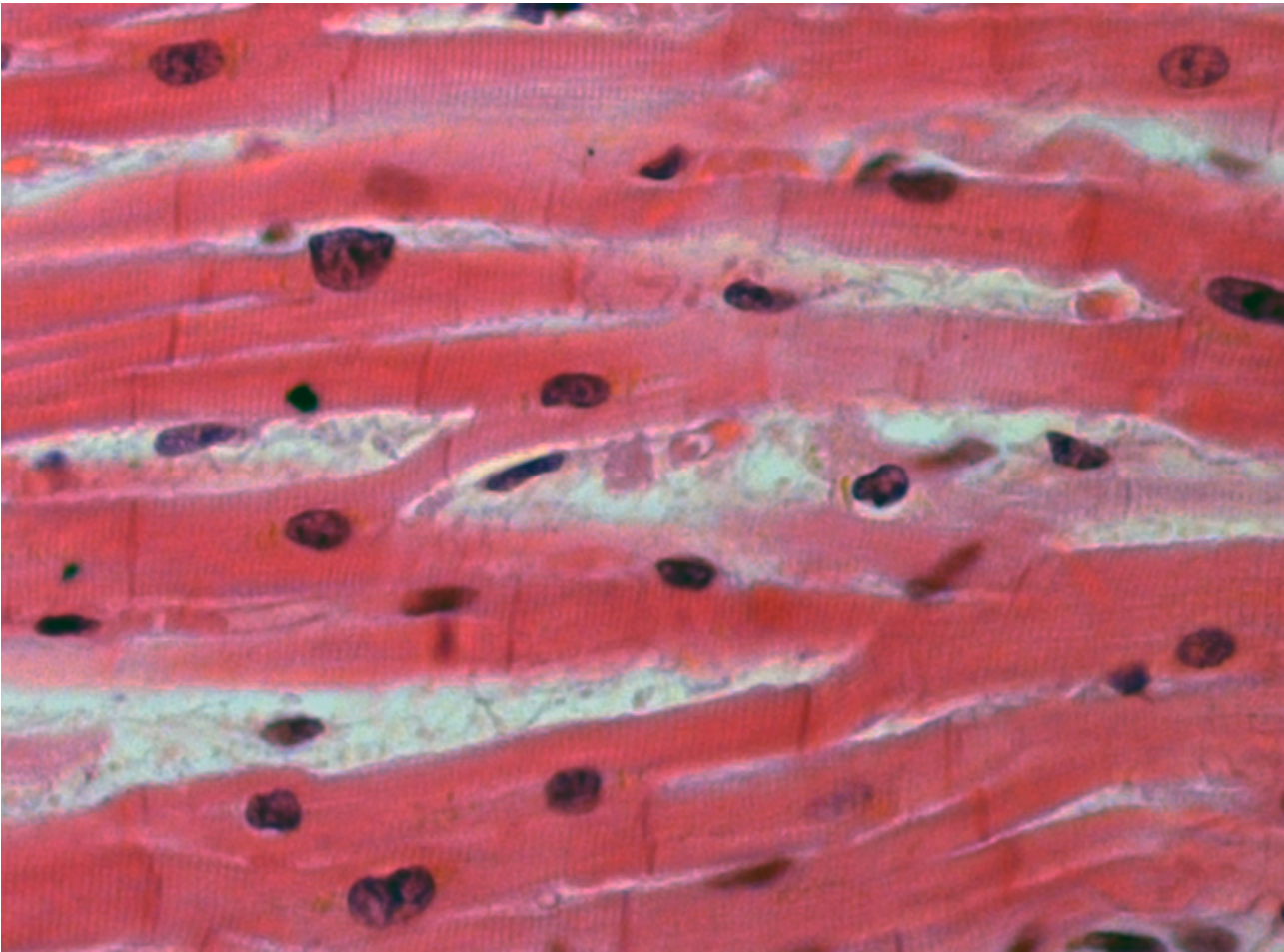


Signatur leder av eksamenskommissjon

A



B





UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Høst 2012

Onsdag 16. januar 2013 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av _____ sider

Viktige opplysninger:

Hjelpemidler: kalkulator av typen Citizen SR-270X

SENSORVEILEDNING

Oppgave A (8 vekttall)

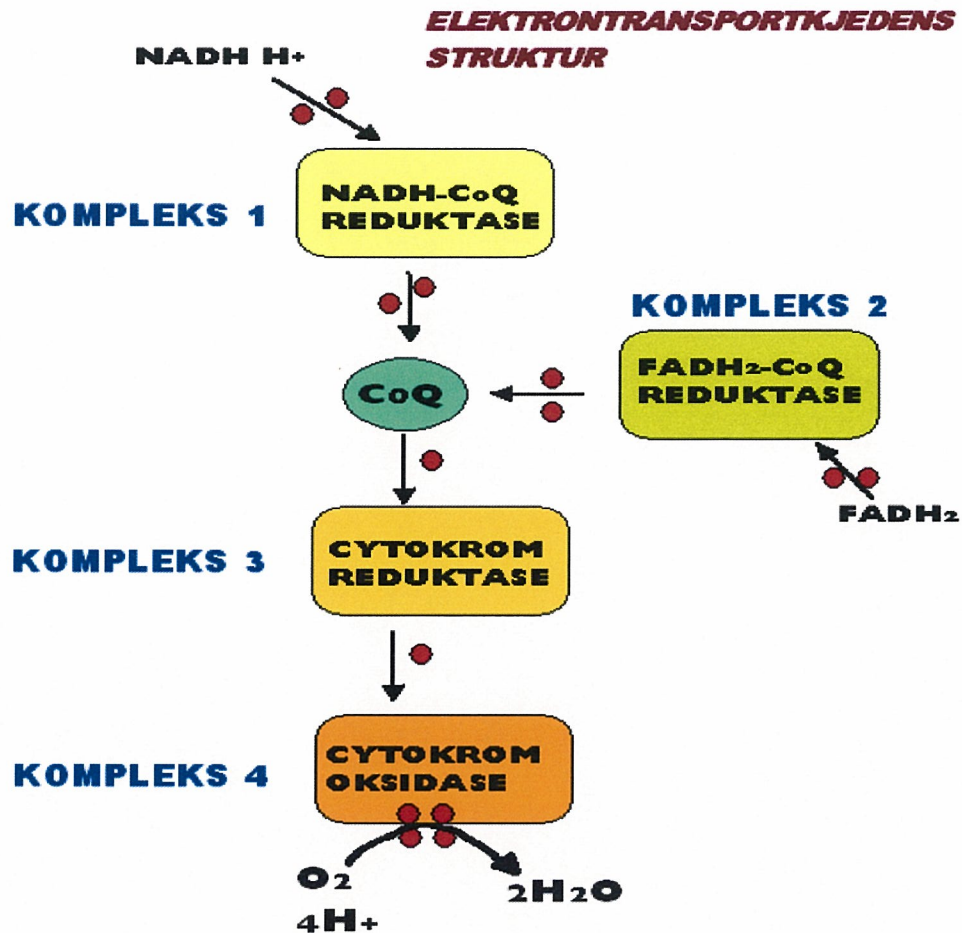
1. Studentene skal vite at primærstruktur er identisk med rekkefølgen av aminosyrerestene som utgjør proteinet; at sekundærstruktur er identisk med at proteiner kan være foldet i korte (3-30 aminosyrer lange), men sammenhengende polypeptidsegmenter i geometrisk bestemte former (best kjent er såkalt alfaheliks og betaplater, grundig beskrivelse av oppbygningen av sekundærstrukturene er ikke forventet); at tertiærstruktur er identisk med den totale tredimensjonale form av et polypeptid; og at proteiner som består av mer enn et polypeptid vil ha en kvartærstruktur som representeres av proteinets sammensetning av de ulike polypeptider ("subenheter"). Diskusjoner av enkelte eksempler (som for eksempel protein kinase A) vil være et pluss.
2. Her forventes et resonnement som inneholder så mange elementer som mulig av det følgende: Proteinets struktur forandres ved oppvarming, fordi ulike bindinger mellom sidekjeder brytes. Endret struktur innebærer blant annet at hydrofobe sidekjeder blir tilgjengelig på overflaten av strukturen istedet for å være "gjemt" inne i den (som er tilfellet ved korrekt folding). Disse hydrofobe sidekjedene vil kunne danne hydrofobe interaksjoner med tilsvarende sidekjeder fra andre proteiner, slik at vi får dannet inter-molekylære bindinger istedet for intra-molekylære bindinger. Utstrakte inter-molekylære bindinger leder til uløselige aggregater av proteiner, istedet for løselige enkeltmolekyler. I tillegg til hydrofobe interaksjoner vil det også være andre typer bindinger som bidrar til dannelse av aggregater.

3. K_m og V_{max} -verdiene (henholdsvis Michaelis-konstanten og maksimalhastigheten) bestemmes ved å analysere enzymets evne til å katalysere reaksjonen (studeres under "initial rate" betingelser der ikke mer enn ca. 5% av substratet er blitt omgjort til produkt, dette forventes ikke) under varierende substratkonsentrasjoner. En grafisk fremstilling av aktiviteten v (produkt pr. mengde enzym) som funksjon av substratkonsentrasjonen $[S]$ vil være hyperbolsk, og følge ligningen $v = V_{max} \times [S] / (K_m + [S])$. Omdannelse av denne kurven til et Lineweaver-Bruke-plot (dobbelts reciprok plot, dvs $1/v$ som funksjon av $1/[S]$), gir en rett linje som skjærer $1/[S]$ -aksen i $(-1/K_m)$ -verdien og skjærer $1/v$ -aksen i $(1/V_{max})$ -verdien (presis gjengivelse av Michaelis-ligningen forventes ikke, men prinsippet må kunne).
4. Ved konkurrerende inhibisjon av en enzymatisk reaksjon foreligger det en kjemisk forbindelse som kan konkurrere med substratet i enzymets aktive sete. Dette senker enzymets katalytiske aktivitet i forhold til aktiviteten i et ubehandlet enzym. En slik inhibisjon endrer enzymkinetikken slik at K_m -verdien blir øket mens V_{max} -verdien er uendret (inhibitoren kan konkurreres vekk). I et Lineweaver-Bruke plot vil da krysningen mellom plottet og $1/[S]$ -kurven forekomme ved en høyere verdi, dvs, et krysningspunkt nærmere origo, mens kurvens krysningssted med $1/v$ -aksen vil være uendret.

Oppgave B (14 vekttall)

5.
 - a. Manglende aktivitet gir en slik tilstand. Amylo- $\alpha(1 \rightarrow 6)$ -glukosidase fjerner den gjenværende glukosylenheten ved $\square 1 \rightarrow 6$ forgreningpunktene i glykogenmolekylene. Dersom enzymet er defekt blir det bare delvis nedbrytning av glykogenmolekylene, og hepatomegali oppstår. Grunnet ufullstendig glykogenolyse blir det for lite glukose tilgjengelig fra glykogenolysen, og dermed blir det fastende hypoglykemi.
 - b. Manglende heksokinaseaktivitet gir ingen slik tilstand. Heksokinase danner glukose-6-fosfat fra glukose + ATP. Det er et glykolytisk enzym, og har ikke noen funksjon tilknyttet glykogenolysen.
 - c. Manglende glykogensyntaseaktivitet gir ingen slik tilstand. Dette er det hastighetsbegrensende enzymet i glykogensyntesen. Manglende aktivitet hadde resultert i manglende glykogensyntese.

- d. Manglende glykogenfosforylaseaktivitet kan gi en slik tilstand. Dette er det hastighetsbestemmende enzymet i glykogenolysen, og manglende aktivitet vil fullstendig hemme glykogenolysen. Glykogen vil akkumulere i levercellene og ved faste vil det ikke foreligge glukose fra glykogenolysen – med fastende hypoglykemi som resultat.
 - e. Manglende glukose-6-fosfataseaktivitet kan resultere i en slik tilstand. Dette enzymet katalyserer den siste reaksjonen i glykogenolysen, der fosfatgruppen hydrolyseres av slik at ufosforylert glukose dannes. Disse molekylene transporteres ut av levercellen til blodbanen og bidrar til å opprettholde blodglukosenivået under faste. Enzymet har tilsvarende funksjon i glukoneogenesen. Manglende aktivitet gir derfor særlig fastende hypoglykemi, men også hepatomegali fordi akkumulert glukose-6-fosfat via feed-back også vil hemme glykogenolysen (for eks. via likevektsenzymet fosfoglukomutase).
 - f. Manglende glukose-6-fosfat dehydrogenaseaktivitet gir ingen slik tilstand. Dette er det hastighetsbestemmende enzymet i pentosfosfatshunten, og har ingen funksjon knyttet til glykogenmetabolismen.
 - g. Manglende glukokinaseaktivitet gir ingen slik tilstand. Et glykolytisk enzym som sørger for fosforylering av dietær glukose etter et måltid (når både glukose – og insulinnivået i blodbanen er høyt). Ingen funksjon direkte tilknyttet glykogenmetabolismen.
- 6.
- a. Svar: Komplex 1, 2, 3, 4.



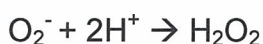
- b. Koenzym Q danner skjæringspunktet mellom 2 og 1 elektronbærerene i elektrontransportkjeden. Koenzym Q tar i mot to elektroner fra kompleks 1 eller 2, men gir bare fra seg ett elektron av gangen til kompleks 3. Dette er mulig fordi koenzym Q danner et stabilt fritt radikal (semiquinon) etter å ha gitt fra seg ett av de to elektronene fra kompleks 1 eller 2. Koenzym Q er et lipidløslig organisk molekyl (et quinon med en oligoisoprenoid sidekjede – forventes ikke).
- c. Fullstendig reduksjon av O₂ til 2H₂O krever overføring av 4 elektroner til O₂. Kompleks 4 utfører denne reduksjonen med en meget stor grad av presisjon. En liten andel (2-3%) av O₂ molekylene blir ufullstendig redusert, dvs de slipper løs fra kompleksets aktive sete før det har mottatt 2 elektroner pr O.

Når O₂ slippes løs etter et elektron → O₂⁻ superoksid dannes

Når O₂ slippes løs etter to elektroner → H₂O₂ hydrogenperoksid dannes

Når O₂ slippes løs etter tre elektroner → ·OH⁻ hydroksyradikal dannes

Superoksid inaktiveres av enzymet superoksididismutase



H₂O₂ dekomponeres av enzymet katalase



Hydroksyradikalet er ekstremt reaktivt; her finnes ingen beskyttelsesmekanisme.

- d. Frikopleren fungerer ved ukontrollert å forbruke protongradienten over den indre mitokondrielle membranen. Elektronpumpene i kompleks 1,2 og 3 vil prøve å opprettholde protongradienten ved å pumpe flere protoner fra matriks over den indre mitokondrielle membranen. Slik pumping krever energi, som hentes fra akselerert flyt av elektroner gjennom elektrontransportkjeden. Følgelig vil en frikopler gi en dramatisk økning i flyten gjennom elektrontransportkjeden og dermed også i forbruket av O_2 .

Oppgave C (9 vekttall)

7. Heteromere (trimere) G-protein koblede reseptorer kan gi opphav til sekundære budbringermolekyler som cAMP, cGMP, diacylglycerol, IP_3 og Ca^{2+} . Disse dannes ved at et heteromert G-protein 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.
- a. Hvis α -subenheten er av stimulatorisk type, vil den aktivere adenylyl cyclase, og vi får øket nivå av cAMP. cAMP bringer signalet videre ved å aktivere PKA. Hvis α -subenheten er av inhibitorisk type, vil vi få inhibisjon av adenylyl cyclase og minsket nivå av cAMP og redusert aktivitet av PKA
- 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 endoplasmatiske retikulum, hvor den åpner en Ca^{2+} kanal slik at Ca^{2+} strømmer ut i cytoplasma. Diacylglycerol og Ca^{2+} aktiverer PKC, mens Ca^{2+} kan bindes til calmodulin og aktivere mange enzymer. $\beta\gamma$ -subenheten kan også i enkelte tilfeller stimulere fosfolipase C. 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 hjertemuskelen.
- b. Acetylkolin kan aktivere reseptorer som via α -subenheten i et heteromert G-protein, aktiverer fosfolipase C som gir øket nivå av IP_3 , diacylglycerol og Ca^{2+} . Dette skjer for eksempel i endotelceller som skal stimuleres til å lage NO. NO syntesen, som produserer NO ved å spalte arginin til citrullin, stimuleres i disse cellene av Ca^{2+} . NO kan også produseres og avgis fra nerveterminaler etter et aksjonspotensiale. NO diffunderer over i glatte muskelceller og fungerer her som en ligand (signalmolekyl) som stimulerer cytosolisk guanylat cyclase. Guanylat

cyclase lager c-GMP som stimulerer PKG. Aktiv PKG fosforylerer en rekke substrater som fører til lavere intracellulært nivå av Ca^{2+} og derved avslapping av det glatte muskelvevet rundt åreveggen og derved redusert blodtrykk.

8. Alternativ a) er ikke riktig utsagn.

9. Alternativ e) er ikke riktig utsagn.

Oppgave D (14 vekttall)

10. CTP har en hydroxyl-gruppe i både 2' og 3' posisjon på riboseenheten. dCTP har en hydroxyl-gruppe kun i 3' posisjon på riboseenheten. ddCTP mangler hydroxyl-gruppe i både 2' og 3' posisjon på riboseenheten. CTP og dCTP benyttes i henholdsvis RNA- og DNA-syntese i våre celler, mens ddCTP benyttes i forbindelse med DNA-sekvensering (Sanger dideoximetoden).
11. Trimethoprim hemmer bakteriell dihydrofolat reduktase (DHFR). DHFR reduserer dihydrofolat til tetrahydrofolat, en reaksjon som kreves for at folat skal kunne benyttes som et koenzym i bakteriell nukleotidsyntese. Dette innebærer at trimetoprim vil redusere mengden substrater for replikasjon og transkripsjon i prokaryote celler.
12. DNA-syntese foregår i S-fase av cellyklus. DNA-polymeraser utfører replikasjonen. DNA-polymeraser kan gjøre feil ved at feil nukleotid blir inkorporert i DNA. Disse feilene kan bli korrigeret ved at DNA-polymerasen har en 3'- til 5'- exonukleaseaktivitet. Feilinkorporert base ved 3'-enden av den voksende DNA-tråden blir fjernet ved hjelp av denne 3'- til 5'-exonukleaseaktiviteten. Deretter blir korrekt base inkorporert av DNA-polymerasen.
13. 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. Spleiseosomet gjenkjenner intron-ekson overganger og "branch site" i primærtranskriptet og fjerner intronene og katalyserer reaksjoner som spleiser eksonene sammen. Først binder 2'-OH i "branch site"-nukleotidet seg til 5'-enden av nukleotid 1 i intronet. Dette innebærer at primærtranskriptet blir kuttet i ekson-intron-overgangen. Vi får dannet en lassoliknende (lariat) struktur. Deretter bindes 5'-enden av ekson 2 til 3'-enden av ekson 1, og lassoen (intronet) blir frigjort.

Oppgave E (10 vekttall)

14.

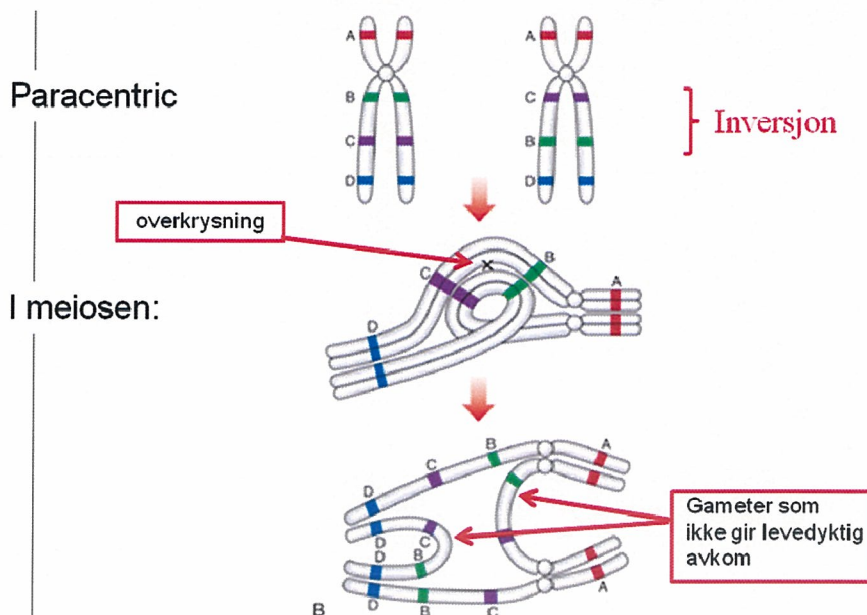
- De følgende tre genotypene AA, Aa og aa finnes i populasjonen.
- Hardy-Weinberg likevekten beskriver forholdet mellom genotypfrekvensene (AA, Aa og aa) gitt allelfrekvensene p og q for de to allelene A og a som: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

I dette tilfellet er $p=0,75$ og $q=0,25$.

Genotypfrekvensen for å være homozygot AA blir da: $p^2=0,75^2$ ($=0,5625=56,25\%$). Genotypfrekvensen for å være heterozygot Aa blir da: $2pq=2*0,25*0,75$ ($=0,375=37,5\%$). Genotypfrekvensen for å være homozygot aa blir da: $q^2=0,25^2$ ($=0,0625=6,25\%$).

15.

- Betegnelsen 7q22.3 beskriver det cytogenetiske båndet 22.3 på den lange arm av kromosom 7.
- b-d. Ved paring av de to homologene av kromosom 7 i meiosen hos denne kvinnen vil det i inversjonskromosomet dannes en løkke (se figur). Når det forekommer overkrysning innenfor det inverterte området, vil dette resultere i to kromosomer som mangler større regioner av kromosom 7. Den ene av disse kromosomene vil ha to sentromerer, og det andre kromosomfragmentet har ikke sentromer (se figuren). Disse to kromosomene vil ikke segregere normalt i celledelinger.



Gametene som kan bli dannet inneholder enten et normalt kromosom 7, inversjonskromosomet, kromosomet med to sentromerer, eller fragmentet uten sentromer. En befruktning med de to første gametene forventes ikke å gi fenotypisk utslag, og de to siste forventes ikke å gi levedyktig avkom.

Oppgave F (6 vekttall)

16. LDL-reseptoren var tema for PBL-oppgave i uke 9, som utgangspunkt for undervisning om proteiners livsløp og skjebne etter translasjonen.

I lærerveiledningen for oppgaven er følgende presisert: «Det er fem hovedgrupper av årsaker til defekt funksjon av LDL-reseptoren: Manglende 1) reseptorsyntese, 2) intracellulær transport og modifisering, 3) ligandbinding, 4) internalisering og 5) resirkulering (recycling). LDL-reseptoren består av ulike funksjonelle domener, og funksjonsfeilene korrelerer med mutasjoner i de ulike domenene.»

17. Genfamilier og superfamilier oppstår ved genduplisering gjennom en av følgende mekanismer: 1) ulik overkrysning, 2) replikativ transponering, 3) duplikasjoner av hele eller deler av kromosomer, 3) duplikasjon av hele genomet (polyploidi). Alle fire er forelest, men bare den første - ulik overkrysning - er grundigere gjennomgått. Det forventes at i hvert fall denne mekanismen beskrives. Studenten bør også kunne redegjøre for hvorfor kopiene bevares, der følgende er undervist (og beskrevet i stensil lagt ut på nettet til studentene): «I de fleste tilfelle er en av de to duplikatene overflødige og blir inaktivert gjennom ødeleggende mutasjoner (gir opphav til pseudogener). Men av og til kan mutasjoner i regulatoriske sekvenser eller kodende regioner føre til at de dupliserte genene blir ulike mht. ekspresjonsprogrammer og funksjon. Konsekvensen blir at duplisering følges av divergens og spesialisering.»

Oppgave G (9 vekttall)

18. En mutatorfenotype vil si at mutasjonsfrekvensen i cellen er økt. Dette skyldes gjerne mutasjoner i gener som har med DNA-reparasjon eller kromosomsegregering å gjøre. *MLH1* og *MSH2* er tumorsuppressorgener som i mutert form gir opphav til arvelig tarmkreft (HNPC). Genproduktene av *MLH1* og *MSH2* er involvert i DNA-reparasjon (mismatch-repair), og mutasjoner som

resultater i tap av disse proteinene vil redusere DNA-reparasjon og dermed gi cellen en mutatorfenotype.

19. Karsinogener er kreftfremkallende stoffer som deles i to hovedgrupper; mutagener og tumor-promotere. Mutagener er stoffer som direkte gir DNA-mutasjoner i en celle. Tumor-promotere er stoffer/faktorer som indirekte øker sjansen for mutasjoner ved å øke celledelingen og/eller minske celledøden.
20. DNA-virus kan bidra til kreftutvikling ved at de ødelegger vertcellens tumorsuppressorproteiner. HPV har tre gener som koder for hhv E5, E6 og E7. E5 binder seg til EGF-reseptor og aktiverer denne. Dette fører til vekstfaktor-uavhengig celledeling og økt sjanse for mutasjoner. E6 binder seg til p53, slik at p53 ikke stabiliseres ved DNA-skade. Resultatet er at cellen deler seg med skadet DNA, og mutasjoner kan oppstå. E7 binder seg til pRB slik at pRB ikke lenger sekvestrerer E2F. E2F blir dermed konstitutivt fri til å transkribere S-fasegener, og cellen passerer R-punktet i G1 uavhengig av vekstfaktorer. Resultatet er økt sjanse for nye mutasjoner, og dermed kreft.

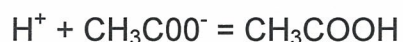
Oppgave H (9 vekttall)

21. To globulære proteiner, α - og β -tubulin, danner en tubulin-dimer. Disse finnes i høy konsentrasjon i cytosol (bundet til GTP). Tubulin-dimerer kan polymerisere i en rekke og danne et protofilament. 13 parallelle protofilamenter utgjør en rørstruktur kalt mikrotubuli. Polymerisering av tubulin-dimerer i en ringstruktur skjer vanskelig spontant, men starter lett med utgangspunkt i ringer av 13 γ -tubulinmolekyler i sentrosomet. Alle tubulindimerene i protofilamentene ligger i samme orientering, dermed er mikrotubuli assymetriske og har en "retning" (som er nødvendig for at motorproteiner skal kunne bevege seg langs filamentene). Minus-enden starter i sentrosomet, og pluss-enden peker ut i cytosol eller er forankret i capping-proteiner. Mikrotubuli er dynamisk ustabile: tubulin-GTP bindes til pluss-enden, og raskt etter binding hydrolyseres GTP til GDP. Tubulin-GDP har en litt annen konformasjon med lavere affinitet, og en fri ende vil derfor raskt depolymerisere med mindre den er stabilisert ved binding til et capping-protein. Det foregår hele tiden polymerisering og depolymerisering av nye mikrotubuli, og kun noen av disse stabiliseres og blir mer permanente. Mikrotubuli finnes også fritt i cytosol (uten forankring i sentrosomet), samt i axonemet i cilier og spermiehaler.

22. Mange kreftceller kjennetegnes av hurtig celledeling. Ved å ramme celler i deling kan kreftmedisiner drepe kreftceller og samtidig skåne mange av kroppens normale celler. Mikrotubuli har mange roller i cellen, inkludert intracellulær transport og orientering/polarisering av cellens bestanddeler. I mitosen er mikrotubuli nødvendige for å danne to poler og deretter for korrekt sortering av kromosomene til to nye datterceller. Én klasse kreftmedisiner (som vinblastin og paclitaxel) binder til og hemmer funksjonen av mikrotubuli (kreves ikke: hindrer dynamisk endring av mikrotubuli). Dette rammer cellene spesielt i mitosen; kromosomene sorteres ikke på riktig måte og kreftcellene dør ved apoptose. Det gis halv poengscore for forslag som ikke omfatter mitose, så lenge disse er fornuftig begrunnet. Det kreves her ikke detaljert beskrivelse av mikrotubuli-avhengige mekanismer i mitosen (astrale, interpolare og kinetochor-assosierte mikrotubuli).
23. Bilde A viser glatt muskulatur (omgitt av litt løst bindevev, forventes ikke svart). Noen områder har celler som løper på langs, med avlange kjerner, andre steder er snittretningen på tvers av muskelcellene, og kjernene er sirkelrunde. Bilde B viser hjertemuskulatur. Kjernene er lokalisert omtrent midt i cytoplasma og ikke perifert; cellene har forgreninger og vi ser innskuddsskiver mellom cellene. Det kan skimtes tverrstripping, cellene har mindre diameter enn skjelettmuskelceller.

Oppgave I (9 vekttall)

24. Cellene har glukose-bæreremolekyler i membranen som transporterer glukose inn i cellen (uniport, fasilitert diffusjon). Vann følger ved osmose, og cellene sveller. Dermed vil hematokritverdien øke.
25. Bærertransport har mange likhetstrekk med enzymatiske reaksjoner, hvor reaksjonshastigheten er markert temperaturavhengig. Transporten av glukose inn i cellen er mer effektiv ved 37°C enn ved romtemperatur.
26. Effekten av lavere pH kan forklares slik: Eddiksyre er en svak syre (pK=4,75). Ved nøytral pH foreligger den nesten bare som acetat-ion som ikke kan trenge gjennom cellemembranen. Ved økende hydrogenionkonsentrasjon, vil mer av eddiksyren være udisosiert:



Udissosiert eddiksyre er fettløselig og vil diffundere gjennom cellemembranen og trekke med seg vann ved osmose. Cellene sveller.

Oppgave J (6 vekttall)

27. Jeg har undervist om okkludensforbindelser, adherensforbindelser og kommunikasjonsforbindelser. Dette er komplekse celle-celle eller celle-matriks kontaktstrukturer. Jeg har ikke undervist om synapser og dette kreves derfor ikke i besvarelsen.

Tight junctions: Bindes sammen av claudin og occludin som gir tette strukturer mellom celler. Festet intracellulært til cytoskjelett. Forsegler rommet mellom celler. Styrer cellenes polaritet.

Adherensbelter: Festestrukturer mellom celler. Cadheriner festes homofilt mellom cellene. Cadherinene er intracellulært bundet til actin cytoskjelettet.

Desmosomer: Festestrukturer mellom celler. Adhesjonsmolekyler i cadherin-familien festes homofilt. Intracellulært bundet til intermediærfilamenter. Gir stor strekkstyrke.

Hemidesmosomer: Festestrukturer mellom celler og ECM. Integriner bindes til basalmembranen. Disse er festet intracellulært til intermediærfilamenter.

Fokale kontakter: Integriner binder til ECM. Festet til actin intracellulært. Feste mellom celler og ECM.

Gap junction: Åpne forbindelser mellom celler som slipper gjennom lavmolekylære stoffer. Connexiner danner en kanal. Bidrar til rask kommunikasjon og nært samarbeid mellom celler.

28. Tre hovedgrupper av kollagener og deres funksjoner:

Fiberdannende kollagener: Danner f.eks type I og type II kollagene fibre.

Nettverksdannende kollagener: Bidrar til dannelse av basalmembran.

Facit-kollagener (organisering kollagen): Bidrar til organisering av kollagene fibre.

Oppgave K (6 vekttall)

29. Besvarelsen forventes å inneholde følgende: Vesikkeldannelsen foregår i Golgiapparatet i nervecellesoma, der umodne vesikler blir utstyrt bl.a. med synapsespesifikke membranproteiner. Vesiklene, som ennå ikke inneholder neurotransmittere, transporteres gjennom aksonene via kinesin-drevet transport

langsmed mikrotubuli. Ved ankomst til terminalen blir vesiklene først sendt ut i en konstitutiv (ikke-regulert) eksocytose-endocytosesyklus, der de tar opp vanlig ekstracellær væske. Etter endocytose (vanligvis via clathrin-dynamin-adapterproteiner, evt via et endosomalt stadium) vil deres innebyggete protonpumpe (navn: V-ATPase) surgjøre deres lumen til ca. pH 5.5, og neurotransmitteren blir så fraktet inn via antiportmekanisme. Vesikkelen er nå klar til å lagres, enten som reserve- eller som frisettable vesikkel. I det siste tilfellet blir vesikkelen fraktet til området rett under den synaptiske spalten ("den aktive sonen") og festes der ("docking"), hvoretter noen få vesikler om gangen forberedes for å kunne frisette sin transmitter via "priming". Den siste mekanismen er avhengig av SNARE-proteiner (v-SNARE på vesikkelen, t-SNARE på plasmamembranen) som fører til delvis sammensmelting av vesikkel og plasmamembranen (de er nå klare, "primed"), vanligvis skjer dette med en og en vesikkel om gangen. Den eksocytotiske sammensmeltingen blir så gjennomført av at nivået av frie kalsiumioner i terminalens cytosol øker, kalsium bindes til et vesikkelprotein (navn synaptotagmin) som gjennomgår en konformasjonsendring. Vesikkelen blir derved helt integrert i terminalens overflatemembran, åpner seg og frisetter transmitter ut i synapsespalten.

30. Klassiske neurotransmittere som GLU og GABA vil transporteres fra ekstracellulærvæske mot en konsentrasjonsgradient via en natrium-koplet symport inn i terminalen. Neurotransmitteren vil deretter transporteres fra cytoplasma mot sin konsentrasjonsgradient for å lagres inne i de synaptiske vesiklene ved hjelp av en proton-koplet antiport som fører transmitter inn i vesikkelen i bytte mot protoner som går tilbake ut i cytoplasma. - Drivkrefter for transportørene er: Over plasmamembranen har den ATP-avhengige natrium/kalium-pumpen opparbeidet en stor natriumgradient med både konsentrasjon og positiv ladning anriket på utsiden, slik at mye transmitter kan fraktes sammen med Na^+ inn i cellen. Over vesikkelmembranen har den ATP-avhengige protonpumpen opparbeidet en så stor protongradient med både konsentrasjon og positiv ladning anriket på innsiden av vesikkelen at transmitter kan fraktes inn i vesikkelen når protoner går tilbake ut i cytoplasma (pH ca 7.2).