



UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Vår 2012

Onsdag 15. august 2012 kl. 09:00-15:00

Oppgavesettet består av 6 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 (27 vekttall)

1. *Duchenne muskeldystrofi (DMD) er en X-bundet recessivt nedarvet sykdom som oftest rammer gutter. En kvinne oppsøker deg og forteller at hennes onkel på morsiden hadde DMD og døde ung. Kvinnen har nå symptomer som hun er redd kan tyde på at hun selv har DMD.*
 - a. Beskriv kort en mekanisme som vil forklare at DMD i noen tilfeller kan gi sykdomstegn hos en kvinne?
Kvinnen ønsker å teste om hennes 3 år gamle sønn har arvet sykdomsallelet.
 - b. Hvilke forhold må du vurdere for å kunne avgjøre om denne testen vil være lovlig?
2. *Ved en analyse av en annen pasients kromosomer påvises karyotypen 45, XY, rob(13;21)(q10;q10).*
 - a. Forklar kort hva denne karyotypebetegnelsen beskriver.
 - b. Forklar kort hva som skjer i meiosen hos denne pasienten ved synapse (parring) av de kromosomene som er involvert i translokasjonen. 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.
3.
 - a. Forklar hva autosomal dominant arv, redusert penetrans og variabel ekspressivitet betyr.
 - b. Forklar hva som menes med multifaktoriell arv.
4. Beskriv oppbygningen av et nukleosom.
5. Gjør rede for funksjonen til revers transkriptase.
6. Gi en generell beskrivelse av DNA-replikasjon i eukaryote celler.

7. Gjør rede for ulike DNA-reparasjonsmekanismer.
8. Gjør rede for generelle prinsipper ved transkripsjonsregulering i eukaryote celler.

Oppgave B (17 vekttall)

9. *Hormoner/signalmolekyler virker ved at de binder seg til spesifikke reseptorer som overfører hormonsignalet til en biologisk respons. Reseptorer kan deles inn i hovedgrupper basert på hvilken mekanisme som blir benyttet for å formidle signalet.*

- a) Beskriv 4 hovedtyper av reseptorer og angi hvilke signaler som kan oppstå ved aktivering av disse.
- b) Hva slags type reseptor er insulinreseptoren?
- c) Insulinlignende vekstfaktorer kan fungere som overlevelsessignaler. Beskriv signalveien som fører til celleoverlevelse.

Mange signalstoffer kan aktivere forskjellige men beslektede reseptorer, avhengig av hvilke celler/vev signalstoffet virker på. Acetylkolin er et slikt signalstoff.

10. Hvilke typer reseptorer og signalveier kan acetylkolin aktivere? Bruk gjerne figurer til å fremstille disse signalveiene. Nevn minst to biologiske responser som følge av aktivering med acetylkolin.
11. Beskriv ACh-effekter som oppstår i den postsynaptiske muskelmembranen og som fører til at aksjonspotensialer ledes inn i cellens T-rør.

I hjerteceller finnes det flere mekanismer som frakter Ca^{2+} ut av cellen. En av dem er NCX-utveksleren (NCX står for «Na-Calcium exchanger»). Denne frakter 3 natriumioner inn i cellen og ett kalsiumion ut av cellen.

12. Hvor tror du energien til denne transporten kommer fra?
13. NCX-utveksleren utfører en sekundær aktiv transport. Hva vil det si?

Oppgave C (25 vekttall)

Den kontinuerlige kontraksjon av hjertet krever uavbrutt produksjon av energi som fremskaffes ved forbrenning av fettsyrer, ketonlegemer eller glukose. I hviletilstand er kroppens normale O_2 -forbruk 12 mmol/min, og kroppen produserer da 72 mmol ATP/min, og vi antar at det dannes 3 mol ATP per atom O forbrukt.

Du kan videre anta at kroppens ATP-behov ikke endres under hjertesvikt. Etter hjertesvikt vil død inntre når mer enn 1000 mmol H^+ akkumulerer i organismen. Molekylvekten for glukose er 180.

14. *Angi om hvert av de påfølgende utsagn er korrekte, og gi en kort begrunnelse for hvert av dine svar (vis gjerne eventuelle utregninger).*
 - a. Under normale (aerobe) fysiologiske betingelser kan vi ut fra et O_2 -forbruk på 12 mmol O_2 /min beregne at dette gir 72 mmol ATP/min fordi vi antar at ATP nå hovedsakelig dannes ved oksidativ fosforylering

- b. Ved hjertesvikt blir fettsyrer det dominerende energisubstratet blant annet i muskler og lever.
- c. Etter hjertesvikt vil pH i kroppens organer synke relativt raskt. Dette skyldes økt forbrenning av aminosyrer.
- d. pH-verdien i vevene synker raskere under aerob glykolyse, sammenlignet med anaerob glykolyse, selv om energibehovet er uforandret.
- e. Under anaerob glykolyse dannes det netto 1 H⁺ per molekyl ATP som syntetiseres. Ved hjertesvikt betyr dette at døden vil inntreffe senest etter 14 minutter. I løpet av disse 14 minuttene har glykolysen i kroppens vev omsatt omtrent 90 g glukose.
- f. Under hjertesvikt vil skjelettmuskel raskere utvikle ATP mangel enn hjernen.

15. *Hydroperoksider dannes når H₂O₂ reagerer med for eks. polymettede fettsyrer i celledemembranenes fosfolipider. Angi om hvert av de påfølgende utsagn er korrekt eller ikke, og begrunn svaret ditt.*

Det dannes H₂O₂:

- a. Når glukose-6-fosfat oksideres i pentosefosfat-shunten.
- b. I succinatdehydrogenase reaksjonen.
- c. Når det fra kompleks II overføres to elektroner til koenzym Q.
- d. Når det i kompleks IV bare overføres 2 elektroner til O₂.

Manglende glukose-6-fosfat dehydrogenaseaktivitet i røde blodlegemer er en arvelig sykdom som ofte medfører at hemoglobin lekker ut blodlegemene.

Dette skyldes:

- e. Peroksidasjon av proteiner og fettsyrer i celledemembranen.

Mens insulin stimulerer biosyntese av proteiner i skjelettmuskel, vil glukagon stimulere proteolyse (nedbrytning av proteiner) i skjelettmuskel.

16. *Beskriv kort hvordan disse effektene passer inn i de to hormonenes respektive roller hva angår reguleringen av blodglukosekonsentrasjonen.*

17. *Hvordan vil en kompetitiv inhibitor påvirke et Lineweaver-Burk plot (1/v₀ vs. 1/[S]) for en gitt reaksjon? Angi riktig svaralternativ.*

- a. Stigningstallet til kurven reduseres og skjæringspunkt med x-aksen er uendret.
- b. V_{max} reduseres.
- c. V_{max} økes.
- d. Stigningstallet til kurven og skjæringspunkt med y-aksen øker
- e. Stigningstallet til kurven øker, men skjæringspunkt med y-aksen er uendret.

18. *Hvilket av følgende utsagn er riktig? Den målte maksimale hastigheten (V_{max}) til en enzymreaksjon er:*

- a. Uavhengig av mengde enzym i reaksjonen.
- b. Økes i nærvær av en ikke-konkurrerende inhibitor.
- c. Reaksjonshastigheten når substratkonsentrasjonen [S]=K_m.
- d. Ikke påvirket av nærvær av en konkurrerende inhibitor.

- e. Kan bestemmes fra skjæringspunktet med x-aksen i et Lineweaver-Burk plot ($1/v_0$ vs. $1/[S]$).

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

20. Hva menes med allosterisk regulering av enzymaktivitet? Hva innebærer begrepet feedback regulering av enzymaktivitet?

Oppgave D (10 vekttall)

I alle vev foregår det normalt kontinuerlig celledeling og celledød for å opprettholde vevets struktur og funksjon.

21. Beskriv de morfologiske kjennetegnene på slik fysiologisk/programmert celledød, og forklar hvorfor denne type celledød ikke resulterer i betennelse i vevet omkring.

Ved fysiologisk/programmert celledød har mitokondriene ofte en viktig rolle.

22. Beskriv de molekylære mekanismene involvert i mitokondrieavhengig programmert celledød.

I kreftceller er det ofte mutasjoner i gener som koder for proteiner involvert i mitokondrieavhengig programmert celledød.

23. Gi eksempler på to slike proteiner, og forklar hvordan mutasjoner i de respektive genene kan bidra til utvikling av kreft.

Oppgave E (21 vekttall)

24. Gjør rede for de to viktigste funksjonene til Golgi-apparatet.

25. Proteiner i mitokondriene har forskjellig opphavssted i cellen. Gjør kort rede for mekanismene bak dette.

26. Gjør rede for molekylær den oppbygningen av cilier, og forklar deres funksjon med bakgrunn i ciliens molekylære struktur.

27. *En stor del av den intracellulære transport foregår med transportvesikler.*

a) Gjør kort rede for mekanismene bak forflytning av vesikler intracellulært.

b) Forklar hvordan vesiklene havner på riktig bestemmelsessted og fusjonerer med riktig målmembran.

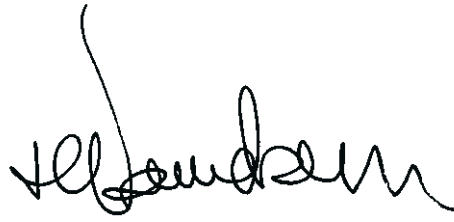
28. Hvilken vevstype er dette?

Sett navn på følgende strukturer:

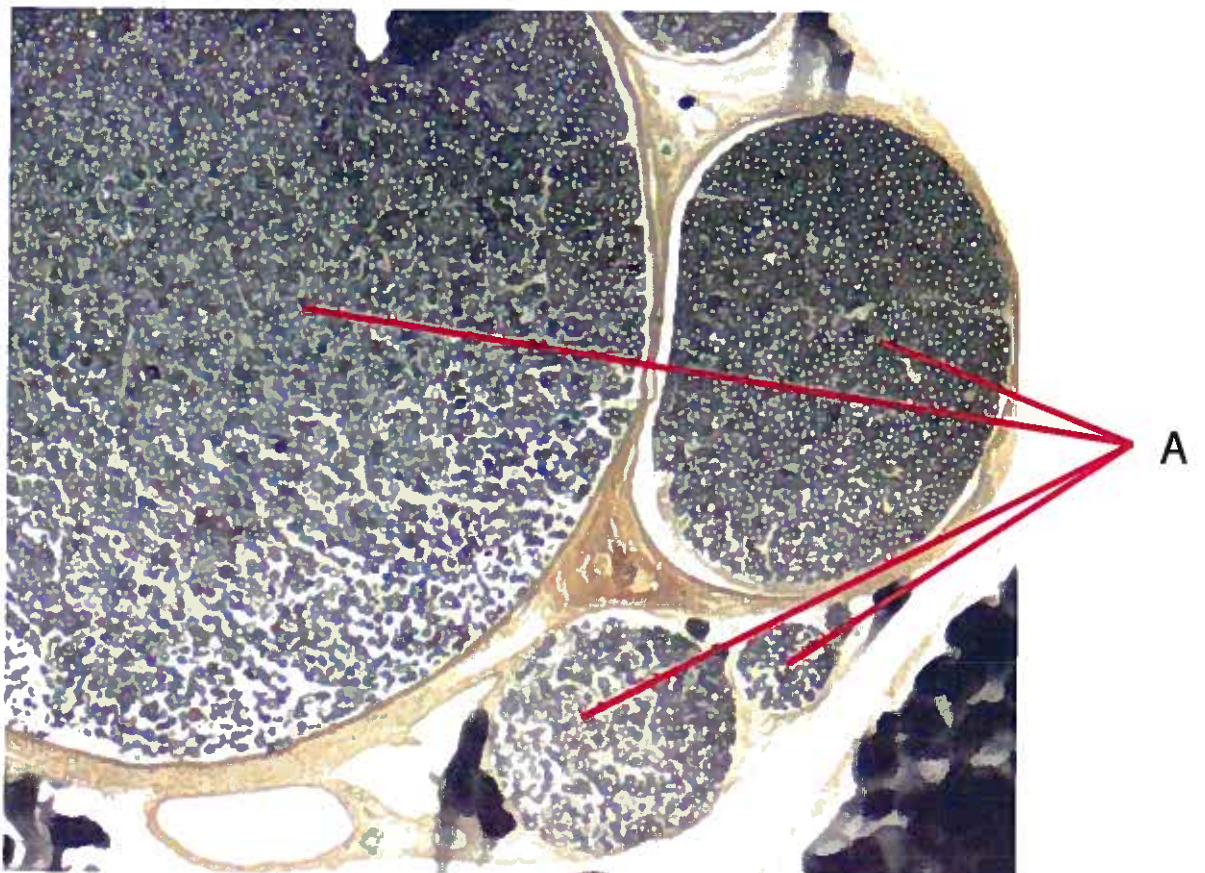
29. Hvilken vevstype er dette?

Sett navn på følgende celler:

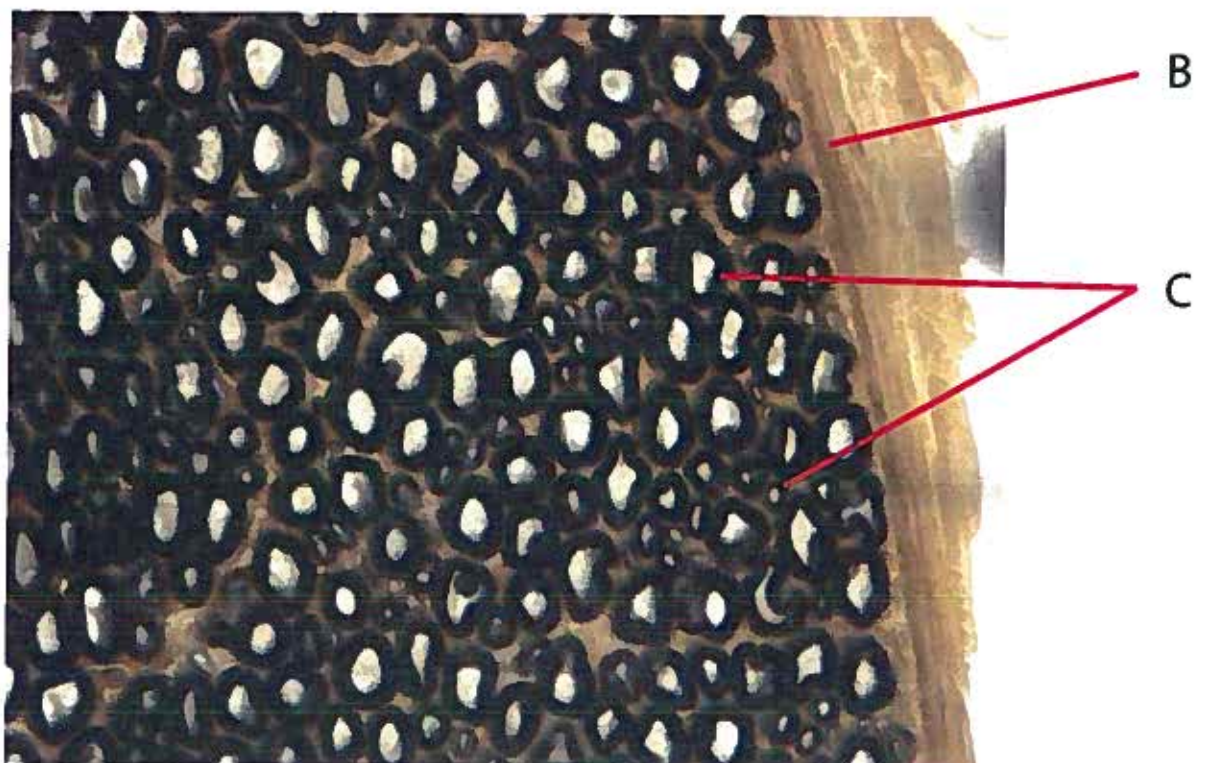
Det medisinske fakultet, Oslo, 12. juli 2012

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

Signatur leder av eksamenskommissjon



Bilde 1 Osmiumfarging, 4x objektiv



Bilde 2 Osmiumfarging, 40x objektiv



UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Vår 2012

Onsdag 15. august 2012 kl. 09:00-15:00.

Oppgavesettet består av X sider inklusive vedlegg 1.

Viktige opplysninger:

Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X.

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

Oppgave A (27 vekttall)

1. *Duchenne muskeldystrofi (DMD) er en X-bundet recessivt nedarvet sykdom som oftest rammer gutter. En kvinne oppsøker deg og forteller at hennes onkel på morsiden hadde DMD og døde ung. Kvinnen har nå symptomer som hun er redd kan tyde på at hun selv har DMD.*

- a. Beskriv kort en mekanisme som vil forklare at DMD i noen tilfeller kan gi sykdomstegn hos en kvinne?

Svar: En forklaring kan være skjev X- kromosom-inaktivering: Tidlig i fosterutviklingen blir ett av kvinnens to X-kromosomer inaktivert. Hvilket av de to X-kromosomene som inaktiveres er tilfeldig i den enkelte celle, men inaktivering opprettholdes i mitotiske etterkommere av cellen. Ved skjev X-kromosom-inaktivering blant cellene i et vev kan majoriteten av cellene ha inaktivert X-kromosomet med normalvarianten av DMD-genet, slik at det hovedsakelig er det mutante allelet som uttrykkes i vevet. Dette har vært observert hos bærere av DMD-mutasjoner. Andre forklaringer på at en kvinne kan ha symptomer er at kvinnen har to mutante alleler, som resultat av en *de novo* mutasjon i det andre allelet. Dette forventes ikke nevnt av studentene. (Kanskje noen nevner at en mutasjonsbærer med karyotypen 45,X vil kunne ha DMD symptomer, men da vil hun ha Turner syndrom).

Kvinnen ønsker å teste om hennes 3 år gamle sønn har arvet sykdomsallelet.

- b. Hvilke forhold må du vurdere for å kunne avgjøre om denne testen vil være lovlig?

Svar: Hvis barnet viser symptomer på DMD vil man kunne gjøre en diagnostisk undersøkelse. Genetisk presymptomatiske og prediktive undersøkelser derimot, skal ifølge Bioteknologiloven ikke utføres på barn før barnet er fylt 16 år, med mindre undersøkelsen kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet.

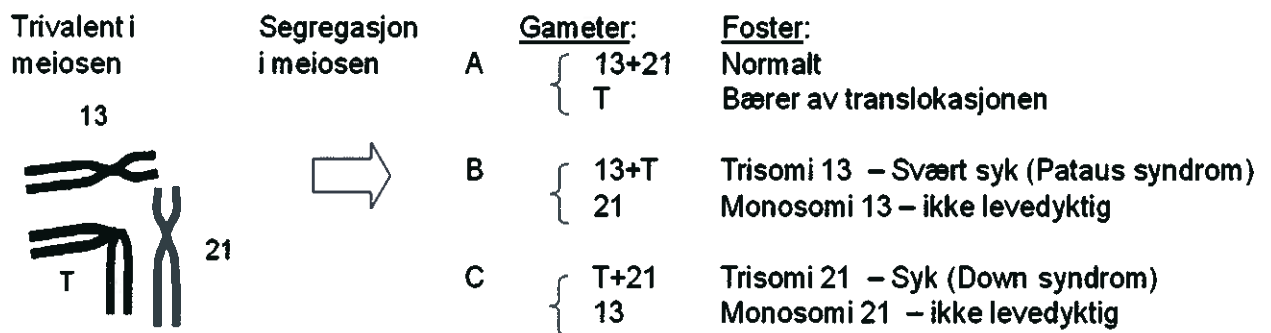
2. *Ved en analyse av en annen pasients kromosomer påvises karyotypen 45, XY, rob(13;21)(q10;q10).*

- a. Forklar kort hva denne karyotypebetegnelsen beskriver.

Svar: Pasienten har totalt 45 kromosomer, har ett X og ett Y kromosom, og er bærer av et translokasjonskromosom mellom kromosom 13 og 21, hvor bruddpunktene for translokasjonen på begge kromosomer er i sentromerområdet (q10).

- b. Forklar kort hva som skjer i meiosen hos denne pasienten ved synapse (parring) av de kromosomene som er involvert i translokasjonen. 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.

Svar (b-d): Ved homolog paring mellom translokasjonskromosomet og de normale kromosomene i 1. meiotiske deling vil det i denne personen dannes en trivalent slik som det er vist i figuren.



Etter segregasjon av kromosomene som er involvert i translokasjonen kan de seks gametene dannes slik det er oppsummert i figuren. Konsekvensene for det kommende barnet er også vist i figuren. I tillegg kan det ofte skje non-disjunction med 3: 0 segregasjon av kromosomene.

3. a. Forklar hva autosomal dominant arv, redusert penetrans og variabel ekspressivitet betyr.

Svar: Ved sykdommer som nedarves autosomal dominant er genet lokalisert på et av autosomene (ikke kjønnskromosomene) og det er tilstrekkelig med tilstedeværelse av ett mutert allel for at man blir syk.

Penetrans er sannsynligheten for at en mutasjon vil gi en fenotypisk effekt. En bærer av et dominant sykdomsallel med redusert penetrans har ikke 100% sannsynlighet for å bli syk.

Ved varierende ekspressivitet varierer alvorlighetsgraden av fenotypen mellom individer med samme genotype.

- b. Forklar hva som menes med multifaktoriell arv.

Svar: Flere gener med sine alleler + miljøfaktorer bidrar til fenotypen.

4. Beskriv oppbygningen av et nukleosom.

Svar: Et nukleosom består av DNA og proteiner (histoner). Nukleosomkjernen består av åtte histonmolekyler, to av hver av H2A, H2B, H3 og H4. Rundt disse basiske proteinene er DNA kveilet. Det er 147 basepar av DNA som er kveilet rundt de åtte

histonene. Disse nukleosomkjernene er forbundet med "linker DNA" som er ca. 80 basepar lange. En femte histonvariant (H1) er knyttet til "linker DNA".

5. Gjør rede for funksjonen til revers transkriptase.

Svar: Revers transkriptase er et enzym som lager en DNA-tråd med RNA som templat. Sagt med andre ord, revers transkriptase er en RNA-avhengig DNA-polymerase. Revers transkriptase finnes i bestemte virus. Telomerasen i eukaryote celler er også en revers transkriptase. Revers transkriptase benyttes blant annet innen DNA-teknikker til å lage cDNA fra RNA

6. Gi en generell beskrivelse av DNA-replikasjon i eukaryote celler.

Svar: Følgende elementer bør være med i en besvarelse:

DNA-replikasjonen foregår i S-fasen av celledyklus

Multiple startsteder for replikasjonen

En rekke proteiner er med på å finne startstedene for replikasjonen og å initiere replikasjonen

Replikasjonsgaffel

"Leading strand" og "lagging strand"

En kort RNA tråd lages og fungerer som primer for DNA-polymerasen

DNA-polymeraser katalyser polymerisering i 5'- til 3'-retning

Okazaki-fragmenter på "lagging strand"

DNA-ligase

Korrekturlesning ved hjelp av 3'- til 5'-exonukleaseaktivitet

DNA-helikaser og DNA-topoisomeraser

Endene av kromosomene replikeres ved hjelp av telomeraser.

7. Gjør rede for ulike DNA-reparasjonsmekanismer.

Svar: Følgende mekanismer bør beskrives:

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

Base excision repair: En vanlig spontan endring av DNA innebærer blant annet deaminering av basen cytosin. Vi får dannet basen uracil. Uracil må fjernes fra DNA. Dette gjøres ved at en Uracil-glycosylase fjerner basen uracil fra DNA. Purinbaser kan også mistes spontant. Vi får et AP-sete (sete hvor en pyrimidinbase eller purinbase mangler). "DNA-ryggraden" hvor basen mangler blir fjernet ved hjelp av endonuklease/lyase, før DNA-polymerase setter inn rett nukleotid og DNA-ligasen ligger DNA-tråden sammen.

Nucleotide excision repair: I DNA som blir utsatt for UV-lys kan det dannes pyrimidin-dimerer. Pyrimidin-dimeren samt nukleotider på begge sider av dimeren gjenkjennes og fjernes av UV-spesifikk endonuklease. DNA-polymerase setter inn de rette nukleotidene og DNA-ligasen ligger DNA-tråden sammen.

Mismatch repair: Feil i DNA-replikasjonen som ikke er blitt rettet av korrekturlesingen (proofreading), må rettes ved hjelp av mismatch repair. I det prokaryote system gjenkjennes tråden som er feil ut fra redusert metylering av DNA. I det eukaryote system regner man med at gjenkjenningen skjer på grunnlag at det er "nicks" i den nysyntetiserte tråden. Feil nukleotid samt nærliggende nukleotider fjernes ved hjelp av endonukleaser/exonukleaser. DNA-polymerase setter inn de rette nukleotidene og DNA-ligasen ligger DNA-tråden sammen.

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

8. Gjør rede for generelle prinsipper ved transkripsjonsregulering i eukaryote celler.

Svar: Først må DNA gjøres klart til transkripsjon. Dette kan innebære prosesser som nukleosom "unfolding", kromatin decondensering, demetylering av DNA og histon-acetylering. Etter at dette har skjedd kan spesifikke regulatoriske proteiner binde seg til DNA. Disse spesifikke proteinene binder seg til promotere og regulatoriske DNA sekvenser, og vil i samarbeid med RNA-polymerasen påvirke/regulere transkripsjonen.

Oppgave B (17 vekttall)

9. *Hormoner/signalmolekyler virker ved at de binder seg til spesifikke reseptorer som overfører hormonsignalet til en biologisk respons. Reseptorer kan deles inn i hovedgrupper basert på hvilken mekanisme som blir benyttet for å formidle signalet.*

- Beskriv 4 hovedtyper av reseptorer og angi hvilke signaler som kan oppstå ved aktivering av disse.
- Hva slags type reseptor er insulinreseptoren?
- Insulinlignende vekstfaktorer kan fungere som overlevelsessignaler. Beskriv den signalveien som fører til celleoverlevelse.

Svar:

a. Det er forelest om følgende typer reseptorer: 1) Heteromere G-protein koblede reseptorer. Ved aktivering vil disse reseptorene interagere med et heteromert G-protein som nå vil bytte ut GDP med GTP og dissosierer i en α -subenhet og en $\beta\gamma$ -subenhet. Avhengig av ligand og resptortype vil aktivering av reseptoren kunne føre til at en $\beta\gamma$ -subenhet åpner K^+ kanaler (i for eksempel hjertemuskel) eller at en α -subenhet via adenylat syklase eller fosfolipase C endrer nivået av sekundære budbringermolekyler som cAMP, diacylglycerol, IP_3 og Ca^{2+} . 2) Reseptorer med egen enzymaktivitet. Vi har i dette semesteret fokusert på resptor tyrosin kinaser. Aktivering av denne typen reseptor kan aktivere fosfolipase C og gi øket nivå av diacylglycerol, IP_3 og Ca^{2+} . Aktivering av reseptor tyrosin kinase kan også, via aktivering av Ras og sekvensiell fosforylering, aktivere MAPK signalveien som bl.a. kan føre til celleproliferasjon. Aktivering av reseptor tyrosin kinase kan i tillegg aktivere PI_3 kinase kaskaden som bl.a. er involvert i celleoverlevelse. 3) Reseptorer med assosiert enzymaktivitet. Reseptorer kan ha en cytoplasmatisk tyrosin kinase assosiert til seg. Aktivering av denne typen reseptorer med enten vekstfaktorer eller cytokiner, fører til fosforylering av to genregulatoriske proteiner (Jak/Stat) som derved dimeriserer og entrer kjernen hvor de regulerer transkripsjonen fra spesifikke gener. 4) Intracellulære reseptorer som binder fettløselige hormoner som for eksempel steroidhormonene. Reseptor med bundet hormon fungerer som en transkripsjonsfaktor som regulerer spesifikke gener. 5) Cytoplasmatisk guanylat syklase fungerer som en reseptor for NO. Binding av NO til enzymet (reseptoren) fører til aktivering og produksjon av c-GMP. NO signalering er bl.a. involvert i vasodillasjon. 6) Noen vil kanskje nevne ligandregulerte ionekanaler. Fører til innstrømning av ioner og endret membranpotensiale.

b. Insulinreseptoren er en reseptor tyrosin kinase.

c. Et overlevelsessignal (f.eks insulin lignende vekstfaktor) stimulerer en reseptor tyrosin kinase som derved kryssfosforyleres på tyrosinsidekjeder. PI_3 -kinase bindes til aktivert reseptor via sitt SH2 domene, og blir derved aktivert. PI_3 -kinase fosforylerer et fosfolipid $PI(4,5)P_2$ som sitter i membranen slik at det blir dannet $PI(3,4,5)P_3$. Dette fungerer som et bindingssete for to kinaser, PDK1 og Akt. PDK1

pluss en cytoplasmatisk kinase fosforylerer Akt som derved aktiveres og løsner fra membranen. Aktiv Akt fosforylerer og inaktiverer Bad som er et apoptose fremmende protein. Bad slipper også taket i et protein som inhiberer apoptose. Derved hemmes apoptose, og cellen overlever.

Mange signalstoffer kan aktivere forskjellige men beslektede reseptorer, avhengig av hvilke celler/vev signalstoffet virker på. Acetylkolin (ACh) er et slikt signalstoff.

10. Hvilke typer reseptorer og signalveier kan acetylkolin aktivere? Bruk gjerne figurer til å fremstille disse signalveiene. Nevn minst to biologiske responser som følge av aktivering med acetylkolin.

Svar: Acetylkolin er en nevrotransmitter i både sentralnervesystemet og det perifere nervesystemet. Acetylkolin kan binde seg til flere typer reseptorer som enten er ionotrofe (ligandstyrte ionekanaler) eller metabotrofe. De metabotrofe reseptorene er av type G-protein koblede reseptorer. Acetylkolin vil derved kunne åpne ionekanaler (Na^+ , K^+) via ionotrope reseptorer i for eksempel muskel og nerveceller, noe som via depolarisering fører til kontraksjon av tverrstripet muskel. En type metabotrof acetylkolin reseptor kan via $\beta\gamma$ -subenheten i et hetromert G-protein åpne K^+ kanaler i for eksempel hjertemuskel, noe som fører til utstrømming av K^+ ioner, hyperpolarisering og avslapping av muskelen. Acetylkolin kan også 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 stimuleres i disse cellene av Ca^{2+} . Acetylkolinmediert stimulering av spyttsekresjon skjer også via aktivering av fosfolipase C og generering av IP_3 , diacylglycerol og Ca^{2+} .

11. Beskriv ACh-effekter som oppstår i den postsynaptiske muskelmembranen og som fører til at aksjonspotensialer ledes inn i cellens T-rør.

Svar: ACh-reseptoren er en ligandstyrt ionekanal, den åpnes av ACh og gir depolarisering via opphopning av Na^+ -ioner intracellulært. Det resulterende endeplatepotensial (EPP) ledes så passivt utover muskelmembranen, møter spenningsregulerte natriumkanaler og depolariserer dem til terskelnivået. De opståtte aksjonspotensialene spres deretter videre ved aktivering av nabokanalene i membranen til T-rørenes åpning.

I hjerteceller finnes det flere mekanismer som frakter Ca^{2+} ut av cellen. En av dem er NCX-utveksleren (NCX står for «Na calcium exchanger»). Denne frakter 3 natriumioner inn i cellen og ett kalsiumion ut av cellen.

12. Hvor tror du energien til denne transporten kommer fra?

Svar: Energien er den som ligger lagret i den elektrokjemiske likevekt for Na^+ . Denne energien har sitt opphav i Na^+/K^+ ATPasen, som opprettholder et lavt intracellulært Na^+ -nivå, i forhold til cellens utside. Så cellens cytosol har lavere Na^+ -konsentrasjon enn ekstracellulærvæsken. I tillegg vil i hvile cellens innside være negativt ladet i forhold til utsiden (negativt membranpotensial). Begge disse forhold vil favorisere Na^+ -innstrømning.

13. NCX-utveksleren utfører en sekundær aktiv transport. Hva vil det si?

Svar: Transporten er energikrevende. Men energien kommer ikke direkte fra ATP. Derimot kommer energien fra arbeidet utført av Na^+/K^+ ATPasen. Så energien kommer indirekte fra ATP forbrukt av Na^+/K^+ ATPasen.

Oppgave C (25 vekttall)

Den kontinuerlige kontraksjon av hjertet krever uavbrutt produksjon av energi som fremskaffes ved forbrenning av fettsyrer, ketonlegemer eller glukose. I hviletilstand er kroppens normale O_2 -forbruk 12 mmol/min, og kroppen produserer da 72 mmol ATP/min, og vi antar at det dannes 3 mol ATP per atom O forbrukt.

Du kan videre anta at kroppens ATP-behov ikke endres under hjertesvikt.

Etter hjertesvikt vil død inntre når mer enn 1000 mmol H^+ akkumulerer i organismen.

Molekylvekten for glukose er 180.

14. Angi om hvert av de påfølgende utsagn er korrekte, og gi en kort begrunnelse for hvert av dine svar (vis gjerne eventuelle utregninger).

- a. Under normale (aerobe) fysiologiske betingelser kan vi ut fra et O_2 -forbruk på 12 mmol O_2 /min beregne at dette gir 72 mmol ATP/min fordi vi antar at ATP nå hovedsakelig dannes ved oksidativ fosforylering

Svar: Korrekt, 24 atomer O gir $24 \times 3 = 72$ mmol ATP/min.

- b. Ved hjertesvikt blir fettsyrer det dominerende energisubstratet blant annet i muskler og lever.

Svar: Feil, ved hjertesvikt er O_2 -tilførselen begrenset. β -oksidasjon er obligatorisk aerob, og fettsyrer kan derfor ikke nå være et dominerende energisubstrat.

- c. Etter hjertesvikt vil pH i kroppens organer synke relativt raskt. Dette skyldes økt forbrenning av aminosyrer.

Svar: Feil. Riktignok vil pH synke, men det skyldes hovedsakelig økt forbrenning av glukose ikke av aminosyrer.

- d. pH-verdien i vevene synker raskere under aerob glykolyse, sammenlignet med anaerob glykolyse, selv om energibehovet er uforandret.

Svar: Feil. Ved anaerob glykolyse dannes det store mengder laktat – svak syre. Ved aerob glykolyse er forbrenningsproduktene CO_2 og H_2O .

- e. Under anaerob glykolyse dannes det netto 1 H^+ per molekyl ATP som syntetiseres. Ved hjertesvikt betyr dette at døden vil inntre senest etter 14 minutter. I løpet av disse 14 minuttene har glykolyse i kroppens vev omsatt omtrent 90 g glukose.

Svar: Riktig. $90g \text{ glukose} = 90/180 = 0.5 \text{ mol} = 500 \text{ mmol}$. Anaerob glykolyse gir netto 2 ATP/glukose, dvs $2H^+/\text{glukose}$, dvs $500 \times 2 = 1000 \text{ meq (mmol) } H^+$ på de 14 minuttene.

- f. Under hjertesvikt vil skjelettmuskel raskere utvikle ATP mangel enn hjernen.

Svar: Feil. Skjelettmuskel har betydelig kapasitet for anaerob glykolyse, mens hjernen er obligat aerob og vil raskt utvikle ATP mangel.

15. Hydroperoksider dannes når H_2O_2 reagerer med for eksempel polymettede fettsyrer i celledispermembranenes fosfolipider.

Angi om hvert av de påfølgende utsagn er korrekt eller ikke, og begrunn svaret ditt.

Det dannes H_2O_2 :

- a. Når glukose-6-fosfat oksideres i pentosefosfat-shunten.

Svar: Feil. Det dannes ingen H_2O_2 her, men $NADPH H^+$.

- b. I succinatdehydrogenasereaksjonen.

Svar: Feil. Det dannes ingen H_2O_2 her, men $FADH_2$.

- c. Når det fra kompleks II overføres to elektroner til koenzym Q.

Svar: Feil. Det dannes ikke H_2O_2 , men redusert koenzym Q ($CoQH_2$)

- d. Når det i kompleks IV bare overføres 2 elektroner til O_2 .

Svar: Riktig. Ved overføring av bare 2 elektroner blir O_2 bare halvveis redusert, og reaksjonsproduktet blir H_2O_2 . Det må overføres 4 elektroner pr O_2 for at produktet skal bli $2H_2O$, dvs fullstendig redusert O_2 .

Manglende glukose-6-fosfat dehydrogenaseaktivitet i røde blodlegemer er en arvelig sykdom som ofte medfører at hemoglobin lekker ut av blodlegemene. Dette skyldes:

- e. Peroksidasjon av proteiner og fettsyrer i cellemembranen.

Svar: Riktig. Manglende G6PDH aktivitet i erytrocytter (favisme) gir manglende pentosefosfatshunt aktivitet i cellene, og dermed manglende syntese av $NADPH H^+$. $NADPH H^+$ brukes også i cellens peroksidasjonsforsvar (for reduksjon (eliminering) av peroksider). Peroksider dannes når O_2 reagerer med polyumettede fettsyrer i cellemembranens lipider. Disse vil lett reagere med, og inaktivere membranproteiner, og medføre at cellemembranens integritet ødelegges. Dermed oppstår det hull i cellemembranen og hemoglobin lekker ut.

Mens insulin stimulerer biosyntese av proteiner i skjelettmuskel, vil glukagon stimulere proteolyse (nedbrytning av proteiner) i skjelettmuskel.

16. Beskriv kort hvordan disse effektene passer inn i de to hormonenes respektive roller hva angår reguleringen av blodglukosekonsentrasjonen.

Svar: Insulin skilles ut når blodglukosenivået øker etter et måltid. Insulin er derfor å betrakte som et metabolsk overskuddssignal som stimulerer anabolismen. Dermed blir næringsstoffer fra maten forbrent (primært KH) og overskudd av KH lagret som glykogen, mens fettsyrer lagres som triacylglycerol. Økt forbruk av glukose medfører at blodglukosekonsentrasjonen vil synke mot normalnivået. At insulin stimulerer biosyntese av skjelettmuskelproteiner passer inn i dette bildet, fordi et overskudd av aminosyrer (fra fordøyet mat) også er tilgjengelig. Skjelettmuskelproteinene vil fungere som en kilde til karbonskjeletter for glukoneogenesen under faste/sult. Glukagon skilles ut når blodglukosenivået faller, dvs organismen går over i en fastende/sultende tilstand. Glukagon er et metabolsk sultsignal og aktiverer derfor katabolismen, mens anabolske reaksjoner inaktiveres. Glukagon aktiverer også glukoneogenesen, som har aminosyrer som det primære råmateriale, og som skal syntetisere glukose for å opprettholde normal blodglukosekonsentrasjon. Derfor passer det godt inn i denne metabolske tilstanden at glukagon også aktiverer proteolyse av skjelettmuskelproteiner som jo er den primære kilden for aminosyrene som skal brukes i glukoneogenesen.

17. Hvordan vil en kompetitiv inhibitor påvirke et Lineweaver-Burk plot ($1/v_0$ vs. $1/[S]$) for en gitt reaksjon? Angi riktig svaralternativ.

- a. Stigningstallet til kurven reduseres og skjæringspunkt med x-aksen er uendret.
- b. V_{max} reduseres.
- c. V_{max} økes.
- d. Stigningstallet til kurven og skjæringspunkt med y-aksen øker.
- e. Stigningstallet til kurven øker, men skjæringspunkt med y-aksen er uendret.

Svar: E.

18. Hvilket av følgende utsagn er riktig? Den målte maksimale hastigheten (V_{max}) til en enzymreaksjon er:

- a. Uavhengig av mengde enzym i reaksjonen.
- b. Økes i nærvær av en ikke-konkurrerende inhibitor.
- c. Reaksjonshastigheten når substratkonsentrasjonen $[S]=K_m$.
- d. Ikke påvirket av nærvær av en konkurrerende inhibitor.
- e. Kan bestemmes fra skjæringspunktet med x-aksen i et Lineweaver-Burk plot ($1/v_0$ vs. $1/[S]$).

Svar: D.

19. 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 dekarboksylaser, 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 CO_2), syntetaser.

20. Hva menes med allosterisk regulering av enzymaktivitet? Hva innebærer begrepet feedback regulering av enzymaktivitet?

Svar: allosterisk regulering, kontroll av enzymets aktivitet ved binding av aktivator eller inhibitor til et annet område av enzymet enn det aktive setet, kalt et allosterisk sete. Allosteriske proteiner kan ha et eller flere allosteriske seter og har ofte to eller flere subenheter. Binding av et substratmolekyl til et allosterisk enzym vil påvirke tendensen til å binde det neste substratmolekyl (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).

Feedback regulering: et produkt i en reaksjonsvei hemmer eller stimulerer et tidligere trinn i samme reaksjonsvei.

Oppgave D (10 vekttall)

I alle vev foregår det normalt kontinuerlig celledeling og celledød for å opprettholde vevets struktur og funksjon.

21. Beskriv de morfologiske kjennetegnene på slik fysiologisk/programmert celledød, og forklar hvorfor denne type celledød ikke resulterer i betennelse i vevet omkring.

Svar: Programmert celledød/apoptose er en aktiv/ATP-avhengig prosess kjennetegnet ved at cellen blir mindre, kjernen kondenseres og at cellen etter kan fragmenteres i små "pakker" kalt apoptotiske legemer. DNA fragmenteres, noe som kan påvises ved elektroforese av DNA. Det viktige er at cellemembranen hele tiden er inntakt, slik at celleinnholdet aldri slipper ut i omgivelsene. Dette, sammen med endringer i sammensetningen av ytre del av cellemembranen som resulterer i at apoptotiske celler blir "spist" av makrofager, gjør at apoptose ikke fører til betennelse i omkringliggende vev.

Ved fysiologisk/programmert celledød har mitokondriene ofte en viktig rolle.

22. Beskriv de molekylære mekanismene involvert i mitokondrieavhengig programmert celledød.

Svar: Mitokondrieavhengig apoptose initieres ved at signaler fører til at bax danner porer i ytre mitokondriemembran, hvilket resulterer i at cytokrom C lekker ut fra mitokondriene. Sammen med ATP og APAF-1 (ikke viktig at dette proteinet nevnes) vil cytokrom C danne apoptosomet, og dette komplekset aktiverer den første caspasen i caspase-kaskaden. Caspasene degraderer viktige proteiner i cellen, slik som laminer, gelsolin, PARP og ICAD (inhibitor av caspase-aktivert DNase). Når ICAD degraderes, vil DNA bli fragmentert. Bcl-2 er et protein som også ligger i ytre mitokondriemembran, og dette proteinet danner heterodimer med bax og hemmer dermed apoptose. For at mitokondrieavhengig apoptose skal kunne skje, må nivået av bcl-2 reduseres og/eller nivået av bax øke.

I kreftceller er det ofte mutasjoner i gener som koder for proteiner involvert i mitokondrieavhengig programmert celledød.

23. Gi eksempler på to slike proteiner, og forklar hvordan mutasjoner i de respektive genene kan bidra til utvikling av kreft.

Svar: Bcl-2 og bax er ofte mutert i kreftceller. Bcl-2 er et protoonkogen, og mutasjoner (ofte translokasjoner – for eksempel til kromosom 14 der Ig-gener ligger plassert) fører til økte nivåer av Bcl-2. Som beskrevet i foregående svar, vil et for høyt nivå av Bcl-2 kunne føre til at bax ikke kan danne porer i mitokondriemembranen og cellen dør dermed ikke når den skal. For eksempel vil celler med skadet DNA ikke dø, noe som kan resultere i at cellen deler seg videre, og nye mutasjoner oppstår – derved økt sjans for kreft. Bax er et tumor-suppressorprotein, og genet for bax er ofte deletert i kreftceller. Dermed vil ikke tilstrekkelige mengder av bax kunne danne porer i ytre mitokondriemembran, og apoptose vil ikke kunne skje. Samme resultat som beskrevet ovenfor.

Studenter vil også kunne nevne p53, siden p53 ved DNA-skade vil kunne initiere transkripsjon av bax og dermed føre til apoptose. Mutasjoner i p53 (ofte punktmutasjoner) fører til at p53 ikke stabiliseres/ aktiveres ved DNA-skade. Dermed vil ikke bax dannes, og celler med skadet DNA vil ikke dø. Resultatet kan være nye mutasjoner og kreft.

Oppgave E (21 vekttall)

24. Gjør rede for de to viktigste funksjonene til Golgi-apparatet.

Svar: 1) posttranslasjonell modifisering av proteiner fra ER og 2) sortering av proteiner til ulike bestemmelsessteder. Av posttranslasjonelle modifikasjoner som foregår i Golgi kan navnes glykosylering/ending av sakkariidgrupper på proteiner; tilpassing og dannelse av disulfidbroer, hydroksylering, sulfatering, kutting av proteinkjeden til mer modne former m.m. Sorteringen foregår i trans-Golgi der proteinene sorteres i transportvesikler som enten skal til endosomer/lysosomer eller til plasmamembranen. Vesikkeltransport til plasmamembranen er enten konstitutiv eller regulert (av for eksempel nerve- eller hormonsignaler).

25. Proteiner i mitokondriene har forskjellig opphavssted i cellen. Gjør kort rede for mekanismene bak dette.

Svar: Proteiner i mitokondriene er enten a) kodet fra cellens nukleære genom eller fra mitokondriegenomet. a) Nukleært kodete proteiner syntetiseres av ribosomer i cytoplasma. Dersom de har et mitokondrie-sorteringssignal i sin primærsekvens vil de bli transportert gjennom ytter- og innermembranen inn i mitokondriematriks gjennom to translokasjonskanaler som er plassert overfor hverandre. Chaperoner bistår med opprinnelig folding i cytoplasma, deretter utfolding for å muliggjøre passasje gjennom kanalene. I mitokondriematriks klippes sorteringssignalet bort, og mitokondrielle chaperoner assisterer med korrekt folding av proteinet. b) Proteiner kodet fra mitokondrie-DNA syntetiseres av mitokondrielle ribosomer i mitokondriematriks. (Mekanismer for innsetting av nukleært kodete transmembranproteiner i mitokondrienes membraner er ikke undervist og kreves ikke besvart).

26. Gjør rede for den molekylære oppbygningen av cilier, og forklar deres funksjon med bakgrunn i ciliens molekylære struktur.

Svar: Cilier er spesialiseringer av plasmamembranen som har evnen til å fremkalle bevegelse av væsken utenfor cellen. Bevegelsesapparatet i ciliene er aksonemet; en anordning av mikrotubuli som i sitt hovedsegment består av ni dobbeltrør i en sirkel rundt to enkeltrør. Fundamentet av aksonemet kalles basallegemet, og består av ni trippelrør med kraftige tverrforbindelser til hverandre. Bevegelsen skapes ved at ytre og indre dynein-armer i et A-rør binder til og skifter posisjon langs B-røret i nabo-doppeltrøret. Fordi mikrotubuli-rørene i basallegemet ikke kan parallellforskyves i forhold til hverandre, fremkaller dynein-bevegelsene en krumning av aksonemet og dermed av hele cilien. Aktivering av dynein-armene er nøye regulert i tid og rom, slik at man oppnår effektive, koordinerte sveipebevegelser av cilien.

27. En stor del av den intracellulære transport foregår med transportvesikler.

- Gjør kort rede for mekanismene bak forflytning av vesikler intracellulært.
- Forklar hvordan vesiklene havner på riktig bestemmelsessted og fusjonerer med riktig målmembran.

Svar:

a. I tillegg til at vesikler kan forflytte seg passivt ved Brown'ske bevegelser foregår det en ATP-avhengig transport der motorproteiner forflytter vesiklene langs mikrotubuli eller aktinfilamenter. Motorproteinenes haler er festet i vesiklene, og hodene beveger seg langs cytoskjelettet under forbruk av ATP. Kinesiner beveger seg mot plus-enden av mikrotubuli (vekk fra sentrosomet) mens dyneiner beveger seg mot minus-enden i retning sentrosomet. Motorproteiner i myosinfamilien beveger seg langs aktinfilamenter. Det foregår ikke transport langs intermediære filamenter.

b Ulike membranproteiner på overflaten av vesiklene fungerer som "adresselapper" som må passe sammen med molekyler i målmembranen. Viktige eksempler her er Rab-familien, der ulike klasser av vesikler har ulike kombinasjoner av Rab-proteiner i membranen. De ulike Rab-proteinene binder til spesifikke tilheftningsproteiner ("tethering proteins") i målmembranen. Fordi ulike målmembraner har ulike tilheftningsproteiner oppnås en spesifikk "adresse"sortering av vesiklene. Spesifikke SNARE-proteiner bidrar også til denne prosessen, og er i tillegg ansvarlige for selve fusjonsprosessen når vesikkelmembranen smelter sammen med målmembranen. v-SNAREr sitter i vesikkelmembranen, t-SNAREr sitter i målmembranen.

28. De to lysmikroskopiske bildene (bilde 1 og 2; vedlegg 1) er begge fra samme vev, men med ulik forstørrelse. Preparatene er farget med osmium. Denne prepareringsmetoden bevarer lipidene ganske godt (farges svart).

Hvilken vevstype er dette? Sett navn på strukturene A-C anvist med røde streker.

Svar: Bildene viser nervevev; tverrsnitt av en perifer nerve med store og små fasikler og omgitt av noe fettvev (farget utflytende svart). A: Fasikler; B: Perinevrium (det gis ikke full uttelling om det bare skrives bindevev); C: myeliniserte aksoner (de svarte ringene tilsvarer myelinskjedene i tverrsnitt).

29. Gjør kort rede for forholdet mellom ikke-myeliniserte aksoner og Schwann'ske celler.

Svar: Ikke-myeliniserte aksoner i det perifere nervesystem er beskyttet ved å være innhyllet i / omsluttet av cytoplasma fra Schwann'ske celler, men uten myelinisering.