



**UNIVERSITETET I OSLO**  
**DET MEDISINSKE FAKULTET**

**Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Vår 2012**

Onsdag 20. juni 2012 kl. 09:00-15:00

**Oppgavesettet består av 6 sider, inkludert vedlegg**

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

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

**Oppgave A (18 vekttall)**

1. Gjør rede for funksjonen til telomerasen.
2. Beskriv oppbygningen av et eukaryot ribosom. Hvor og hvordan dannes et eukaryot ribosom?
3. DNA og RNA er bygget opp av nukleotider.
  - a. Hva er forskjellen på et nukleotid og et nukleosid?
  - b. Hvilke to puriner finnes i RNA og DNA?
  - c. Hvilket nedbrytningsprodukt av puriner kan gi betennelse i ledd?

*Et proteinkodende gen inneholder fire exoner. Primærtranskriptet er på 80.000 baser. Størrelsen på det ferdig prosesserte/bearbejdede mRNA er 2600 baser (capping og poly-A-hale ikke inkludert). Dette mRNA gir opphav til et protein med 500 aminosyrer. Startkodon for translasjonen er basene 200-202.*

4.
  - a. Angi en skjematisk skisse av en mulig struktur for dette genet.
  - b. Hvilken prosess kan forklare at det mRNA som benyttes i translasjonen er mye kortere enn primærtranskriptet?
  - c. I det angitte eksemplet, hvor mange baser utgjør den 5'-ikke-translaterte regionen (5'-UTR), den 3'-ikke-translaterte regionen (3'-UTR) og den åpne leserammen?

**Oppgave B (9 vekttall)**

*Omtrent en promille av levende fødte har en autosomal trisomi.*

5.
  - a. Forklar hvordan en zygote med trisomi vanligvis oppstår. Tegn gjerne en figur.
  - b. Uniparental disomi kan være et resultat av trisomi-redning. Forklar hvordan dette kan skje.

*Genetiske koblingsstudier kan være nyttige i jakten på sykdomsgivende genetisk variasjon.*

6.
  - a. Forklar hva genetisk kobling er.
  - b. Hva er prinsippet for å beregne graden av genetisk kobling og hva betyr det at  $\Theta = 0,5$ ?
  - c. Hvordan kan genetiske markører brukes til å lokalisere mutasjonen som gir opphav til sykdom i en familie?

### Oppgave C (9 vekttall)

*I de første celledelingene etter befruktning av en eggcelle blir dattercellene mindre for hver deling.*

7. Hvilke to faser av cellyklus vil du anta mangler i disse første celledelingene? Begrunn svaret.

*G1-fasen av cellyklus har en viktig funksjon, da den inneholder flere sentrale kontrollpunkter. To av disse kontrollpunktene kalles restriksjonspunktet (R-punktet) og DNA-skadesjekkpunktet.*

8. Beskriv de molekylære mekanismene for disse to kontrollpunktene, og forklar spesielt rollen til de to sentrale tumor-suppressorproteinene som er involvert.

*Kreftceller er blant annet karakterisert ved at cellene kan passere R-punktet i G1 uten behov for ytre vekstfaktorer.*

9. Gi eksempler på hvordan mutasjoner i to proto-onkogener og to tumor-suppressorgener hver for seg kan bidra til at kreftceller får denne evnen.

### Oppgave D (9 vekttall)

*Mange hormoner og vekstfaktorer fører til aktivering av reseptortyrosinkinaser.*

10. Reseptortyrosinkinaser kan aktivere flere forskjellige signalveier i cellen, noe som gir mulighet for differensiert respons i forskjellige celletyper. Hvordan er dette mulig? Nevn minst to eksempler på signalveier som kan genereres fra en aktivert reseptortyrosinkinase.
11. Gjør rede for hvilke mekanismer som slår av signalene fra en aktivert reseptortyrosinkinase.

*På forelesninger og på biokjemikurset har dere hørt om proteiners fysikalsk-kjemiske egenskaper.*

12. a. Hva er grunnen til at proteiner kan separeres i et elektrisk felt (ved elektroforese)?  
b. Hva er definisjonen på et proteins isoelektriske punkt?

### Oppgave E (13 vekttall)

*Et triacylglycerolmolekyl i kroppen inneholder forskjellige typer fettsyrer.*

13. Studer de påfølgende strukturformlene, og angi hvilke(t) svaralternativ(er) som gir den riktige betegnelsen av fettsyrene. NB: Formlene viser bare H-atomet i karboksylgruppen, de øvrige H-atomene er ikke vist. En mettet karbon til karbon binding er vist med (-), mens en dobbeltbinding er indikert med (=).



- a. C16:1 $\omega$ 9
- b. C20:1 $\omega$ 9
- c. C20:5 $\omega$ 3, 6, 9,12, 15
- d. C16:0
- e. C18:1 $\omega$ 3
- f. C20:4 $\omega$ 3, 6, 9, 12
- g. C20:5 $\Delta$ 5, 8,11,14, 17
- h. C18:0
- i. C20:1 $\Delta$ 11
- j. C18:3 $\omega$ 3, 9, 12

14. a. Skisser strukturene, med alle atomer, til disse to fettsyrene; cis-C18:1 $\Delta$ 9 og trans-C18:1 $\Delta$ 9  
 b. Hvilken av disse to fettsyrene har høyest smeltepunkt? Begrunn svaret ditt.  
 c. Angi hvilken av fettsyreisomerene som dannes i kroppen. Begrunn svaret.

*Under faste og sult vil skjelettmuskelproteiner medvirke til opprettholdelse av blodglukosekonsentrasjonen - men lipolyse er også nødvendig.*

15. Skisser sammenhengene uten å beskrive de individuelle reaksjonene som er implisert. Angi hvordan minst tre reaksjoner/aktiviteter i disse prosessene reguleres av glukagon eller kortisol. Bruk gjerne en figur.

*Blodkonsentrasjonen av NH<sub>3</sub> skal normalt være < 50  $\mu$ mol/l, og en konsentrasjon på 100  $\mu$ mol/l gir mentale forstyrrelser.*

16. a. Manglende aktivitet av ornitintranskarnbamoylase er en arvelig sykdom som resulterer i en unormalt høy konsentrasjon av NH<sub>3</sub> i blodet. Forklar hvorfor.

*Glutamatdehydrogenasen katalyserer følgende reaksjon:*



*I metabolismen fungerer denne reaksjonen ofte i samarbeid med aminotransferaser, for eksempel alaninaminotransferase (ALAT):*



- b. Forklar hvordan disse reaksjonene til sammen medvirker til at overskudd av nitrogen anvendes i ureasyntesen. Hvordan passer dette med glutamatdehydrogenasens subcellulære plassering?

### **Oppgave F (6 vekttall)**

17. Beskriv oppbygningen av og funksjoner til basalmembranen.
18. Beskriv kort den molekylære oppbygningen av og funksjoner til proteoglykaner.

### Oppgave G (9 vekttall)

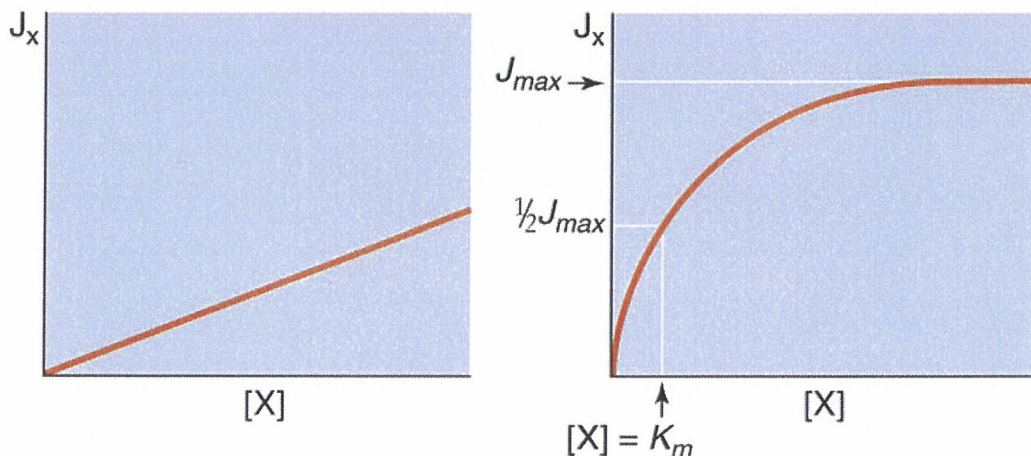
Proteinkinaset AKT medvirker i reguleringen av insulinavhengig glukosetransport. I en mutert versjon av enzymet er glutamat byttet ut med lysin i posisjon 17 i proteinet (E17K). Dette medfører at den enzymkatalyserte reaksjonen karakteriseres av en lavere  $K_m$ -verdi og en høyere  $V_{max}$ -verdi.

19. Forklar kort hva som menes med proteiners primær-, sekundær-, tertiær- og kvaternærstruktur. Gi minst tre eksempler på bindinger som medvirker til stabilisering av disse strukturene.
20. Beskriv hovedforskjellene mellom sidekjedene i glutamat og lysin, og diskuter kort hvorfor denne forskjellen gir en markert effekt på enzymets aktivitet.
21. Skisser ved hjelp av et Lineweaver-Burk plott hvordan  $1/v$  varierer med  $1/[S]$  i det muterte enzymet i forhold til det normale enzymet.

### Oppgave H (6 vekttall)

Plasmamembranen er en relativt effektiv barriere for ioner. Fluks av ioner foregår derfor via kanaler og transportproteiner, og styres av elektriske og kjemiske forhold.

22. Hvis de respektive ionekanaler i en celles plasmamembran sto åpne, hvilken vei ville de følgende ionene gå:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  og  $\text{Cl}^-$ ? Begrunn svaret.
23. I de to grafene under vises forholdet mellom konsentrasjon av et stoff X ( $[X]$ ) og netto fluks av stoffet ( $J_x$ ) gjennom en cellemembran. Hvilken av grafene viser simpel diffusjon og hvilken viser transport med bærerprotein? Forklar hvorfor.



### Oppgave I (9 vekttall)

Forsinket mental utvikling kan ofte skyldes svikt i spesifikke synapsestrukturer og funksjoner.

Membrankontakter i sentralnervesystemet (CNS) kan representere både synaptiske strukturer og mer tilfeldige membranpassasjer.

24. Beskriv, gjerne ved hjelp av en figur, morfologien og de viktigste komponentene som finnes i en ekte kjemisk synapse.

*Innen aksonale og dendrittiske nettverk i hjernen vil synapser ofte være ujevnt og asymmetrisk fordelt.*

25. Beskriv de grunnleggende celle-celle kontaktene som stabiliserer kjemiske synapsers struktur og skisser konsekvenser disse har for synapsens funksjonelle egenskaper.

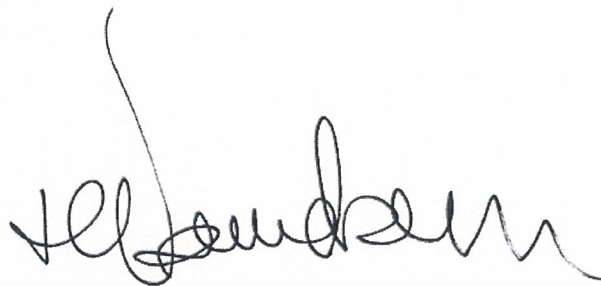
*Nevrotransmitteren acetylcholin (ACh) blir skilt ut fra kolinerge nerveterminaler ved kalsium-indusert eksocytose.*

26. Beskriv de molekylære mekanismene som fører til at ACh-molekylet helt eller delvis kan overføres fra synapsespalten tilbake til posisjonen der transmitteren igjen kan skilles ut ved en ny stimulus.

### **Oppgave J (12 vekttall)**

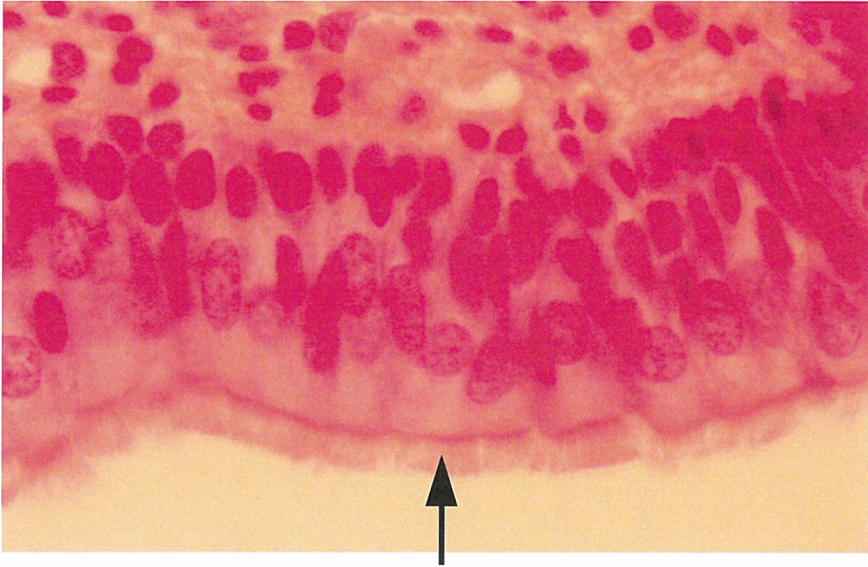
27. Plasmamembranens transmembranproteiner syntetiseres i tilknytning til overflaten av endoplasmatiske retikulum. Forklar hva som kjennetegner en transmembranregion, og beskriv kort (bruk gjerne tegning) mekanismene bak innsetting av enkelt- og multipasseringstransmembranproteiner i ER-membranen.
28. Hva menes med N-koblet glykosylering? Forklar hvordan dette foregår.
29. Hvilken type vev er vist på det lysmikroskopiske bilde 1 (vedlegg 1), og hva kalles den apikale cellemembran-spesialiseringen (vist ved pil)?
30. Gjør kort rede for oppbygning av og funksjonen til de ulike membranspesialiseringene vist ved pilene A, B, C og D i det elektronmikroskopiske bilde 2 (vedlegg 1). Bildet viser utsnitt av epitelcellelaget i tynntarm.

Det medisinske fakultet, Oslo, 30. mai 2012

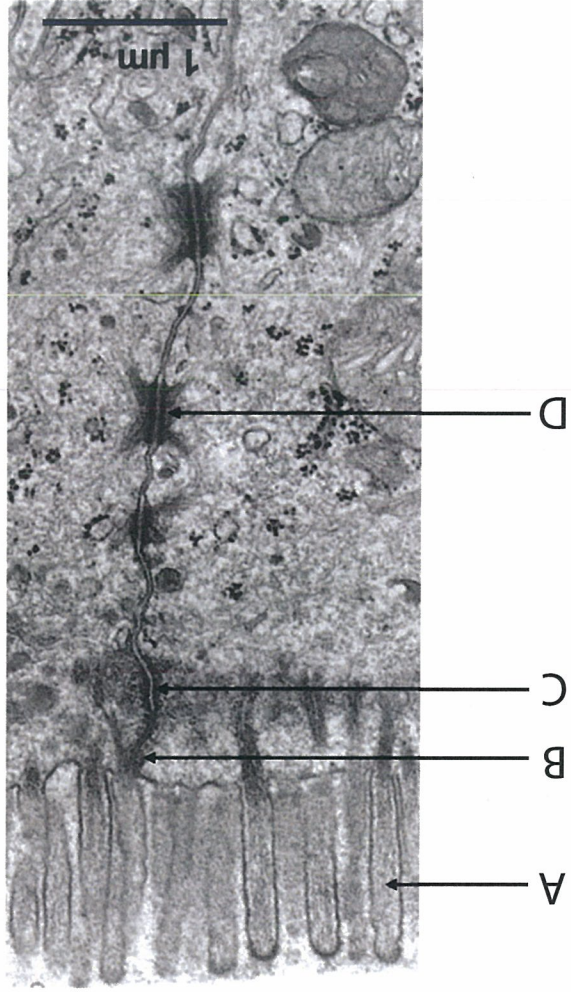


---

Signatur leder av eksamenskommissjon



Bilde 1



Bilde 2

## Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Vår 2012

Onsdag 20. juni 2012 kl. 09:00-15:00

### Sensorveiledninger:

#### Oppgave A (18 vekttall)

**1.**

Telomerasen er et ribonukleoprotein. Telomerasen er et enzym som legger til repeterte DNA-sekvenser (TTAGGG) til 3'-enden av telomer-regionene på DNA. Telomerasen benytter en RNA-tråd som er en del av telomerasen og som fungerer som templat til å syntetisere DNA. Dette er grunnlaget for at telomerasen er en revers transkriptase. Hovedfunksjonen til telomerasen er å prøve å opprettholde lengden på telomerene.

**2.**

Kandidatene bør ha med følgende: Ribosomet består av en liten subenhet (40S) og en stor subenhet (60S); til sammen utgjør de et ribosom på 80S. Den lille subenheten består av en rekke proteiner og 18S rRNA. Den store subenheten består av en rekke proteiner og 5S, 5,8S og 28S rRNA. Ribosomet har et E-, P- og A-sete. Kandidatene bør ha med følgende om hvor og hvordan et eukaryot ribosom dannes: Ribosomene dannes i nucleolus i cellekjernen. rRNA og ribosomale proteiner danner den lille og store ribosom subenheten. Hver enkelt subenhet transporteres hver for seg ut gjennom kjerneporene til cytosol.

**3a.**

Et nukleotid består av tre deler: 1: en purinbase (adenin, guanin) eller pyrimidinbase (thymin, cytosin, uracil) 2: en sukkerdel (ribose eller deoxyribose) 3: en til tre fosfat-grupper.

Et nukleosid består av to deler: 1: en purinbase (adenin, guanin) eller pyrimidinbase (thymin, cytosin, uracil) 2: en sukkerdel (ribose eller deoxyribose).

**3b.**

Adenin og guanin

**3c.**

Urinsyre og utfelling av urinsyrekristaller.

**4a.**

Studentene bør angi et DNA område som inneholder promoter, 4 exoner og 3 introner.

**4b.**

Spleising - intronene er spleiset vekk.

**4c.**

Antall baser:

5'-ikke-translaterte region: 199

3'-ikke-translaterende region: 898 (901 inkl. stopp kodon for translasjon)

åpen leseramme: 1500 (1503 inkl. stopp kodon for translasjon)

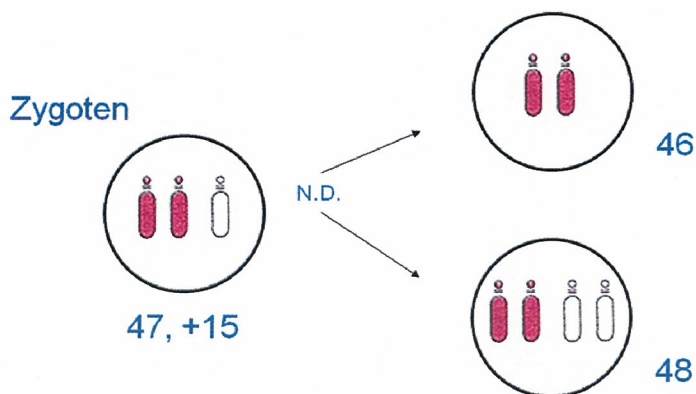
### Oppgave B (9 vekttall)

#### 5a.

Ved trisomi har individet en ekstra kopi av ett kromosom, slik at totalt kromosomtall er 47. Trisomier oppstår vanligvis ved feil i meiosen ved at de to homologe kromosomene ikke separeres korrekt i Anafase I, eller at de to kromatidene ikke separeres korrekt i Anafase II. Dette kalles non-disjunction.

#### 5b.

Ved trisomi-redning kan en zygote eller tidlig embryo som har 47 kromosomer, få redusert antall kromosomer til 46 som resultat av en mitotisk non-disjunction. Dattercellene etter en slik mitose vil ha 46 og 48 kromosomer (se figur). I noen tilfeller kan det være etterkommere av cellen med 46 kromosomer som dominerer i fosteret. Dette kalles trisomi-redning.



I eksemplet i figuren har zygoten trisomi for kromosom 15. Hvis cellen som vil dominere i fosteret har begge kromosom 15 homologene fra en av foreldrene, kalles dette uniparental disomi. (I eksemplet vil barnet som fødes enten få Prader-Willi eller Angelman syndrom, avhengig av om de to kromosom 15 kommer fra mor eller far. Dette skyldes genomisk imprinting – preging - av gener i en region av kromosom 15).

#### 6a.

Genetisk kobling er et biologisk fenomen som medfører at gener som er nær hverandre på et kromosom har en tendens til å nedarves sammen uten at det skjer overkryssning mellom lociene. Kobling kan bare oppstå mellom loci på samme kromosom. Når to loci oftere nedarves samlet enn de splittes (av overkryssning) i meiosen, så er de altså koblet.

#### 6b.

Graden av kobling beregnes gjennom rekombinasjonsfrekvensen ( $\theta$ ) som angir hyppigheten av rekombinasjon / overkryssning. Dette kan i praksis beregnes ved å genotype (minst to markører) personer i en stor familie (helst tre generasjoner), fasebestemme markørene (hvilket kromosom de to allelene befinner seg på, altså definere haplotyper) og deretter telle opp hvor mange kromosomer i siste generasjon hvor to markører har blitt nedarvet intakte på samme kromosom som de befant seg foreldregenerasjonen og hvor mange nedarvinger hvor det har skjedd rekombinasjon



mellom de to markørene. Antall overkryssninger delt på det totale antall informative meioser angir rekombinasjonsfrekvensen. Kobling måles alltid mellom to punkter i genomet, f.eks to (ikke flere) genetiske markører.  $\Theta = 0,5$  betyr at de to markørene nedarves uavhengig av hverandre (og dermed vil nedarves hver for seg i 50% av tilfellene). Dette kan bety at markørene enten befinner seg på forskjellige kromosomer eller langt fra hverandre på samme kromosom.

### 6c.

Genetisk kobling kan brukes som et verktøy for å lokalisere gener med mutasjoner som gir sykdom gjennom at man sammenligner nedarvingsmønsteret av en sykdom med nedarvingsmønsteret av kromosomale områder. Nedarvingen av kromosomområder følges gjennom at man genotyper genetiske markører. Sykdomsstatus vil fungere som et indirekte mål på den sykdomsmutasjonen man leter etter (men som man ikke genotyper direkte). Kromosomområder som nedarves sammen med sykdom i familier og som dermed er felles for de affiserte i familien vil angi en kobling mellom en markør og et sykdomslocus. Man søker altså etter kromosomområder som de affiserte har nedarvet (i enkel dose ved dominant arv eller dobbeldose ved recessive arv), men som ikke de friske har fått. I praksis vil dette dermed gjøres ved at man 1) bestemmer arvegangen av sykdom i familien; 2) leter etter kobling mellom genetisk markører og sykdommen; og 3) avgjøre om koblingen er tilfeldig eller reell.

### Oppgave C (9 vekttall)

7.

G1 og G2, da det er i disse fasene av celledyklusen cellen normalt vokser.

8.

**R-punktet i G1:** For å passere R-punktet i celledyklusen, må pRB bli fosforylert. pRB er ufosforylert i begynnelsen av G1, og binder da transkripsjonsfaktoren E2F. I løpet av G1 blir pRB fosforylert av CDKer (CDK4,6 og 2). CDKene blir aktivert ved at vekstfaktorer (ved å binde til sine reseptorer) indirekte øker nivået av de rette cyklinene (hhv. cyklin D og E), hemmer nivået av CKlene (p16, p21), og sørger for at CDKene blir fosforylert på de rette aminosyrene. Når pRB er blitt fosforylert av CDKene, vil E2F bli frigjort fra pRB. E2F vil da transkribere gener som er nødvendig for at cellen skal gå inn i S-fase (eks. DNA polymerase, tymidin kinase, cyklin E, cyklin A, etc).

**DNA-skadeskjekkpunktet i G1:** p53 er en transkripsjonsfaktor som aktiveres og stabiliseres når en celle utsettes for DNA skade. Det stabile og aktive p53-proteinet vil transkribere en rekke gener, blant annet CKIp21 (som inaktiverer CDKer og dermed hemmer cellene i G1), GADD45 som bidrar til DNA reparasjon, og bax (dersom cellen ikke lykkes i å få reparert sitt DNA) som induserer apoptose. Tumor-suppressorproteinet p53 vil dermed hindre at celler med skadet DNA deler seg videre og gir opphav til nye mutasjoner.

9.

Mutasjoner i visse proto-onkogener gir cellen evne til å dele seg uten behov for ytre vekstfaktorer: **Myc** er en transkripsjonsfaktor som transkriberer S-fasegener. Mutasjoner i MYC vil gi økte nivåer av Myc, og dermed drive cellene konstant inn i S-fase uten nødvendig vekstfaktorstimulering. **Ras** er et G-protein som aktiveres ved at GDP byttes ut med GTP når en vekstfaktor bindes til sin reseptor. Når vekstfaktoren

fjernes fra reseptoren, skrus Ras-signalet av ved at GTP hydrolyseres til GDP ved hjelp av GTPase-aktivatoren GAP. Mutasjoner i Ras hindrer interaksjon med GAP, og Ras forblir aktiv selv uten at vekstfaktor er bundet til sin reseptor. Andre mulige proto-onkogener som ved mutasjoner gir vekstfaktor-uavhengig celledeling, er **Bcl-1** (cyclin D), **CDK4** og **E2F**. NB! Det blir trekk i besvarelsen dersom studenten hevder at Bcl-2 eller collagenase har noe med vekstfaktor-uavhengig celledeling å gjøre.

Mutasjoner i tumor-suppressorgener som gir vekstfaktor-uavhengig celledeling: **pRB** (se ovenfor). Mutasjoner i pRB i form av delesjoner fører til at E2F ikke lenger bindes til pRB. Dermed transkriberes S-fasegener kontinuerlig, og cellen passerer R-punktet i G1 uten behov for ytre vekstfaktorer. **CKIp16** er et tumor-suppressorgen hvis nivå normalt reduseres når vekstfaktorer bindes til sine reseptorer. Normal funksjon av CKI er å stoppe cellesyklus ved å hemme CDKer. Mutasjoner i CKI p16 i form av delesjoner, fører til at cellens CDKer forblir aktive selv uten vekstfaktorer til stede. NB! Det blir trekk i besvarelsen dersom studenten hevder at Bax, MSH2/MLH1 eller E-cadherin har noe med vekstfaktor-uavhengig celledeling å gjøre.

### **Oppgave D (9 vekttall)**

#### **10.**

Når vekstfaktor bindes til sin reseptor, dimeriserer to reseptormolekyler og disse autofosforylerer hverandre på utvalgte tyrosinsidekjeder. Til fosforylerte tyrosiner kan det bindes en rekke signalmolekyler via disse proteinenes SH2 domene. Binding av ligand til reseptor kan føre til aktivering av Ras-MAPK signalveien. Fosforylerte tyrosinsidekjeder på reseptoren fører til binding av et adaptorprotein Grb2 via dette proteinets SH2 domene. Dette adaptorprotein binder og aktiverer så en GDP/GTP utbyttingsfaktor (Sos) som bytter ut GDP med GTP i Ras proteinet. Ras med bundet GTP aktiverer en sekvensiell protein kinase kaskade som ender opp med fosforylert, aktivert MAPK. Denne kinasen kan fosforylere en rekke proteiner i cytoplasma og kjernen hvoriblandt spesifikke genregulatoriske proteiner (transkripsjonsfaktorer). MAPK signalveien er viktig når cellen mottar et proliferasjonssignal, dvs. når vekstfaktoren er et mitogen.

I tillegg til aktivering av MAPK kaskaden, kan en type fosfolipase C, via sitt SH2 domene, bindes til tyrosinfosfat på aktivert reseptor. Dette vil aktivere fosfolipase C som katalyserer spaltningen av et fosfolipid i cellemembranen slik at vi får diacylglycerol, IP<sub>3</sub> og Ca<sup>2+</sup>. Ca<sup>2+</sup> vil kunne aktivere en rekke enzymer.

Aktivert reseptor tyrosin kinase kan også aktivere PI3 kinase (via dette proteinets SH2 domene) som er involvert i mange typer biologiske responser. PI3 kinase kan eksempelvis fosforylere et inositol fosfolipid i membranen slik at vi får inositol 3,4,5 trisfosfat som fungerer som "docking site" for protein kinase 1 (PDK1) og Akt. PDK1 fosforylerer og aktiverer Akt som i sin tur fosforylerer og inaktiverer Bad som er et apoptoseinduserende protein. Bad slipper taket i Bcl2 som er et overlevelsesprotein. Resultatet blir celleoverlevelse. Også cytoplasmatiske tyrosin kinaser kan via sine SH2 domener aktiveres ved binding til aktivert (fosforylert) reseptor.

#### **11.**

Systemet slås av på følgende måter:

- a) Endocytose og degradering av reseptor og ligand (evt. bare ligand) i lysosomene. I de tilfellene hvor reseptoren ikke blir degradert, defosforyleres den via tyrosinfosfat-spesifikke fosfataser og føres tilbake til membranen

- b) Hydrolyse av Ras-bundet GTP til GDP
- c) Defosforylering av alle de substratproteinene som ble fosforylert som følge av den aktiverte reseptoren og de aktiverte signalveiene

**12a.**

Proteiner er bygget opp av aminosyrer. Noen av aminosyrene har en positiv (lysine, arginin og histidin) eller negativ (glutaminsyre og asparaginsyre) ladning ved fysiologisk pH. Dette gjør at proteiner kan ha en positiv eller negativ nettoladning rundt fysiologisk pH. De kan derved bevege seg i et elektrisk felt. Hvor fort de beveger seg er avhengig av feltstyrken, nettoladningen, størrelsen og fasongen på proteinet.

**12b.**

Et proteins isoelektriske punkt er definert som den pH hvor proteinets nettoladning er lik null.

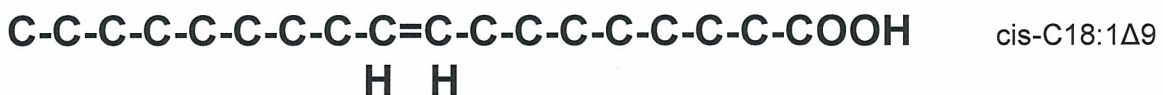
**Oppgave E (13 vekttall)**

**13.**

Svarene:

- i. d,
- ii. b og i,
- iii. c og g

**14a.**



**14b.**

Trans-C18:1 $\Delta$ 9 har høyest smeltepunkt. Dette skyldes at karbonkjeden blir bøyet i en vinkel ved cis-dobbeltbindingen, noe som medfører at det blir vanskelig å stable fettsyremolekylene tett sammen i en stabil krystallstruktur. Krystaldannelse er bare mulig ved temperaturer langt under kroppstemperaturen, og fettsyren er flytende ved 37°C.

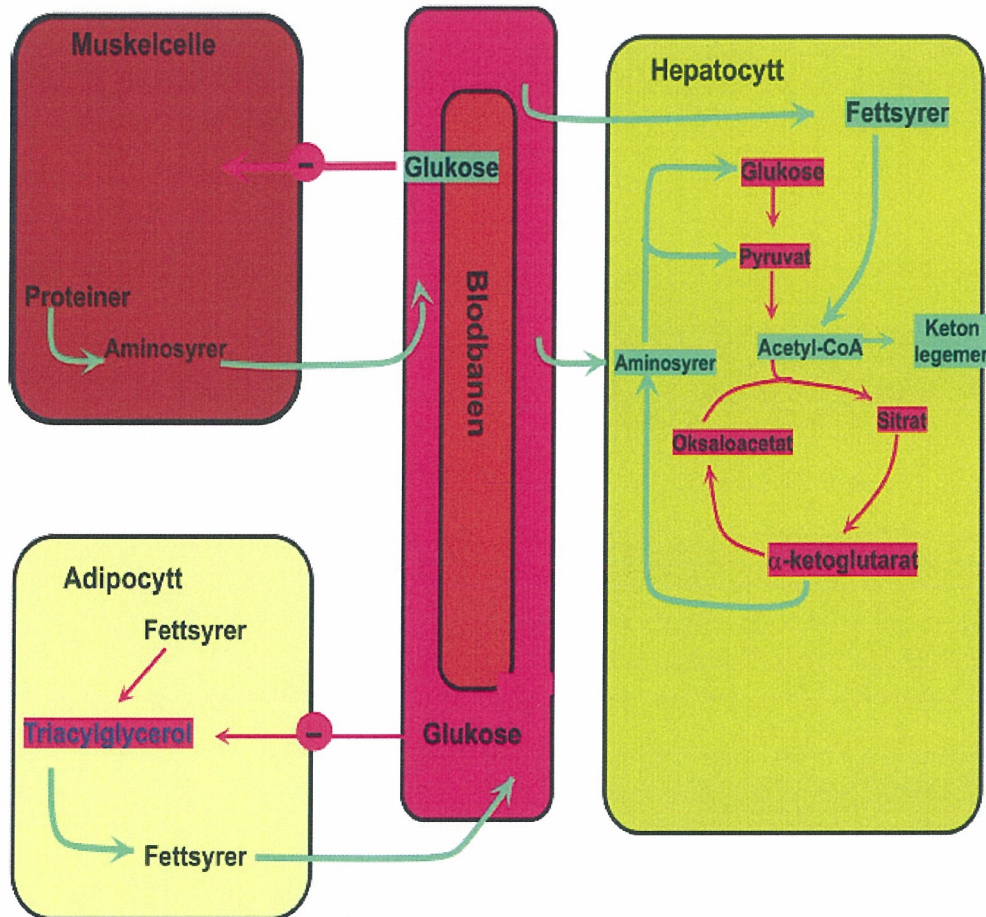
Trans-C18:1 $\Delta$ 9 har ingen tilsvarende bøyning ved dobbeltbindingen, men har en tilnærmet lineær molekylær 3D struktur (som for mettede fettsyrer). Molekylene kan nå stables tett sammen. Det blir hydrofobe bindinger mellom molekylene og dermed krystaller som først smelter ved en temperatur langt over kroppstemperaturen (ca 80°C).

**14c.**

Enzymatiske reaksjoner er 100% stereospesifikke, og vil derfor bare gi i en isomer som produkt. Desaturaser danner derfor bare cis-dobbeltbindinger i fettsyrer. Valget av cis-isomeren er fordelaktig med tanke på at lipider skal være flytende ved 37°.

(Under  $\beta$ -oksidasjon dannes en trans-dobbelbinding, men denne forsvinner under påfølgende reaksjoner i  $\beta$ -oksidasjonen.)

15.



Aktiviteter stimulert av glukagon: Proteolyse i skjelettmuskel, aminosyre opptak i lever.

Stimulert av kortisol: Nysyntese av pyruvat karboksylase og fosfoenolpyruvat karboksykinase

Aktivert av glukagon: Glukose-2,6-bisfosfatase (via cAMP-avhengig proteinkinase).

16a.

Ornitin transkarbamoylase er et nøkkelenzym i ureasyklus. Manglende ornitin transkarbamoylase aktivitet gjør at ureasyntesen ikke fungerer, og  $\text{NH}_3$  nivået i blod må da nødvendigvis øke.

16b.

**Metabolsk bruk av aminotransferasereaksjonen kombinert med glutamatdehydrogenasereaksjonen**



**Resultat:**

**Oksidativ deaminering av aminosyrer.**

**Frigjort  $\text{NH}_4^+$  brukes i ureasyntesen.**

**Aminosyrens karbonskjelett**

**kan forbrennes eller brukes i glukoenogenesen.**

**Dette foregår i mitokondriematriks.**

Plasseringen i mitokondriematriks er fordelaktig fordi det er her den sterkt ATP-krevende karbamoylfosfat syntetasereaksjonen foregår. Denne omdanner  $\text{NH}_3$  til karbamoylfosfat som så utelukkende brukes til syntese av urea.

**Oppgave F (6 vekttall)**

17.

Basalmembran (BM) er en overgangssone mellom organer/strukturer og omgivende bindevev. Består av kollagen IV, laminin, entactin og proteoglykaner i et nettverk. Hovedfunksjoner er feste til matriks og funksjon som celle og molekylfilter. BM strukturerer omgivende vev.

18.

Proteoglykaner (PG) består av glykosaminoglykaner (GAG) kovalent bundet til et kjerneprotein. GAG er polysakkarider bestående av repeterte disakkarider. Sukkere med negative ladninger gjør at GAG er sterkt hydrofile og sveller sterkt. Funksjoner av PG er å motstå kompresjon, være et molekylært filter, ha en smørefunksjon eller være et reservoar for signalmolekyler. Noen PG er membranbundet og kan ha en reseptorfunksjon

**Oppgave G (9 vekttall)**

19.

Primærstruktur: rekkefølgen av aminosyrer koplet sammen ved peptidbindinger (kovalente).

Sekundærstruktur: Regulære arrangementer av polypeptidkjeden innen molekylet.

- $\alpha$ -heliks: Spiralstruktur. 3.6 ÅS/tørn. Stabilisert av H-bindinger.
- $\beta$ -foldestruktur: Bølgeblikk-liknende struktur der paralelle kjeder stabiliseres av H-bindinger mellom kjedene.

**Tertiærstruktur:** Den 3-dimensjonale struktur av proteinet. Kan inneholde såkalte domener, dvs. fundamentale underavdelinger av molekylet med motiver, som kan foldes uavhengig av resten av molekylet.

**Kvaternærstruktur:** To eller flere polypeptidkjeder koplet sammen (kan være dimer, trimer eller tetramer og like (homo-) eller ulike (hetero-) subenheter). For eksempel: Hemoglobin med sine 4 polypeptidkjeder er en heterotetramer.

**Bindingstyper:**

**Peptidbinding** mellom aminosyrene som nevnt ovenfor.

**H-binding:** Et proton danner en bro mellom to elektronnegative atomer, som N og O i  $\alpha$ -heliksen.

**Ionbinding:** Negativt ladet gruppe ( $\text{COO}^-$ , Glu, Asp) trekkes til positivt ladet gruppe ( $\text{NH}_3^+$ , eks. Lys).

**Hydrofob (apolar) binding:** Hydrofobe sidekjeders tendens til å tiltrekke hverandre (eks, Ala, Val).

**Disulfidbinding:**  $2 \text{CysSH} \rightarrow \text{Cys-S-S-Cys}$ .

Van der Waalske krefter: Svake induktive bindinger som oppstår ved at elektronskyer polariserer hverandre.

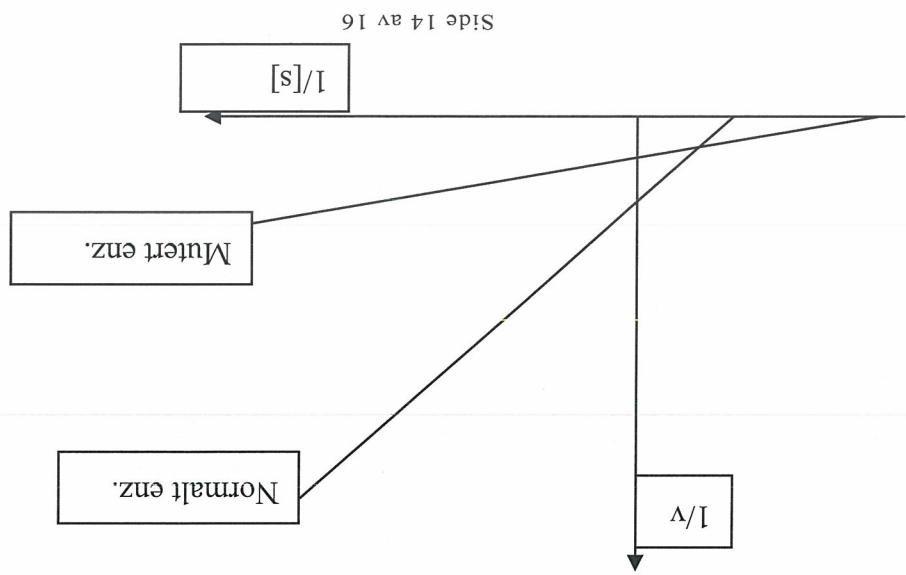
## 20.

Det forventes at studenten kan diskutere at glutamat har sur sidekjede som er negativt ladet ved fysiologisk pH, mens lysin har basisk sidekjede som er positivt ladet ved fysiologisk pH. Å bytte ut en negativ med en positiv ladning vil generelt kunne ha effekt på proteiners egen tertiær- og evt. kvaternærstruktur, samt påvirke de interaksjoner som proteinet har med andre cellulære komponenter via ladningsforskjeller og/eller saltbroer. I tillegg vil noen kandidater kanskje kommentere at siden slutteffekten er endring i enzymaktiviteten er det sannsynlig at posisjon 17 sitter i eller nær enzymets aktive sete. Dette vil bli vurdert som et pluss i besvarelsen.

## 21.

Lavere  $K_m$  gir høyere tallverdi for  $1/K_m$ ; Skjæringspunktet med x-aksen =  $-1/K_m$ , dvs skjæring lenger fra origo på x-aksen.

Høyere  $V_{max}$  gir lavere  $1/V_{max}$ ; Skjæringspunktet med y-aksen =  $1/V_{max}$ , dvs. skjæring nærmere origo på y-aksen.



## Oppgave H (6 vekttall)

22.

$\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  og  $\text{Cl}^-$  inn i cellen,  $\text{K}^+$  ut.

23.

Grafen til venstre viser simpel diffusjon. Fluks av stoff X øker lineært med konsentrasjon av X. Ved transport med bærerprotein vil fluks av stoff X øke tilnærmet lineært med konsentrasjon av X opp til et viss punkt. Deretter vil transporten gradvis mettes, og til slutt er transportmaksimum for proteinet nådd og fluks vil ikke øke selv om konsentrasjonen av X går opp. Ved dette punkt er alle bærerproteinene opptatt med X.

## Oppgave I (9 vekttall)

24.

Presynaptisk og postsynaptiske membraner må være atskilt ved hjelp av en tydelig spalte, 40-50 nanometer tykk, der det på den presynaptiske side skal kunne sees en samling med synaptiske vesikler (elektrongjennomsiktige, diameter ca 50 nm) til dels innelagret i en elektrontett matriks rett under synapsespalten, "den aktive sonen". På den postsynaptiske side skal det sees en membranfortykkelse (post-synaptic density, PSD).

25.

Kort - Cadherin-baserte desmosom-lignende strukturer, intracellulært bundet til cateniner og actin cytoskjelett, samt til PSD-proteiner.

26.

ACh må klippes i acetat og kolin, dette oppnåes via acetylkolinesterase-enzymet i synapsespalten. 2. Kolin må tilbakeføres inn i terminalen, oppnåes via natrium-avhengig kolintransportør i presynaptisk membran (symportmekanisme). 3. ACh må syntetiseres inne i terminalen, oppnåes via enzymatisk sammenkopling av acetyl CoA (fra metabolisme) og kolin, enzym: kolinacetyltransferase (ChAT). 4. ACh må lagres i synaptiske vesikler, oppnåes via to trinn: surgjøring av vesiklene v.h.a en protonpumpe (V-ATPase), den vesikulære ACh-transportøren binder så protoner inne i vesiklen og ACh på utsiden, og en antiportmekanisme kan sørge for at ACh kommer inn vesiklene mens protonene blir overført til cytoplasma. 5. Vesikkelen må tilslutt bindes til membranen i aktiv sone (docking) og forberedes til eksocytose (priming) via interaksjoner SNARE-kompleks og proteiner.

## Oppgave J (12 vekttall)

27

Transmembranregioner er oftest 18-26 aminosyrer lange, med et høyt innhold av aminosyrer med hydrofobe sidekjeder (Disse danner oftest alfa-helixer eller beta-barrels, men det kreves ikke besvart her). Innsetting av transmembranproteiner i ER-membranen kan skje på litt ulike måter. Type I TM-proteiner har et ER-sorteringssignal (start-signal) som binder til SRP (signal recognition particle) og fører til at proteines tres gjennom en translokasjonskanal i ER-membranen. Etter hvert kommer selve TM-regionen inn i kanalen. På grunn av sin hydrofobe natur fester den seg i kanalen og translokasjonen stopper (stopp-signal). Deretter skyves TM-

proteinet sideveis ut av kanalen, og har funnet sin plass i membranen. (I type II TM-proteiner er ER-sorteringssignalet (start-signal) ikke i N-terminal ende av proteinet, men utgjør i stedet selve TM-regionen; stopper opp i kanalen og skyves sideveis ut i membranen. Type II TM-proteiner ender opp med N-terminal ende i cytoplasma, i motsetning til type I TM-proteiner.) Multipasserings TM-proteiner har mange start- og stopp-signaler etter hverandre i primærsekvensen. Etter at første stopp-signal har festet seg og blitt skjøvet sideveis ut i membranen starter det hele igjen med et påfølgende start-signal som binder SRP, ribosomet fester seg igjen på ER-overflaten over en ny translokasjonskanal, og proteinet tres påny gjennom kanalen til start-signalet fester seg og skyves ut sideveis, deretter fortsetter transporten til et nytt stopp-signal binder seg og skyves ut i membranen. Denne prosessen gjentas deretter dersom det finnes flere start-signaler i proteinets primærsekvens.

28

N-koblet glykosylering er en prosess der grupper av monosakkarider bindes kovalent til asparagin-sidekjeder i et protein. Selve konjugeringen av et polysakkarid til asparagin skjer raskt etter at proteinet kommer inn i ER-lumen. Polysakkaridet sitter opprinnelig bundet til et membranforankret lipid, og overføres til asparagin-sidekjeden ved hjelp av et enzym. Sakkaridgruppen blir deretter modifisert på ulike måter i ER og i Golgi-apparatet av en gruppe enzymer som samlet kalles glykosyltransferaser. (Kreves ikke besvart: for at N-koblet glykosylering skal kunne skje må sekvensen N-X-S eller N-X-T foreligge; X kan være hvilken som helst aminosyre unntatt prolin.)

29

Bildet viser enlaget, flerradet sylinderepitel (også kalt pseudolagdelt sylinderepitel). Membranspesialiseringen vist med pil er cilier (langt større enn mikrovilli).

30

A) Mikrovilli. Plasmamembranen er skjøvet ut i tynne "fingre" av parallelle bunter av aktinfilamenter. B) Okkludenskontakter (tight junctions; zonula occludens), dannes ved binding av adhesjonsproteiner (okkludiner) fra to naboceller. Okkludinene mangler forankring i cytoskjelettet, funksjonen er å tette mellomrommet mellom cellene i et sammenhengende "belte" rundt cellen. C) Adherenskontakter (zonula adherens). Cadheriner fra to naboceller binder hverandre; er forankret i et spesielt flettverk av aktinfilamenter i apikal ende av cellen (terminalfletning; terminal web). Ligger ofte som et belte tett oppunder zonula occludens og bidrar med strekkstyrke for å hindre at okkludenskontaktene rives fra hverandre. D) Desmosom (macula adherens); cadheriner forankret i mekanisk sterke intermediære filamenter danner flekkvise kontakter mellom cellene, og bidrar til å hindre at cellene dras fra hverandre.