



# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

### Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Høst 2013

Onsdag 19. februar 2014 kl. 09:00-15:00.

**Oppgavesettet består av 5 sider inkludert 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 (17 vekttall)**

*Mange proto-onkogener og tumorsuppressorgener er mutert i kreftvev.*

1. Angi og begrunn hva slags typer mutasjoner som gjerne sees i genene som koder for henholdsvis cyclin D, BAX, pRB og RAS, og forklar hvordan disse påvirker de respektive genproduktene.
2. Nevn minst tre fysiologiske prosesser der apoptose inngår.
3. Gjør rede for to ulike mekanismer for å indusere apoptose i en celle.
4.
  - a. Gjør rede for hvordan et hormon, for eksempel glukagon, ved binding til sin reseptor fører til dannelse av cAMP. Bruk gjerne en tegning.
  - b. Hvordan kan økt nivå av cAMP føre til forskjellige biologiske responser i ulike celletyper?
  - c. Hva er grunnen til at hormonsignalet forsterkes (amplifiseres)?
  - d. Angi ulike mekanismer for hvordan denne hormonsignalveien blir slått av?
5. Koleratoksin og kikhostetoksin (pertussistoksin) påvirker aktiviteten til  $\alpha$ -subenheten i to ulike heteromere G-proteiner. På hvilken måte modifierer disse toksinene  $\alpha$ -subenhetene, og hva blir resultatet med hensyn til nivået av cAMP?

#### **Oppgave B (8 vekttall)**

*Både det perifere og det sentrale nervesystemet benytter kjemiske synapser for å overføre signaler mellom celler. I de motoriske endeplatene fremkaller denne overføringen et stort postsynaptisk synapsepotensial (endeplatepotensialet, EPP), mens det i sentralnervesystemets vanlige synapser bare oppstår små postsynaptiske synapsepotensialer.*

6. Beskriv strukturelle forskjeller mellom den motoriske endeplaten og sentralnervøse synapser som fremkaller disse forskjellene.

*Kontraksjon av skjelettmuskelceller krever at aksjonspotensialer i muskelcellenes plasmamembran fører til frisetting av  $Ca^{2+}$ -ioner fra sarkoplasmatiske retikulum (SR).*

7. Beskriv mekanismen som medvirker til at plasmamembranens aksjonspotensialer fører til frisetting av  $Ca^{2+}$ -ioner fra muskelcellens SR.

### **Oppgave C (19 vekttall)**

8. Hvilke kjemiske bindinger kan være implisert når et substrat bindes til et enzyms aktive sete?
9. *Angi om hvert av de påfølgende utsagn er korrekt eller ikke, og begrunn svaret ditt.*  
Årsaken til at en enzymkatalysert reaksjon er irreversibel er at:
- $\Delta G$ -verdien for reaksjonen har en høy, positiv, verdi.
  - Enzymet blir allosterisk regulert.
  - Likevektskonstanten ( $K_{eq}$ ) for reaksjonen er ca. 1.
  - Produktet fjernes effektivt ved hjelp av en annen enzymkatalysert reaksjon.
10. *Flyten gjennom glykolysen er presist regulert. Angi om hvert av de påfølgende utsagn er korrekt eller ikke, og begrunn svaret ditt.*
- Omdannelse av glukose til laktat gir opphav til to molekyler ATP og to molekyler NADH.
  - Tre av glykolysens reaksjoner har store negative  $\Delta G$ -verdier og regulerer flyten gjennom glykolysen.
  - Heksokinase og glukokinase katalyserer den samme reaksjonen, men har forskjellige metabolske roller.
  - ATP er både substrat og allosterisk hemmer for fosfofruktokinase I.
  - I en levercelle stimuleres pyruvat kinase når konsentrasjonen av glukagon i blodet øker.
11. *Individer som har et defekt allel for glukose-6-fosfat dehydrogenase har oftest bare merkbar defekt i erytrocyttene. De vil være plaget av tap av hemoglobin i urin og medfølgende anemi. Leverfunksjoner hos disse individene er oftest ikke affisert.*  
*Angi om hvert av de påfølgende utsagn gir en korrekt forklaring på denne vevsforskjellen, og begrunn svaret ditt.*
- Erytrocytter har ikke mitokondrier og er derfor helt avhengige av pentosefosfatshunten for å danne ATP.
  - I leveren kan overskudd av glukose-6-fosfat benyttes til syntese av glykogen. Denne mulighet foreligger ikke i erytrocytter; her akkumulerer glukose-6-fosfat og skader cellene.



- c. Den høye glukose-6-fosfataseaktiviteten i erytrocyttene gir en dramatisk reduksjon i konsentrasjonen av glukose-6-fosfat som gir cellulære skader.
- d. Erytrocytter er avhengige av pentosefosfatshunten for å danne NADPH. Med sin brede metabolske aktivitet har leverceller alternative kilder til NADPH. Nedsatt glukose-6-fosfat dehydrogenase aktivitet er derfor kritisk bare i erytrocyttene.

12. *Etanol omsettes raskt i organismen.*

- a. Beskriv og forklar hvordan etanol omsettes. Detaljer vedrørende impliserte enzymer behøver ikke tas med, men eventuelle nødvendige koenzymer skal angis. Sitronsyresyklus skal ikke beskrives.

*Et voksent individ har ikke spist i løpet av de siste 12 timene, men har nylig drukket betydelige mengder etanol. Angi om hvert av de påfølgende utsagn er korrekt eller ikke og begrunn svaret ditt.*

- b. I denne metabolske tilstanden kan vedkommende utvikle livstruende hypoglykemi.
- c. I lever og nyrebark foregår glukoneogenese og ketogenese alltid samtidig.
- d. Skal ketonlegemer forbrukes må sitronsyresyklus fungere.

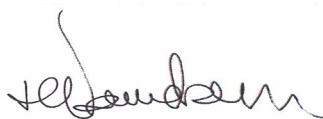
**Oppgave D (28 vekttall)**

- 13. Hva er et Okazaki-fragment?
  - 14. Gjør rede for funksjonen til revers transkriptase.
  - 15. Hvordan kan post-translasjonelle modifikasjoner av histoner påvirke transkripsjonen av gener?
  - 16. Forklar virkningsmekanismen for tetrasyklin på prokaryote celler.
  - 17. Beskriv reaksjonen som katalyseres av ribonukleotidreduktasen.
  - 18. Gjør rede for hovedprinsippene for Sangers dideoksymetode for DNA-sekvensering.
  - 19. Beskriv hvordan segmentduplikasjoner kan være involvert i ikke-allelisk overkrysning og dermed gi opphav til delesjoner og duplikasjoner.
- Karyotypen 45, XY, rob(13;21)(q10;q10) påvises hos en frisk person.*
- 20. a. Forklar kort hva som skjer ved paring i meiosen mellom de kromosomene som er involvert i translokasjonen. Tegn gjerne en figur.
  - b. Forklar kort hvilke gameter som kan bli dannet og hvilke konsekvenser en befruktning med de ulike gametene vil ha for det kommende barnet.
- 21. Hva er forskjellen på genetisk og fysisk avstand på kromosomet?

### Oppgave E (28 vekttall)

22. *Cellens yttermembran refereres ofte til som «plasmamembranen».*
- Gjør kort rede for membranens oppbygging.
  - Hva menes med lateral diffusjon av molekylene i membranen? Gi eksempler på funksjonell betydning av slik diffusjon.
  - Angi og forklar hvordan diffusjonen påvirkes av 1) lange mettede fettsyrer, 2) korte mettede fettsyrer og 3) umettede fettsyrer.
23. Forklar hvorfor cellemembraner utgjør en diffusjonsbarriere for enkelte typer molekyler, men ikke for andre.
24. Forklar hvordan cellen under normale forhold unngår osmotisk svelling og angi hvilke forhold som kan påvirke cellens volum.
25. *Det er viktig at ny-syntetiserte proteiner sendes til riktig bestemmelsessted.* Gjør kort rede for mekanismene for forsendelse av proteiner til følgende fire adresser: 1) ut av cellen, 2) til mitokondriematriks, 3) til lysosomet og 4) til kjernen.
26. a. Beskriv oppbyggingen av mikrotubuli.  
b. Forklar kort mekanismene for hvordan dynamiske mikrotubuli forlenges og forkortes og hvordan de kan stabiliseres.  
c. Gjør kort rede for mekanismene for transport langs mikrotubuli.
27. *Det vedlagte lysmikroskopiske bildet (vedlegg 1) viser et snitt fra ryggmargen (medulla spinalis) med 40x objektiv. Snittet er farget med thionin, et fargestoff som bindes til negativt ladede makromolekyler på samme måte som hematoksylin.*
- Hvilke strukturer peker pilene A, B, C og D på?
  - Gjøre rede for hvilke makromolekyler i cellen som normalt farges godt med et slikt fargestoff og forklar på basis av dette fargingen av strukturene A til D.
28. Angi ulike klasser av adhesjonsmolekyler og deres funksjoner.
29. Beskriv struktur og funksjoner til ulike spesialiserte cellekontakter.
30. *Utviklingsdefekter er hyppigere enn mange tror.*
- Hva betyr begrepet teratogenese?
  - Under hvilket tidsrom i fosterutviklingen oppstår de fleste misdannelser? Forklar hvorfor.

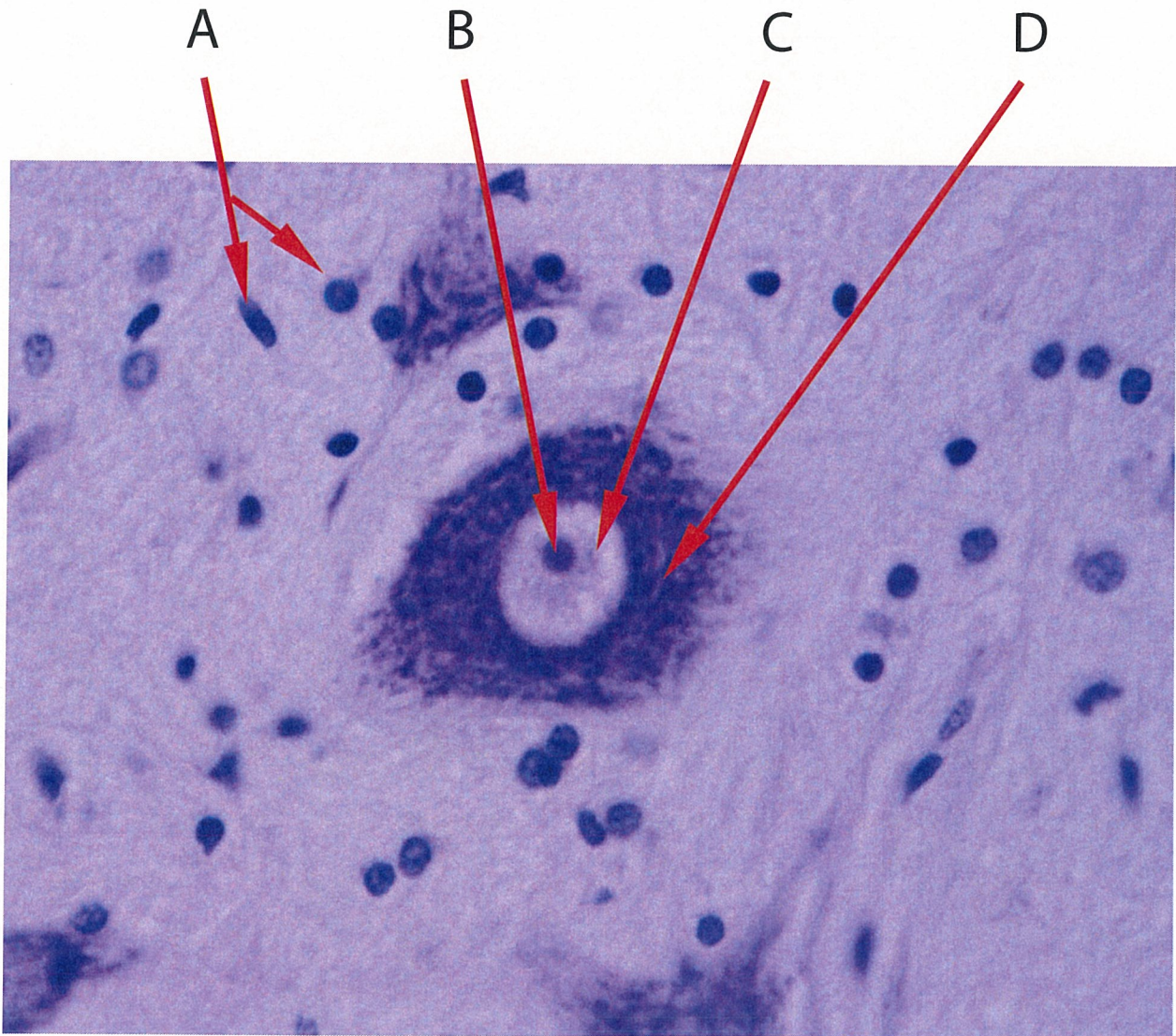
Det medisinske fakultet, Oslo, 10. februar 2014



Signatur leder av eksamenskommissjon



Vedlegg 1 - Kontinuasjonseksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2





# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM<sup>2</sup> – Høst 2013

Onsdag 19. februar 2014 kl. 09:00-15:00.

Sensorveiledningen består av 18 sider inkludert 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 (17 vekttall)

*Mange proto-onkogener og tumorsuppressorgener er mutert i kreftvev. ‘*

1. Angi og begrunn hva slags typer av mutasjoner som gjerne sees i genene som koder for henholdsvis cyclin D, BAX, pRB og RAS, og forklar hvordan disse påvirker de respektive genproduktene.

**Svar: Cyclin D og Ras er proto-onkogener, mens Bax og pRB er tumorsuppressorgener. Proto-onkogener kan bidra til kreft ved mutasjoner som øker nivå eller aktivitet på genproduktet, mens tumorsuppressorgener kan bidra til kreft ved mutasjoner som reduserer nivå eller aktivitet til genproduktet. Mutasjoner og konsekvensene av mutasjonene for de respektive genene er som følger: Vanlige mutasjoner i cyclin D-genet er translokasjoner og amplifikasjoner. Dette fører til økt nivå av cyclin D, som i sin tur aktiverer CDK4/6 som igjen fosforylerer pRB. Dermed passerer R-punktet i G1 uten vekstfaktorer. Mutasjoner i Ras-genet er vanligvis punktmutasjoner. Dette fører til at Ras ikke interagerer med GAP (GTPase aktiverende protein), noe som i sin tur gjør at Ras hele tiden aktiverer MAPK. Resultatet er igjen vekstfaktor-uavhengig aktivering av celsyklusmaskineriet og passering av R-punktet i G1. Mutasjoner i pRB er vanligvis delesjoner. Dette fører til at E2F hele tiden er fri til å transkribere S-fasegener og dermed passere R-punktet i G1. Mutasjoner i bax er vanligvis delesjoner som fører til lave nivåer av bax-protein. Bax vil dermed ikke kunne danne porer i ytre mitokondriemembran, vil ikke kunne frigjøre cytokrom c, og vil dermed heller ikke aktivere caspaser eller indusere apoptose. Resultatet er at en celle med for eksempel DNA-skade ikke vil kunne undergå apoptose.**

2. Nevn minst tre fysiologiske prosesser der apoptose inngår.

**Svar: Fysiologiske prosesser der apoptose inngår: Fjerning av overtallige nerveceller under fosterutviklingen, fjerning av**



vevsforbindelser mellom fingre/tær under fosterutviklingen, cellens død ved normal celle-aldring, fjerning av autoreaktive immunceller under dannelse av immunsystemet, celledød pga manglende overlevelsesfaktorer (ofte mangel på vekstfaktorer), død induisert av visse cytokiner (f.eks TNF), cytoksiske T-celler som dreper måcellen.

3. Gjør rede for to ulike mekanismer for å indusere apoptose i en celle.

**Svar: To ulike mekanismer for å indusere apoptose: Dødsreseptor-mediert og mitokondrie-mediert. Dødsreseptor-mediert død skjer ved at dødsligander som Fas-ligand og TNF bindes til trimere dødsreseptorer. Dette fører til interaksjon mellom dødsdomener i reseptoren og et adaptor-protein. Aktivering av adaptor-proteinet fører til interaksjon med caspase 8 (navn ikke nødvendig) som dermed blir aktivert. Caspase-kaskade aktiveres og substrater (proteiner som ICAD, gelsolin, PARP) degraderes. Cellen går dermed i apoptose. Ved mitokondrie-mediert apoptose vil et apoptose-signal (DNA-skade, høye  $Ca^{2+}$ -nivåer, ROS el.l) før til at Bax som ligger i ytre mitokondriemembran danner porer. Cytokrom c lekker ut og aktiverer caspase 9 (navn ikke påkrevd) i nærvær av ATP og APAf-1. Caspase-kaskade aktiveres, og cellen dør ved at proteiner degraderes (se over).**

4. a. Gjør rede for hvordan et hormon, for eksempel glukagon, ved binding til sin reseptor fører til dannelse av cAMP. Bruk gjerne en tegning.

**Svar: Glukagon bindes til og aktiverer en G-protein koblet reseptor. Ved binding av ligand vil et heteromert G-protein bindes til reseptoren, noe som i sin tur fører til at  $\alpha$ -subenheten i det heteromere G-proteinet bytter ut GDP med GTP.  $\alpha$ -subenheten vil spaltes fra  $\beta\gamma$ -enheten og diffundere lateralt i membranen for deretter å aktivere adenylat syklase som vil produsere cAMP fra ATP.**

- b. Hvordan kan øket nivå av cAMP føre til forskjellige biologiske responser i ulike celletyper?

**Svar: c-AMP bindes til den regulatoriske subenheten til PKA og frigjør derved den katalytiske subenheten som kan fosforylere mange forskjellig typer substrater avhengig av celletypen og substratenes tilgjengelighet. Dette kan gi mange forskjellige responser avhengig av celletypen. I de tilfellene hvor PKA fosforylerer transkripsjonsfaktorer, dvs. fører til transkripsjonell kontroll, er responshastigheten lavere enn når PKA fosforylerer andre cellulære proteiner, for eksempel enzymer.**

- c. Gjør rede for de molekylære mekanismene som fører til forsterkning (amplifisering) av hormonsignalet?

**Svar: Ved binding av glukagon til reseptor blir en signalkaskade generert. Et reseptormolekyl kan aktivere flere heteromere G-proteinmolekyler. Når adenylat cyklase er aktivert kan hvert enzyemmolekyl gi mange molekyler cAMP. Hver aktivert katalytisk subenhet kan fosforylere mange substratmolekyler. Enkelte av substraten kan være enzymer som blir aktivert ved fosforylering. Hvert aktivert enzyemmolekyl kan modifisere mange substratmolekyler osv.**

- d. Angi ulike mekanismer for hvordan denne hormonsignalveien blir slått av?

**Svar: Signalet blir slått av ved at:**

- I) GTP blir hydrolysert til GDP via  $\alpha$ -subenhetens endogene GTPase aktivitet.**
- II) Fosfodiesterase spalter cAMP til AMP**
- III) Fosfataser fjerner de fosfatgruppene PKA har satt på**
- IV) Reseptoren blir etter en stund fosforylert på et intracellulært domene. Dette fører til at et protein, arrestin, bindes til dette domenet og forhindrer at nye heteromere G-proteiner kan bindes og aktiveres. Arrestin kan også føre til at reseptoren blir internalisert og degradert.**

5. Både koleratoksin og kikhostetoksin (pertussistoksin) påvirker aktiviteten til  $\alpha$ -subenheten i to ulike heteromere G-proteiner. På hvilken måte modifiserer disse toksinene  $\alpha$ -subenhetene, og hva blir resultatet med hensyn til nivået av cAMP?

**Svar: Koleratoksin ADP-ribosylerer en  $G\alpha_s$  subenhet og blokkerer denne i en aktiv form. Adenylatsyklase blir konstitutiv aktiv, og vi får for mye cAMP som resultat. Kikhostetoksin (pertussistoksin) ADP ribosylerer en  $G\alpha_i$  subenhet og blokkerer denne i en inaktiv form. Denne inhibitoriske subenheten får ikke virket på adenylat syklase, og vi får også her for mye cAMP som resultat.**

### **Oppgave B (8 vekttall)**

*Både det perifere og det sentrale nervesystemet benytter kjemiske synapser for å overføre signaler mellom celler. I de motoriske endeplatene fremkaller denne overføringen et stort postsynaptisk synapsepotensial (endeplatepotensialet, EPP), mens det i sentralnervesystemets vanlige synapser bare oppstår små postsynaptiske synapsepotensialer.*

6. Beskriv hvordan strukturelle forskjeller mellom den motoriske endeplaten og synapser i sentralnervesystemet medvirker til at synaptisk transmisjon fremkaller postsynaptiske aksjonspotensialer som har vesentlige forskjeller hva angår responseffektivitet.

**Svar: Den nevromuskulære synapsen er en kjempesynapse som øker sin effektivitet ved at et innkommende akson splittes i flere hundre**



presynaptiske terminaler, alle med hver sine vesikler, spenningsregulerte  $\text{Ca}^{2+}$ -kanaler, SNARE-komplekser samt  $\text{Ca}^{2+}$ -reseptorproteiner (synaptotagmin). Dette fører til at de alle kan gjennomføre transmitterfrisettning når et enkelt aksjonspotensial fra den innkommende nervefibren blir spredd utover i endeplaten. Postsynaptiske muskelreseptorer blir da alle depolarisert samtidig, og det resulterende summerte synapsepotensialet overstiger alltid muskelcellens terskelverdi med god margin. I sentralnervøse hjernesynapser vil derimot de små, enkeltstående nerveterminalene (eller boutonene) bare ha hver sin egen presynaptiske aktive sone. De vil derfor ikke frisetne mer enn en (eller et par) vesikler ved stimulering, de postsynaptiske potensialene blir tilsvarende små. Terskelverdien i mottagercellen blir vanligvis ikke nådd uten at mange synapser summerer flere synapsepotensialer under ledningen frem til området der evt. nye aksjonspotensialer skal utløses.

*Kontraksjon av skjelettmuskelceller krever at aksjonspotensialer i muskelcellenes yttermembran fører til frisetning av  $\text{Ca}^{2+}$ -ioner fra sarkoplasmatiske retikulum (SR).*

7. Beskriv mekanismen som medvirker til at overflatemembranens aksjonspotensialer fører til frisetning av  $\text{Ca}^{2+}$ -ioner fra muskelcellens SR.

**Svar: Svar: Muskelcellers overflatemembran sender T-rør inn i muskelcellenes indre, aksjonspotensialer ledes via disse rørene inn i cytoplasma, der de depolariserer T-rørenes membran. Dette aktiverer lokale, spenningsregulerte  $\text{Ca}^{2+}$ -kanaler i T-rørenes membran og tillater en kortvarig innstrømming av  $\text{Ca}^{2+}$ -ioner fra T-rørenes lumen inn i cellenes cytoplasma. Sarkoplasmatiske retikulum-membranen (som ligger i cytoplasma ved siden av T-rørene) inneholder  $\text{Ca}^{2+}$ -regulerte  $\text{Ca}^{2+}$ -kanaler. Disse binder den  $\text{Ca}^{2+}$  som kommer fra de spenningsregulerte kanalene, SR-kanalen åpner og store mengder  $\text{Ca}^{2+}$  ioner kan nå strømme fra SR og ut i cytoplasma for der å starte kontraksjonsmekanismen.**

#### Oppgave C (21 vekttall)

8. Hvilke kjemiske bindinger kan være implisert når et substrat bindes til et enzyms aktive sete?

**Svar: Ionebindinger, hydrofobe bindinger, hydrogenbindinger, Van der Waalske krefter og noen ganger også kovalente bindinger.**

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

Årsaken til at en enzymkatalysert reaksjon er irreversibel er at:

- a.  $\Delta G$  verdien for reaksjonen har en høy, positiv, verdi.

**Svar: Ikke korrekt; En positiv  $\Delta G$  betyr at reaksjonen ikke vil gå videre spontant.**

- b. Enzymet blir allosterisk regulert.

**Svar: Ikke korrekt; Allosterisk regulering kan endre hastigheten, men ikke lage en reversibel eller irreversibel reaksjon.**

- c. Likevektskonstanten ( $K_{eq}$ ) for reaksjonen er ca. 1.

**Svar: Ikke korrekt; En konstant på ca. 1 viser at konsentrasjonene av substratet og produktet ved likevekt er like eller tilnærmet like.**

- d. Produktet fjernes effektivt ved hjelp av en annen enzymkatalysert reaksjon.

**Svar: Korrekt; Fjerning av produkt betyr at reaksjonen alltid vil fortsette å etablere likevekt og dette er irreversibelt.**

10. Flyten gjennom glykolysen er presist regulert. Angi om hvert av de påfølgende utsagn er korrekt eller ikke, og begrunn svaret ditt.

- a. Omdannelse av glukose til laktat gir opphav til to molekyler ATP og to molekyler NADH.

**Svar: Pr glukosemolekyl gir glykolysen 2 NADH (ved glyseraldehyd-3-fosfat dehydrogenasereaksjonen), samt totalt 4 ATP (via fosfoglyseratkinasen og pyruvatkinasen). Netto ATP gevinst er 2 ATP fordi det brukes 2 ATP til fosforylering (hekso/glukokinase- og fosfofruktokinase I - reaksjonene). Dersom det bare er svart 2 ATP uten å begrunne dette ansees dette som delvis riktig besvart. NADH  $H^+$  reoksideres når pyruvat reduseres til laktat; derved ingen netto produksjon av NADH  $H^+$ .**

- b. Tre av glykolysens reaksjoner har store negative  $\Delta G$ -verdier og regulerer flyten gjennom glykolysen.

**Svar: Riktig. Dette gjelder hekso/glukokinasen, fosfofruktokinase I og pyruvatkinasen. Disse har alle  $\Delta G^0$  og  $\Delta G$ -verdier som er  $\leq -10$  kJ/mol og er fysiologisk irreversible. De er alle gjenstand for allosterisk regulering. Siden de øvrige glykolytiske reaksjonene er tilnærmet likevektsreaksjoner betraktes disse tre reaksjonene som flytregulerende for glykolysen.**



- c. Heksokinase og glukokinase katalyserer den samme reaksjonen, men har forskjellige metabolske roller.

**Svar: Riktig. Begge enzymene katalyserer dannelsen av glukose-6-fosfat fra glukose og ATP. Mens heksokinase finnes i de fleste vev finnes glukokinase bare i lever (og i Langerhanske øyer). Heksokinase har både mye lavere  $K_m$  for glukose, og lavere  $V_m$ , enn glukokinase, og er mettet ved normal blodglukosekonsentrasjon. Glukokinasen blir aktiv når blodglukose øker etter et måltid, og enzymets kinetiske egenskaper setter det i stand til å fosforylere den økte tilstrømmingen av dietær glukose. Heksokinasen har ikke kapasitet til dette fordi enzymet er mettet allerede ved normal blodglukosekonsentrasjon.**

- d. ATP er både substrat og allosterisk hemmer for fosfofruktokinase I.

**Svar: Riktig. Fosfofruktokinase I katalyserer reaksjonen som omdanner fruktose-6-fosfat til fruktose-1,6-bisfosfat, og bruker ATP som substrat (ved siden av fruktose-6-fosfat). En av enzymets regulatoriske mekanismer er at ATP også er en allosterisk hemmer, dvs ved en høy cellulær [ATP] kan enzymet hemmes. Når [fruktose-2,6-bisfosfat] er høy (som etter et måltid) aktiveres enzymet ved at det allosteriske setets affinitet for ATP blir betydelig mindre slik at ATP blir en mye svakere allosterisk hemmer.**

- e. I en levercelle stimuleres pyruvatkinase når konsentrasjonen av glukagon i blodet øker.

**Svar: Feil. Pyruvatkinasen i lever hemmes av glukagonpåvirkning. Glukagonpåvirkning vil medføre økt nivå av cAMP i levercellene, som aktiverer proteinkinase A. Aktivert proteinkinase A vil fosforylere pyruvatkinase som i fosforylert versjon er inaktivt.**

*11. Individuer som har et defekt allel for glukose-6-fosfat dehydrogenase har oftest bare merkbar defekt i erytrocyttene. De vil være plaget av tap av hemoglobin i urin og medfølgende anemi. Leverfunksjoner hos disse individene er oftest ikke affisert. Angi om hvert av de påfølgende utsagn gir en korrekt forklaring på denne vevsforskjellen, og begrunn svaret ditt.*

- a. Erytrocytter har ikke mitokondrier, og er derfor helt avhengige av pentosefosfatshunten for å danne ATP.

**Svar: Galt. Pentosefosfatshunten kan ikke gi opphav til ATP – den inneholder ingen ATP-generende reaksjoner. Det er riktig at erytrocytter ikke har mitokondrier. Erytrocyttene er derfor avhengig av glykolysen for å dekke cellens behov for ATP.**

- b. I leveren kan overskudd av glukose-6-fosfat benyttes til syntese av glykogen. Denne mulighet foreligger ikke i erythrocytter; her akkumulerer glukose-6-fosfat og skader cellene.

**Svar: Feil. Ulikt lever har erythrocytter ikke glykogensyntese, og akkumulering av glukose-6-fosfat er ingen realistisk mulighet. Dette fordi glukose-6-fosfat også er en potent allosterisk hemmer av heksokinasen – en mekanisme som forebygger at glukose-6-fosfat akkumulerer. Akkumulering av glukose-6-fosfat er ikke ønskelig fordi dette vil binde opp intracellulært fosfat.**

- c. Den høye glukose-6-fosfataseaktiviteten i erythrocyttene gir en dramatisk reduksjon i konsentrasjonen av glukose-6-fosfat i erythrocyttene, noe som gir cellulære skader.

**Svar: Feil. Glukose-6-fosfatase finnes bare i vev som kan drive glukoneogenese, dvs leveren og nyrebarken. Det finnes altså ikke glukose-6-fosfatase i erythrocyttene slik at problemstillingen ikke er relevant. En glukose-6-fosfat mediert reduksjon av glukose-6-fosfat vil i erythrocyttene trolig ha medført nedsatt flyt gjennom glykolysen.**

- d. Erythrocytter her avhengige av pentosefosfatshunten for å frembringe NADPH. Med sin brede metabolske aktivitet har leverceller alternative kilder til NADPH. Nedsatt glukose-6-fosfat dehydrogenase aktivitet er derfor kritisk bare i erythrocyttene.

**Svar: Riktig. For erythrocytter er NADPH essensiell hva angår forsvaret mot peroksidasjonsskader (O<sub>2</sub>-mediert celleskader). I erythrocyttene er pentosefosfatshunten eneste kilde til NADPH, og nedsatt glukose-6-fosfat dehydrogenaseaktivitet vil derfor medvirke til at mengden tilgjengelig NADPH blir for liten. I leveren mangfoldig metabolisme finnes alternative kilder til NADPH, for eks. malic enzyme (NADP<sup>+</sup>-avhengig malat DH) og transhydrogenaser (ikke forventet).**

## 12. Etanol omsettes raskt i organismen.

- a. Beskriv og forklar hvordan etanol omsettes. Detaljer vedrørende impliserte enzymer behøver ikke tas med, men eventuelle nødvendige koenzymmer skal angis. Sitronsyresyklus skal ikke beskrives.

**Svar: Etanol → acetaldehyd → acetat.  
Første reaksjonen katalyseres av alkoholdehydrogenase, den andre av aldehyddehydrogenase. I begge reaksjonen brukes NAD<sup>+</sup> som oksidant, og NADH H<sup>+</sup> dannes.**

**Acetat+ ATP + CoA → Acetyl-CoA + AMP + PPI  
Reaksjonen katalyseres av acetyl-CoA syntetase.  
Acetyl-CoA omsettes i sitronsyresyklus.**



*Et voksent individ har ikke spist i løpet av de siste 12 timene, men har nylig drukket betydelige mengder etanol. Angi om hvert av de påfølgende utsagn er korrekt eller ikke og begrunn svaret ditt.*

- b. I denne metabolske tilstanden kan vedkommende utvikle livstruende hypoglykemi.

**Svar: Riktig.** Det foreligger det en fastende tilstand kombinert med stort inntak av alkohol. Når alkohol oksideres dannes det store mengder NADH  $H^+$  også i cytosolen. For å sørge for at cytosolisk NADH reoksideres anvendes laktat DH og malat DH, med henholdsvis pyruvat og oksaloacetat som substrater. Disse reduseres til laktat og malat, som deretter kan tapes til blodbanen. Pyruvat og oksaloacetat er også sentrale substrater for glukoneogenesen – som derved blir borte. Følgelig blir det mangel på glukoneogene substrater, og – siden dette skjer i en fastende tilstand - derved på glukose. Livstruende hypoglykemi kan bli resultatet.

- c. I lever og nyrebark foregår glukoneogenese og ketogenese alltid samtidig.

**Svar: Riktig.** Glukoneogenese betinger at ketogenesen samtidig er i gang. Når glukoneogenesen er aktiv vil sitronsyresyklus ikke fungere fordi oksaloacetat går ut av mitokondriene som malat og brukes i glukoneogenesen. Samtidig er  $\beta$ -oksidasjonen stimulert slik at det dannes mye acetyl-CoA som ikke kan oksideres i sitronsyresyklus fordi oksaloacetat mangler som mottakermolekyl for acetylgrupper. Følgelig brukes acetyl-CoA i ketogenesen, og omdannes til acetoacetat og  $\beta$ -OH-butyrat. Derfor må ketogenese og glukoneogenese foregå parallelt.

- d. Skal ketonlegemer forbrukes må sitronsyresyklus fungere.

**Svar: Riktig.** Forbruk av ketonlegemer foregår i sitronsyresyklus i vev som ikke har ketogenese, f.eks. skjelettmuskel eller hjertemuskel (og CNS under langvarig sult). I disse vevene foregår det aerob katabolisme, og sitronsyresyklus fungerer som normalt. Her blir  $\beta$ -OH-butyrat først oksidert til acetoacetat. Acetoacetat (også direkte tatt opp fra blodbanen) blir i mottakervevets mitokondrier omdannet til acetoacetyl-CoA (fra succinyl-CoA med en CoA-transferase, thiophorase) og videre omdannet til 2 acetyl-CoA (thiolasen). Acetylgruppen i acetyl-CoA omsettes til  $CO_2$  og  $H_2O$  i sitronsyresyklus.

## Oppgave D (27 vekttall)

13. Hva er et Okazaki-fragment?

**Svar: Okazaki-fragmenter er korte enkelttrådig DNA, som blir dannet på lagging strand under DNA-replikasjonen. Primase lager en kort RNA-tråd som fungerer som primer for DNA-polymerasen og dannelse av Okazaki-fragmenter i en 5'- til 3'-retning.**

14. 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.**

15. Hvordan kan post-translasjonelle modifikasjoner av histoner påvirke transkripsjonen av gener?

**Svar: Den N-terminale enden av histoner kan gjennomgå flere typer post-translasjonelle modifikasjoner, blant annet kan lysiner bli acetylert og metylert. Studentene bør kunne nevne at acetylering av lysiner vil fjerne den positive ladningen til sidekjeden til lysin og dermed gjøre interaksjonen mellom histoner og DNA svakere. Dette gjør at DNA blir løsere pakket og lettere tilgjengelig for transkripsjonsregulering. Det forventes ikke at studentene skal kunne navnene på de involverte enzymene (histon acetyltransferase, histon deacetylase).**

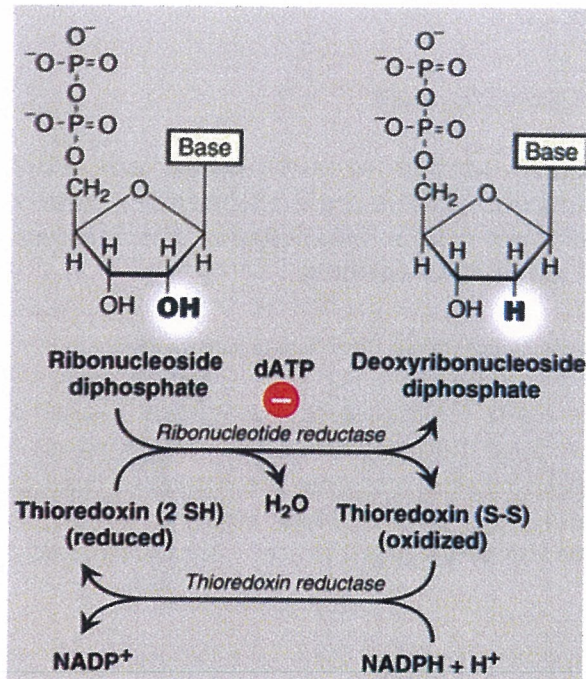
16. Forklar virkningsmekanismen for tetracyclin på prokaryote celler.

**Svar: Tetrasyklin hindrer translasjonen i prokaryote celler ved å binde seg til 30S- subenheten av ribosomet. Dette hindrer aminoacyl-tRNA i å binde seg til A-setet og dermed hindres elongeringen.**

17. Beskriv reaksjonen som katalyseres av ribonukleotidreduktasen.

**Svar: Ribonukleotidreduktase (RR) er et enzym som katalyserer dannelsen av deoksyribonukleotider fra ribonukleotider. RR blir uttrykt under S-fasen av cellyklus. Substratene er ADP, CDP, GDP og UDP. Produktene er dADP, dCDP, dGDP og dUDP, se vedlagt figur. Deretter blir deoksyribonukleotidene dATP, dCTP, dGTP og dTTP syntetisert av andre enzymer, og det er dATP, dCTP, dGTP og dTTP som blir brukt i syntesen av DNA.**





18. Gjør rede for hovedprinsippene for Sangers dideoksymetode for DNA-sekvensering.

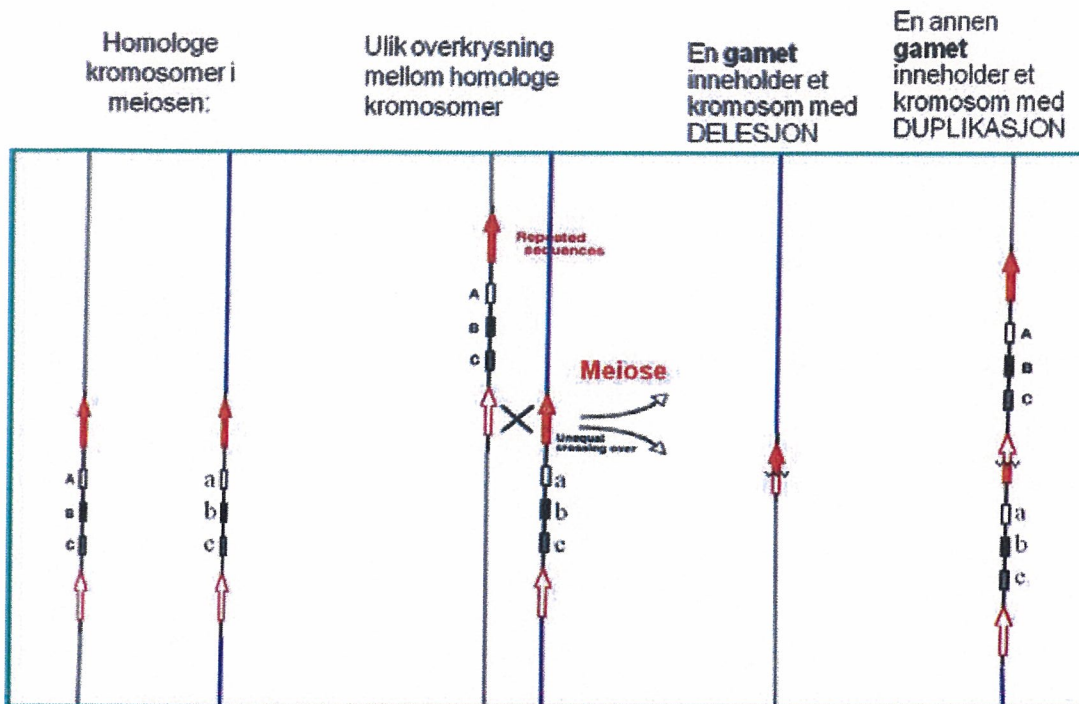
**Svar:** Det forventes at studentene beskriver hovedtrinnene i Sanger dideoximetoden og at de gjør rede for manuell og/eller automatisk DNA-sekvensering:

Trenger enkeltrådig DNA (templat), primer, dNTP, ddNTP, DNA polymerase og buffer. Reaksjonen kan settes opp i 4 rør med henholdsvis ddGTP, ddATP, ddTTP, og ddCTP, eller i ett rør hvis man benytter fire ddNTP merket med 4 ulike fluorescerende forbindelser. Forlengelsen av den nysyntetiserte DNA-tråden stopper når en ddNTP inkorporeres. Produktene fra de 4 reaksjonene separeres og påvises (for eksempel ved gelelektroforese og merkede ddNTP). Ved å lese av signalene kan DNA-sekvensen i den nylagde DNA-tråden bestemmes.

19. Beskriv hvordan segmentduplikasjoner kan være involvert i ikke-allelisk overkrysning og dermed gi opphav til delesjoner og duplikasjoner.

**Svar:** Segmentduplikasjoner defineres som DNA-segmenter på en til flere hundre kilobaser (kb) som finnes i opptil flere dusin kopier på forskjellige steder i det humane genomet, og hvor kopiene er mer enn 90% like i sekvens.

Ikke-allelisk overkrysning kan gi opphav til delesjoner eller duplikasjoner hvis to segmentduplikasjoner, som er lokalisert på forskjellige steder på et kromosom, pares i meiosen og overkrysning mellom de to homologene skjer innenfor segmentduplikasjonen (se figuren nedenfor). Det vil bli dannet én gamet hvor området mellom de to segmentduplikasjonene er duplisert, og én gamet med en delesjon. Overkrysningen er illustrert i figuren hvor segmentduplikasjonene er vist som piler:



Gameten med det deleterte området vil gi opphav til et individ hvor genene A, B og C i figuren finnes i bare en kopi, mens gameten med duplikasjonen gir opphav til et individ som har 3 kopier av disse genene. Hvis en eller flere av disse genene er dosesensitive vil både delesjonen og duplikasjonen kunne resultere i sykdom.

Karyotypen 45, XY, rob(13;21)(q10;q10) påvises hos en frisk person.

20. a. Forklar kort hva som skjer ved parring i meiosen mellom de kromosomene som er involvert i translokasjonen. Tegn gjerne en figur.

**Svar:** Personen er bærer av et robertsonsk translokasjonskromosom mellom kromosom 13 og 21. Bruddpunktet for translokasjonen er i sentromerområdet (q10) i begge kromosomer. Ved homolog paring mellom translokasjonskromosomet og de normale kromosomene i den 1. meiotiske deling, vil det i denne personen dannes en trivalent slik det er vist i figuren:





- b. Forklar kort hvilke gameter som kan bli dannet og hvilke konsekvenser en befruktning med de ulike gametene vil ha for det kommende barnet.

**Svar: Etter 2:1 fordeling av kromosomene vil seks forskjellige gameter kunne bli dannet, slik det er vist i figuren over (I tillegg kan det skje non-disjunction med 3:0 fordeling av kromosomene).**

**Konsekvensen for karyotypen etter befruktning med en normal gamet er også vist i figuren.**

21. Hva er forskjellen på genetisk og fysisk avstand på kromosomet?

**Svar: Fysisk avstand i genomet måles i antall basepar (eller kilobaser, megabaser) i DNA-sekvensen. Genetisk avstand, derimot, bestemmes av rekombinasjonsfrekvensen som angir hyppigheten av rekombinasjon/overkrysning mellom to loci. Siden rekombinasjon skjer hyppigere i noen områder av genomet sammenlignet med andre, er det ikke en direkte sammenheng mellom fysisk avstand og genetisk avstand. Enkelte vil kanskje nevne at hvis det observeres en rekombinasjonsfrekvens på 1 % mellom to markører, sier man at avstanden mellom disse markørene er 1cM (centimorgan). Og videre at genetisk avstand i prinsippet kan beregnes ved å genotype to markører i en familie der fasen til markørene er kjent (hvilket kromosom de to allelene av hver markør befinner seg på er kjent). Deretter telles det opp hvor mange kromosomer i neste generasjon hvor de to markørene 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.**

#### Oppgave E (27 vekttall)

22. Cellens yttermembran refereres ofte til som «plasmamembranen».

- a. Gjør kort rede for membranens oppbygging.

**Svar: Bygget opp av lipider og proteiner. Lipidene er amfipatiske, dvs de har en polar (hydrofil) ende og lengre apolar (hydrofob) hale og danner et dobbeltlag med de polare hodene mot vandig miljø på ut- og innside av membranen, og de apolare halene inn mot midten av membran, vekk fra vannet. Kvantitativt viktigst er fosfolipider bestående av to fettsyrer og fosfat bundet til glyserol samt mindre organisk gruppe (etanolamin, serin, cholin) (alle bindingene er esterbindinger). Dette gir en kubbeformet geometri som fremmer spontan organisering i form av dobbeltmembraner i vandig miljø. (Tilsvarende geometri oppnås ved forestring av fettsyre til molekylet sfingosin, men hvor det polare hodet ofte har bundet sakkamidgrupper (glykolipider)). I tillegg er membranen rik på kolesterol, der OH-gruppen utgjør det polare hodet. Proteiner er på ulike måter assosiert med membranen, mange i form av transmembranproteiner. Mens lipiddelen i hovedsak utgjør permeabilitetsbarrier, utøver proteinene funksjoner som transport av ioner eller molekyler gjennom membranen, adhesjon, spesialiserte**



**kontakter mellom celler, enzymer, reseptorer for signaler eller antigener og signaloverføring gjennom membranen.**

b. Hva menes med lateral diffusjon av molekylene i membranen? Gi eksempler på funksjonell betydning av slik diffusjon.

**Svar: Sidelengs forflytning ved diffusjon av molekylene i membranen.**

**Viktig for å fordele proteiner til dattercellene etter deling, for å fordele nydannete proteiner utover membranen, for å internalisere membranproteiner med bundet ligand, og for at membranproteiner kan danne reversible komplekser, f eks ved signaloverføring**

c. Angi og forklar hvordan diffusjonen påvirkes av 1) lange mettede fettsyrer, 2) korte mettede fettsyrer og 3) umettede fettsyrer

**Svar: Ved gitt temperatur går diffusjonen raskere med korte mettede fettsyrer, og enda raskere dersom de inneholder dobbelbindinger.**

**Tiltrekning mellom lipidhalene grunnet induserte dipoler (London-krefter) → øker med lengde av halene. Tiltrekningskraften avtar med  $d^6$  ( $d$  = avstand mellom lipidene) → affiniteten mellom halene avtar dermed dramatisk med avstand mellom lipidkjedene. Cis-dobbelbindinger gir knekkdannelser av lipidhalene, og dermed økt avstand.**

23. Forklar hvorfor cellemembraner utgjør en diffusjonsbarriere for enkelte typer molekyler, men ikke andre.

**Svar: Det avhenger av størrelse og ladning på molekylet og om det finnes en kanal eller et transportprotein for molekylet.**

24. Forklar hvordan cellen under normale forhold unngår osmotisk svelling og angi hvilke forhold som kan påvirke cellens volum.

**Svar: Mekanismer for cellevolumregulering trer i kraft. Ved celledvelling aktiveres KCl- og aminosyre efluks. Vann følger den osmotiske gradient. Ved celledvelling aktiveres Na, Cl, K- og aminosyreopptak. Vann vil følge. Forhold som kan påvirke cellens volum kan være økt nedbrytning av stoffer i cytosol, økt opptak av næringsstoffer, variasjoner i cellens ytre miljø.**

25. Det er viktig at ny-syntetiserte proteiner sendes til riktig bestemmelsessted. (3) Gjør kort rede for mekanismene for forsendelse av proteiner til følgende fire adresser: 1) ut av cellen, 2) til mitokondriematriks, 3) til lysosomet og 4) til kjernen.

**1) Syntesen starter på fri ribosomer. Den første delen av proteinet er rik på hydrofobe aminosyrer. Den fungerer som et «signal» som via binding av «signal recognition particle» stopper translasjonen og formidler dokking av ribosomet til en reseptor på endoplasmatisk retikulum- (ER-) membranen. Bindingen medfører 1) at translasjonen settes i gang igjen og 2) at en kanal (proteintranslokator) dannes**



gjennom membranen under ribosomkomplekset. Ved videre elongering tres proteinet gjennom kanalen inn i ER-lumen (kotranslasjonell transport gjennom membranen). Etter at proteinet har entret ER-lumen har signalpeptidet utspilt sin rolle og kappes av vha peptidase. Fra ER skjer videre transport med blærer via golgikomplekset (GK). Her skjer det modifiseringer av proteinet, spesielt glykosidering, samt sortering videre til korrekt «adresse» (dvs enten blærer der det skjer lagring ved regulert sekresjon versus blærer som tømmes umiddelbart ved konstitutiv sekresjon, tømning ut av cellen gjennom ulike membrandomener i polariserte celler, samt transport til lysosom – se 3).

- 2) I motsetning til foregående skjer transport av proteiner som er kodet for av det nukleære genomet og skal inn i mitokondriene etter fullført translasjon på frie ribosomer (posttranslasjonell transmembran-transport). (Mitokondriene har dobbeltmembran, med ulike proteiner i yttermembran, intermembranøst rom, innermembran og matriks. Her forventes bare redegjort for proteiner som skal inn i matriks.) Den nysyntetiserte peptidkjeden inneholder sekvens som virker som et mitokondrie-opptakssignal og er assosiert med chaperoner som hjelper til med å holde kjeden i en utfoldet tilstand så de kan passere gjennom transport-kompleksene i mitokondriemembranen. Etter transport inn i matriks kappes signalsekvensen av og chaperoner assisterer i korrekt folding av det importerte proteinet.
- 3) Sure hydrolaser blir syntetisert på RER, dvs har samme start på transportruten som sekretproteiner, men har sorteringssignaler som gjør at de dirigeres til sene endosomer/lysosomer. Her virker to sorteringssignaler etter hverandre. Det første gjenkjennes av enzymer i GK som bevirker at de sure hydrolasene hektes på det fosforylerte monosakkaridet mannose-6-fosfat (M6P). M6P virker så som videre sorteringssignal ved at blærer som videreforsender kargo til sene endosomer/lysosomer, har M6P-reseptorer.
- 4) Proteiner som skal inn i kjernen har signalsekvenser, som gjør at de (sammen med hjelpeproteiner) bindes til kjerneporene og transporteres inn i kjernen. Siden porene er langt større enn proteinene, kan de karyofile proteinene transporteres ferdig foldet. Stort sett er det enveistransport inn i kjernen, men noen proteiner er skyttelproteiner som kan gå begge veier. Mens signalsekvensene fjernes etter import inn i RER og mitokondrier, beholdes de på kjerneproteinene. Dermed kan proteinene reimporteres inn i kjernen etter celledeling.

26. a. Beskriv oppbyggingen av mikrotubuli.

Svar: Bygget opp av  $\alpha$ -/ $\beta$ -tubulindimerer, som ligger etterhverandre som lange tråder (protofilamenter). Flere protofilamenter (13) leires ved siden av hverandre i ringformede strukturer, kalt mikrotubuli (MT). Alle

dimerene ligger orientert samme vei, slik at MT har «polaritet» med en fri  $\beta$ -ende (kalt pluss-enden) og en fri  $\alpha$ -ende (kalt minusenden). Polymerisering av MT starter vanligvis fra en ring av  $\gamma$ -tubulin (med minusenden mot denne ringen).

- b. Forklar kort mekanismene for hvordan dynamiske mikrotubuli forlenges og forkortes og hvordan de kan stabiliseres.

**Svar:** Det er dynamisk likevekt mellom frie og MT-bundne  $\alpha$ -/ $\beta$ -tubulindimerer. Frie  $\alpha$ -/ $\beta$ -tubulindimerer har bundet GTP. Når dimerene inkorporeres i MT er endene relativt stabile så lenge de har bundet GTP. Etter hvert vil GTP hydrolyseres til GDP, som danner ustabile komplekser. Dette er uten betydning dersom dimerene ligger inne i MT-røret eller er dersom plussenden er stabilisert ved binding av MT-assosierte proteiner (minusenden er stabilisert av  $\gamma$ -tubulinringen). Men dersom hydrolysen når frie plussender av MT (f eks fordi polymeriseringen skjer langsommere grunnet redusert tilgang på dimerer), skjer rask nedbrytning av hele MT.

- d. Gjør kort rede for mekanismene for transport langs mikrotubuli.

**Svar:** To like typer motorproteiner (kinesiner og dyneiner) kan vandre langsetter MT (ved forbruk av ATP). Det er mange ulike typer av dem og de har haler som kan binde ulike typer «last», inklusive blærer (vesikler) med ulike typer innhold. På den måten kan lasten fraktes hurtig og målrettet langsetter MT (viktig blant annet for transport langs aksoner). Som hovedregel vandrer kinesiner mot plussretningen av MT, mens dyneiner vandrer langs minusretning. Dermed kan last fraktes i begge retninger.

27. Det vedlagte lysmikroskopiske bildet (vedlegg 1) viser et snitt fra ryggmargen (medulla spinalis) med 40x objektiv. Snittet er farget med thionin, et fargestoff som bindes til negativt ladede makromolekyler på samme måte som hematoksylin.

- a. Hvilke strukturer peker pilene A, B, C og D på?
- b. Gjør rede for hvilke makromolekyler i cellen som normal farges godt med et slikt fargestoff, og forklar på basis av dette fargingen av strukturene A – D.

**Svar:** a) **A:** cellekjerne i gliaceller, **B:** nucleolus/kjernelegeme i nervecellekjerne, **C:** cellekjerne i nervecelle, **D:** cytoplasma i nervecelle. Nervecellen er i dette tilfellet en motorisk forhornscelle (motornevron), men det kreves ikke angitt.



b) DNA og RNA er ved fysiologisk pH sterkt negativt ladet, da fosfatgruppene i ryggraden av disse molekylene avgir sine protoner.

Glykosaminoglykaner er i overveiende grad negativt ladet. Proteiner har varierende ladning avhengig av hvilke aminosyresidekjeder de inneholder. Mange proteiner vil ha netto negativ ladning, men ofte ikke så sterk som nukleinsyrene. Dette er bakgrunnen for at hematoksylin og thionin farger cellekjerner (DNA) mye sterkere enn cytoplasma. Det forklarer også at nucleolus (ribosomalt RNA) og cytoplasma med mange ribosomer/høy proteinsyntese (ribosomalt RNA) farges blått.

Fordi cellekjerner inneholder omtrent like mye DNA (2 ganger mer i G2 enn i G1) vil det være slik at store kjerner blir lyst farget mens små kjerner blir mørkere farget. I dette bildet er de små kjernene i gliaceller (pil A) mørke, mens kjernen i nervecellen (pil C) er stor og lys. I nervecellen er cytoplasma sterkere farget med thionin enn kjernen; det skyldes en meget aktiv proteinsyntese med et stort antall ribosomer i cytoplasma. (Kreves ikke besvart: Disse ribosomene er både frie og koblet til rER, og ligger samlet i egne områder betegnet Nissl-legemer, adskilt av blant annet tette fletninger av neurofilamenter).

28. Angi ulike klasser av adhesjonsmolekyler og deres funksjoner.

**Svar: Cadheriner:** Stor klasse adhesjonsmolekyler involvert i celle-celle adhesjon. Gir ofte stabile forbindelser. Viktige f.eks. ved oppbygging av vev.

**Integriner:** Stor gruppe adhesjonsmolekyler involvert både i celle-celle og celle-matriks adhesjon. Mangfoldige funksjoner bl.a. i oppbygging av vev og under betennelse.

**Selectiner:** Karbohydratbindende adhesjonsmolekyler. De er vesentlige ved betennelse.

**Ig-relaterte:** Kan binde homofilt og heterofilt. Vesentlig f.eks under betennelse og for oppbygging og funksjon av nervesystemet.

29. Beskriv struktur og funksjoner til ulike spesialiserte cellekontakter.

**Svar: a) Tight junction:** Proteinene claudin og occludin skaper en nærmest tett forbindelse mellom celler. Forhindrer lekkasje mellom cellene f.eks. i fordøyelseskanalen.

**b) Adherensbelter:** Ansamling av cadheriner danner homofile bindinger. Cadherinene er bundet til aktin intracellulært. Vesentlig for adhesjon av f.eks. epitel i hud og slimhinner.

**c) Desmosomer:** Ansamling av adhesjonsmolekyler i cadherin-klassen bindes homofilt. Cadherinene er bundet til intermedierfilamenter intracellulært. Vesentlige for vevstryke f.eks. i epitel og muskulatur.

**d) Hemidesmosomer:** Integriner bindes til laminin i basalmembranen. Integrinene er bundet til intermedierfilamenter. De er vesentlige f.eks. for feste av overflateepitelet til basalmembranen i hud og slimhinner.

- e) **Fokale kontakter:** Integriner bindes til ekstracellulær matriks. Integrinene er bundet til aktin intracellulært. Mangfoldige funksjoner, men er f.eks viktige for fibroblasters adhesjon til matriks.
- f) **Gap junction:** Åpne forbindelser mellom celler. Seks transmembranproteiner (connexiner) danner en kanal. Bidrar til nært samarbeid mellom celler.

30. *Utviklingsdefekter er hyppigere enn mange tror*
- a. Hva betyr begrepet teratogenese?

**Svar: Teratogenese betyr misdannelse (fra "terat" = "monster" og "genese" = "dannelse").**

- b. Under hvilket tidsrom i fosterutviklingen oppstår de fleste misdannelser? Forklar hvorfor.

**Svar: De fleste alvorlige misdannelser skjer i perioden 3-8 uker etter befruktning. Dette tidsrommet kalles «embryonalperioden». Det er i denne perioden fosterets organsystemer i hovedsak anlegges, og fosteret er da spesielt sårbart for påvirkning av teratogener.**