



# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

### Kontinuasjoneksamen/utsatt prøve, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Vår 2013

Onsdag 14. august 2013 kl. 09:00-15:00.

**Oppgavesettet består av 6 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 (13 vekttall)**

*Nobelprisen i medisin/fysiologi 2012 gikk til forskning omkring reprogrammering av celler fra voksne individer til spesielle typer stamceller, såkalte induserbare pluripotente stamceller (iPS-celler). Det finnes imidlertid stamceller i alle typer vev i kroppen, og i disse cellene foregår det en regulert celledeling, differensiering og celledød.*

1. Definer begrepet stamcelle, herunder toti-, pluri- og unipotente stamceller.
2. Forklar hvor i et foster vi finner pluripotente stamceller og angi hva disse cellene kalles.
3. Beskriv to ulike modeller for hvordan en stamcelle kan gi opphav til to ulike datterceller.
4. Forklar hvordan DNA-skade kan føre til at en celle dør ved apoptose.

#### **Oppgave B (10 vekttall)**

*Eukaryote cellers membranpotensial er avhengig både av  $\text{Na}^+$ -  $\text{K}^+$ -pumpen ( $\text{Na}^+$ -  $\text{K}^+$ -ATPasen) og av  $\text{K}^+$ -lekkasjekanaler i plasmamembranen.*

5. Beskriv hva som skjer med de elektrokjemiske gradientene for  $\text{Na}^+$ - og  $\text{K}^+$ -ioner når henholdsvis  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -pumpen blir hemmet eller  $\text{K}^+$ -lekkasjekanalene blir lukket. Diskuter hvilke konsekvenser disse endringene på kort sikt vil ha for membranpotensialet i cellen.

*Aksjonspotensialer i nerveceller initieres i nervecellenes aksonhals og videreføres langs aksonet mot nerveterminalene.*

6. Beskriv to ulike "innpakkingsmåter" for aksoner i det perifere nervesystemet, og sammenlign hvorledes disse to morfologiske aksonvariantene viderefører aksjonspotensialer.

*Nevrotransmittere produseres vanligvis i cytoplasma der de blir lagret i synaptiske vesikler, hvor deres konsentrasjon ofte er >100 ganger høyere enn den er i cytosol. Synaptiske vesikler som har blitt isolert fra nerveceller kan fremdeles ta opp ytterligere mengder av transmitter dersom ATP er til stede. I motsetning til transmitteropptak over plasmamembranen krever*

vesikkelopptaket ikke at  $\text{Na}^+$  ioner er til stede, mens økt pH i inkuberingsløsningen vil øke opptaket.

7. Beskriv en vesikulær opptaksmekanisme for neurotransmittere som kan forklare funnene nevnt ovenfor.

### Oppgave C (9 vekttall)

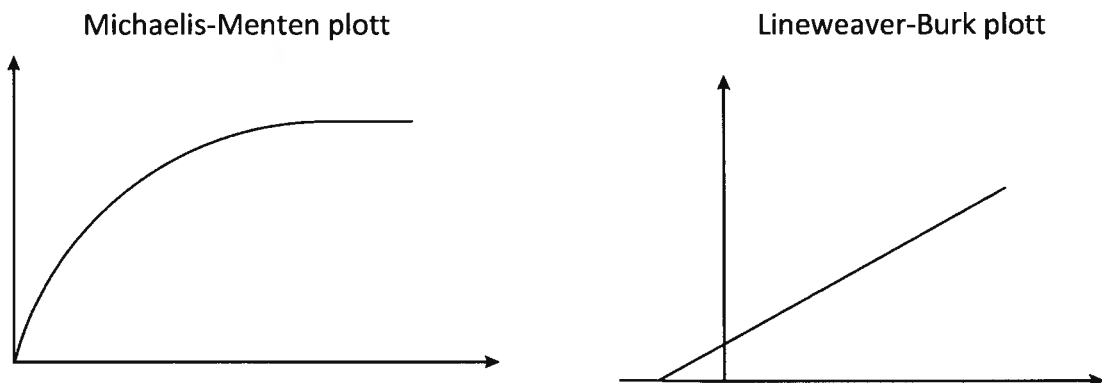
8. Angi fem lavmolekylære sekundære budbringermolekyler. Forklar kort hvordan disse formidler signaler videre i cellen.
9. Hvordan termineres en hormonrespons som har resultert i økt nivå av cAMP og aktivering av PKA?

Vekstfaktorer kan føre til celleproliferasjon (celledeling).

10. Beskriv signalveien som oppstår når cellen mottar et proliferasjonssignal som aktiverer en reseptor-tyrosinkinase (endringer i cellesyklusmaskineriet skal ikke tas med). Bruk gjerne en tegning.

### Oppgave D (22 vekttall)

Hastighetsmålinger av en enzymkatalysert reaksjon ga følgende resultater:



11.
  - a. Hvilke enheter brukes for størrelsene som plottes på henholdsvis x- og y-aksene i disse to plottene.
  - b. Angi hvordan du bestemmer  $V_{\max}$  og  $K_m$  ut fra disse to plottene.
  - c. Hvilken benevnelse har  $K_m$ , og hva angir  $K_m$ -verdien?
12.
  - a. Hvordan anvendes et Lineweaver-Burk plott til å påvise at et enzym er gjenstand for henholdsvis konkurrerende hemming eller ikke-konkurrerende hemming?
  - b. Forklar forskjellen mellom mekanismene for konkurrerende og ikke-konkurrerende hemming.

*Glukagon medvirker i reguleringen av den intermediære metabolismen.*

13. Angi om hvert av de følgende utsagn er korrekt eller ikke og begrunn dine svar:
- Blodkonsentrasjonen av glukagon øker etter et karbohydratrikt måltid.
  - Blodkonsentrasjonen av glukagon øker etter et proteinrikt måltid.
  - Glukagon kan betraktes som et anabolsk hormon.
  - Glukagonpåvirkning fører til at fruktose-2,6-bisfosfat i levercellene blir omdannet til fruktose-6-fosfat og slik medvirker til stimulert glukoneogenese.

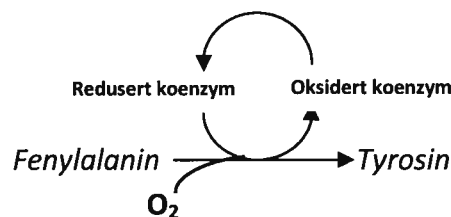
*Kroppens fettvev har lagret energireserver i form av triacylglyserol.*

14. Angi om hvert av følgende utsagn er korrekt eller ikke. Begrunn dine svar:
- Adrenalinpåvirkning medfører at den hormonsensitive lipasen fosforyleres og dermed blir aktiv.
  - Glyserol-3-fosfat inngår i syntesen av triacylglyserol og dannes i fettceller ved glyserokinasereaksjonen.
  - Sluttproduktene fra lipolysen er glyserol og frie fettsyrer.
  - I blod transporteres de fleste av de lange fettsyrene som fritt løselige molekyler.

*Pentosefosfatshunten fungerer i nær sagt alle kroppens vev.*

15. Angi om hvert av følgende utsagn er korrekt eller ikke. Begrunn dine svar:
- Pentosefosfatshunten har fruktose-6-fosfat som utgangspunkt.
  - Pentosefosfatshunten produserer alltid et overskudd av både NADPH og ribose-5-fosfat.
  - Pentosefosfatshunten er hemmet når forholdet  $[NADPH]/[NADP^+]$  er særdeles lavt.
  - NADPH brukes hovedsakelig som en reduktant i metabolismen.

*Et nyfødt barn har fått påvist unormalt høye blodkonsentrasjoner av fenylalanin og fenylpyruvat. I slike tilfeller er fenylalanin-hydroksylasen et sentralt enzym. Enzymet katalyserer følgende reaksjon:*

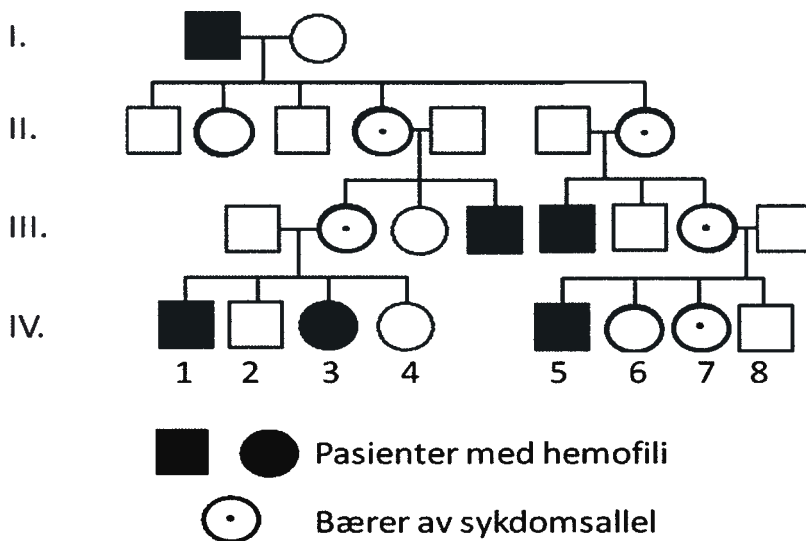


16. Angi om hvert av følgende utsagn kan forklare de høye blodkonsentrasjonene av fenylalanin og fenylpyruvat. Begrunn dine svar:
- Fenylalanin-hydroksylasen har unormalt høy aktivitet.
  - Dihydropteridin-reduktasen er inaktiv.
  - Dihydrofolat-reduktasen er inaktiv.
  - Fenylpyruvat dannes fra fenylalanin.

### Oppgave E (29 vekttall)

17. I hvilken reaksjonsvei er urinsyre et nedbrytningsprodukt? Gjør rede for reaksjonene som katalyseres av xantinoksidasen.
18. Beskriv oppbygningen av nukleosomer.
19. Forklar hvordan en G til C mutasjon i 3'-enden av et intron kan påvirke mRNA-sekvensen og dermed aminosyresekvensen i et protein.
20. Beskriv prinsippene for PCR (polymerase chain reaction). Gjør rede for hva denne metoden kan benyttes til.

Figuren viser arvegangen i en familie hvor hemofili (en blødersykdom) nedarves i et mønster som er forenlig med X-bundet recessiv arvegang. Sykdommen skyldes vanligvis mutasjoner i gener som koder for koagulasjonsfaktorer, oftest faktor 8 eller faktor 9.



21. Begrunn hvorfor X-bundet recessiv arvegang er den mest sannsynlige arvegangen i denne familien.

*X-bundet recessivt nedarvede sykdommer rammer oftest gutter.*

22. Beskriv kort en mekanisme som forklarer at individ IV-3 i dette slektstreet er kvinne og affisert.

*Ved molekylærgenetisk undersøkelse av individ IV-1 ble en deleksjon av 2 basepar påvist i kodon 13 i F9-genet (genet som koder for faktor 9).*

23.
  - a. Forklar hvorfor det er sannsynlig at den påviste genetiske variasjonen er sykdomsgivende.
  - b. Hvilke metoder vil du bruke for å undersøke om denne genetiske variasjonen er tilstede i de andre pasientene i familien. Begrunn ditt valg.

*Omtrent halvparten av det humane genomet består av høyt repeterte, spredte sekvenser.*

24. Gi en kort beskrivelse av klassene av slike repeterte sekvenser.
25. Gjør kort rede for hypotesen om en RNA-verden og angi hvilke holdepunkter vi har for denne hypotesen.

**Oppgave F (17 vektall)**

26. Det vedlagte lysmikroskopiske bildet (vedlegg 1) viser et snitt fra medulla spinalis, med 40x objektiv. Snittet er farget med tionin, som farger negativt ladede makromolekyler (på samme måte som hematoksylin).
  - a. Hvilke strukturer peker pilene A-D på?
  - b. En stiplet linje deler bildet i to ulike vevsområder. Hva kaller vi vevsområdene ovenfor og nedenfor linjen? Begrunn svaret.
27. Angi oppbygging av og funksjoner til basalmembranen.
28. Beskriv kort funksjoner til de forskjellige komponentene i ekstracellulær matriks.
29.
  - a. Beskriv kort forskjellen i struktur og funksjon mellom mikrovilli og cilier.
  - b. Gi eksempler på vev/organer der du finner mikrovilli og/eller cilier.
30.
  - a. Beskriv oppbyggingen av det kontraktile apparatet i skjelettmuskelceller og i glatt muskulatur.
  - b. Gjør rede for forskjeller i regulering av kontraksjonen mellom disse to typene muskelceller.

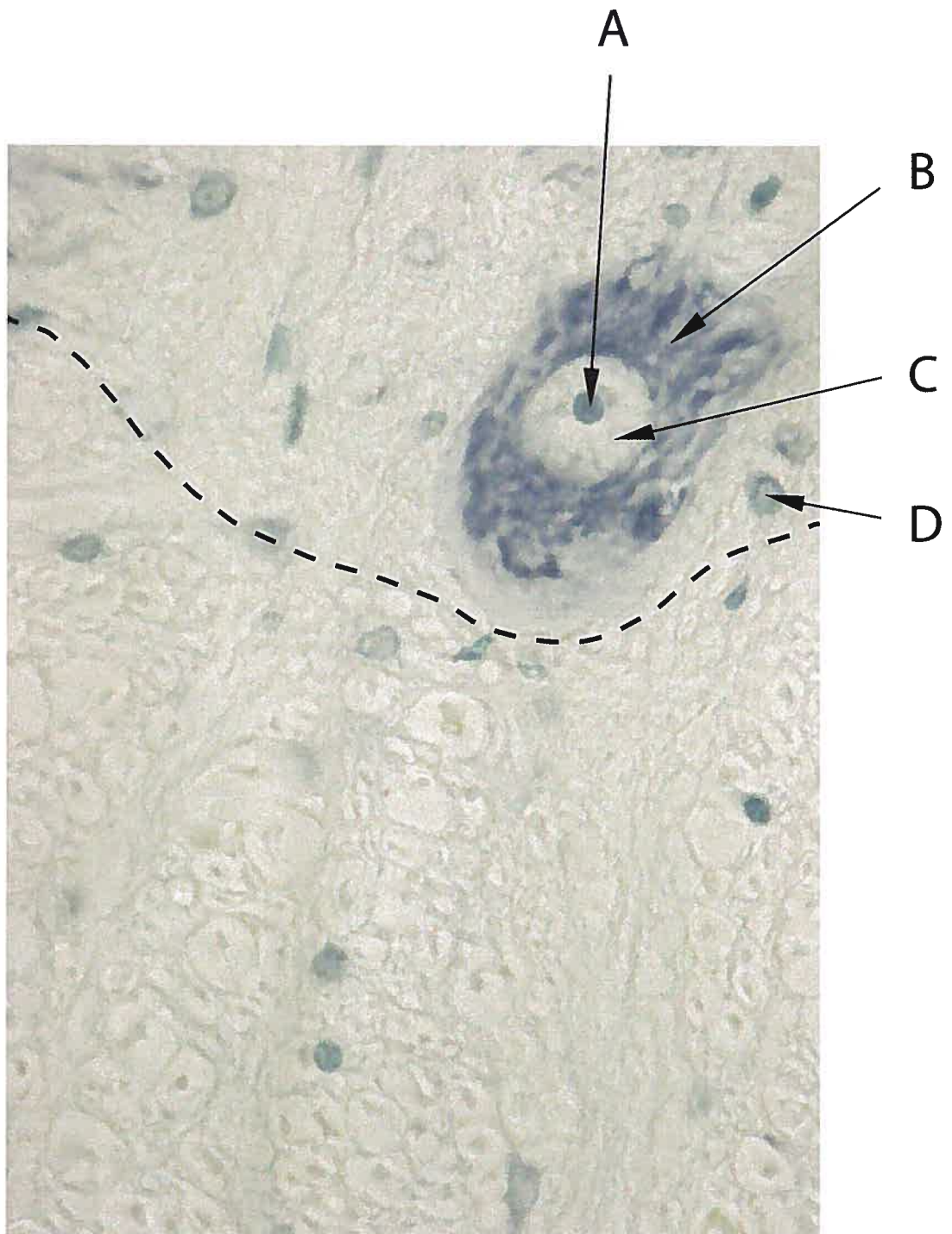
Det medisinske fakultet, Oslo, 14. juli 2013



---

Signatur leder av eksamenskomisjon

**Vedlegg 1** - Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Vår 2013





# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

**Kontinuasjoneksamen/utsatt prøve, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM2 – Vår 2013**

Onsdag 14. august 2013 kl. 09:00-15:00.

**Sensorveiledningen består av 16 sider inkludert vedlegg 1.**

**Viktige opplysninger:**

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

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

### **SENSORVEILEDNING MED OPPGAVEPOENG**

#### **Oppgave A (13)**

*Nobelprisen i medisin/fysiologi 2012 gikk til forskning omkring reprogrammering av celler fra voksne individer til spesielle typer stamceller, såkalte induserbare pluripotente stamceller (iPS-celler). Det finnes imidlertid stamceller i alle typer vev i kroppen, og i disse cellene foregår det en regulert celledeling, differensiering og celledød*

1. Definer begrepet stamcelle, herunder toti-, pluri- og unipotente stamceller.  
**Svar: En stamcelle er en umoden, selvfornyende celle. At stamcellen er selvfornyende vil si at den ved celledeling alltid gir opphav til minst en ny stamcelle. Den totipotente stamcellen kan gi opphav til alle kroppens celler og vev – inkludert morkaken. Dette vil være den befruktede eggcellen. En pluripotent stamcelle kan gi opphav til alle kroppens vev – unntatt morkaken, og vil være blastocysten. Begrepet pluripotente stamceller brukes av og til også om stamceller som kan gi opphav til flere ulike celletyper – for eksempel til ulike blodceller. Slike stamceller kan også kalles multipotente. Unipotente stamceller kan kun gi opphav til én celletype – for eksempel til epitelceller.**
2. Forklar hvor i et foster vi finner pluripotente stamceller og angi hva disse cellene kalles.  
**Svar: Naturlig forekommende pluripotente stamceller heter embryonale stamceller og finnes på blastocyststadiet. Det er den indre cellemassen hos blastocyster som inneholder de pluripotente cellene.**
3. Beskriv to ulike modeller for hvordan en stamcelle kan gi opphav til to ulike datterceller.  
**Svar: De to ulike modellene for hvordan en stamcelle kan gi opphav til to ulike datterceller:**
  - a. Ved asymmetrisk celledeling vil DNA fordeles likt i de to dattercellene, men visse regulatorproteiner (for eksempel transkripsjonsfaktorer) skjevfordeles. Dermed vil det kunne transkriberes ulike gener i de to dattercellene, og de to cellene vil kunne bli forskjellige.



- b. Ved den andre modellen vil både DNA og regulatorproteiner fordeles likt i de to dattercellene. Imidlertid vil én av cellene kunne bli liggende nær en stromacelle (eller en annen celle) og motta signaler fra denne, mens den andre cellen ikke mottar slike signaler. Som et resultat av ulik stimulering vil de to dattercellene kunne transkribere ulike gener og dermed bli ulike
4. Forklar hvordan DNA-skade kan føre til at en celle dør ved apoptose.  
**Svar: Ved DNA-skade vil p53 stabiliseres og aktiveres. Dette fører til at flere gener blir transkribert - blant annet genet som koder for Bax. Bax ligger i ytre mitokondriemembran og vil som homodimer danne porer i mitokondriemembranen. Dermed vil cytokrom c lekke ut i cytosol og caspase-9 vil aktiveres i nærvær cytokrom c, ATP og Apaf-1. Caspase-9 vil ved spalting av caspase-3 aktivere denne caspasen, noe som resulterer i at en rekke proteiner blir degradert (for eksempel ICAD, PARP, gelsolin) og cellen dør ved apoptose.**

#### **Oppgave B (10 vekttall)**

*Eukaryote cellers membranpotensial er avhengig både av  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -pumpen ( $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPasen) og av  $\text{K}^+$ -lekkasjekanaler i plasmamembranen.*

5. Beskriv hva som skjer med de elektrokjemiske gradientene for  $\text{Na}^+$ - og  $\text{K}^+$ -ioner når henholdsvis  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -pumpen blir hemmet eller  $\text{K}^+$ -lekkasjekanalene blir lukket. Diskuter hvilke konsekvenser disse endringene på kort sikt vil ha for membranpotensialet i cellen.  
**Svar: Elektrokjemiske gradienter for  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  består av både kjemiske (konsentrasjonsgradienter for ionene) og elektriske komponenter (membranpotensialets polaritet og størrelse). Støkiometrien for  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -pumpen er at transport av 3  $\text{Na}^+$ -ioner ut av cellene går sammen med transport av 2  $\text{K}^+$ -ioner inn i cellene, noe som senker den totale positive ladning inne i cellene og bidrar til at membranpotensialet normalt blir mer negativt på innsiden. En inhibisjon av denne effekten fører derfor til at dette negative membranpotensialet blir litt depolarisert. - En lukking av  $\text{K}^+$ -lekkasjekanalene vil medføre at den utstrømmingen av  $\text{K}^+$  ioner som normalt fremkalles av den kjemiske komponenten av membranpotensialet nå blir hemmet, positiv ladning hopes derfor opp intracellulært og plasmamembranen blir kraftig depolarisert.**

*Aksjonspotensialer i nerveceller initieres i nervecellenes aksonhals og videreføres langs aksonet mot nerveterminalene.*

6. Beskriv to ulike innpakningsmåter for aksoner i det perifere nervesystemet, og sammenlign hvorledes disse to morfologiske aksonvariantene viderefører aksjonspotensialer.

**Svar: Perifere aksoner med sine vanlige plasmamembraner kan enten være omgitt av ekstracellulærvæske og evt. enkeltvis Schwannske celler, eller være direkte isolert av myelin. I den første typen videreføres aksjonspotensialene ved at lokal depolarisering, fremkalt ved fremkalling av aksjonspotensiale i naboområdets spenningsregulerte  $\text{Na}^+$ -kanaler, som så igjen depolariserer nabomembranen og nye aksjonspotensialer videreføres, inntil nerveterminalen til slutt er nådd. –**



Den andre aksonvarianten (kalt myeliniserte aksoner) har sin plasmamembran dekket av en såkalt myelinskjede som består av flere lag med plasmamembraner fra Schwannske celler som til sammen er elektrisk isolerende. Disse myelinskjedene blir avbrutt regelmessig langs aksonene med såkalte Ranvierske knuter, der myelinet er fjernet og aksonenes plasmamembraner derfor kommer i kontakt med ekstracellulærvæske. I disse knutene finnes en høy tetthet med spenningsregulerte ionekanaler i aksonenes plasmamembran, og her kan vanlige aksjonspotensialer utløses. Basert på myelinets isolerende evner vil nye aksjonspotensialer deretter ledes passivt videre i den myeliniserte fiber fra en Ranviersk knute til neste, et nytt aksjonspotensiale oppstår, og dette føres igjen videre til neste knute i et ledningsmønsteret som kalles for saltatorisk (hoppende) ledning, en rask og sikker måte for å overføre nerveimpulser over lengre avstander.

*Nevrotransmittere produseres vanligvis i cytoplasma der de blir lagret i synaptiske vesikler, hvor deres konsentrasjon ofte er >100 ganger høyere enn den er i cytosol. Synaptiske vesikler som har blitt isolert fra nerveceller kan fremdeles ta opp ytterligere mengder av transmitter dersom ATP er til stede. I motsetning til transmitteropptak over plasmamembranen krever vesikkelopptaket ikke at  $\text{Na}^+$  ioner er tilstede, mens økt pH i inkuberingsløsningen vil øke opptaket.*

7. Beskriv en vesikulær opptakmekanisme for nevrotransmittere som kan forklare funnene nevnt ovenfor.

**Svar:** Vesikulært opptak foregår som en antiport, der to komponenter er nødvendige. Den første er en vakuolær protonpumpe (V-ATPase) i vesikkelveggen som primært holder pH i vesiklenes lumen på et lavt nivå (pH 5.5) ved å pumpe protoner inn via en ATP-avhengig mekanisme. Den andre komponenten er en av et utvalg nevrotransmitter-spesifikke transportører, transmembranproteiner plassert i vesikkelmembranen som kan binde sine spesifikke transmittere i cytosol. Når disse transportørene samtidig binder protoner inne i vesiklen (ca 100x høyere  $\text{H}^+$ -konsentrasjon enn i cytosol) vil protonene kunne bli byttet ut med nevrotransmitteren i en antiportmekanisme.

### Oppgave C (9 vekttall)

8. Angi fem lavmolekylære sekundære budbringermolekyler. Forklar kort hvordan disse formidler signaler videre i cellen.

**Svar:**

**cAMP** : aktiverer proteinkinase A (PKA)

**cGMP** : aktiverer proteinkinase G (PKG)

**$\text{IP}_3$**  : Åpner  $\text{Ca}^{2+}$  kanaler i endoplasmisk retikulum

**Diacylglycerol** : Aktiverer sammen med  $\text{Ca}^{2+}$  proteinkinase C

**$\text{Ca}^{2+}$**  : Aktiverer  $\text{Ca}^{2+}$ /Calmodulinkinase, PKC, Nitrogenoksyd-syntase og en rekke andre enzymer. De aktiverte proteinkinaser (PKA, PKG, PKC og CaMK) kan fosforilere og regulere aktiviteten til en rekke proteinsubstrater som kan være enzymer, strukturelle proteiner og transkripsjonsfaktorer. Kan derved gi opphav til mange biologiske responser avhengig av celletypen. Nitrogenoksyd-

syntase katalyserer dannelsen av NO som aktiverer cytosolisk guanylat-syklase slik at man får øket nivå av cGMP som aktiverer PKG.

9. Hvordan termineres en hormonrespons som har resultert i økt nivå av cAMP og aktivering av PKA?

Svar: Det er mange mekanismer som er med på å terminere signalet:

- Fosforylering av reseptoren på intracellulære domener med etterfølgende binding av arrestin. Avhengig av hvilken type arrestin som binder kan vi få blokkering av bindingssetet for det heteromere G-proteinet, internalisering og defosforylering i endosomet før resykling til membranen eller degradering av reseptor i lysosomet.
- Hydrolyse av GTP til GDP ved hjelp av intern GTPase aktivitet
- Spalting av cAMP katalysert av fosfodiesterase
- Fjerning av alle de fosfatgruppene som PKA har satt på ved hjelp av protein fosfataser

*Vekstfaktorer kan føre til celleproliferasjon (celledeling).*

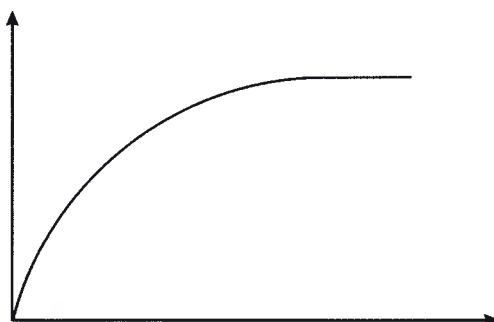
10. Beskriv signalveien som oppstår når cellen mottar et proliferasjonssignal som aktiverer en reseptor-tyrosinkinase (endringer i cellesyklusmaskineriet skal ikke tas med). Bruk gjerne en tegning.

Svar: Når en vekstfaktor (mitogen faktor) bindes til en reseptor-tyrosinkinase, vil reseptoren dimerisere og kryss-autofosforyleres på flere tyrosiner i den intracellulære delen. Grb2 (adaptor) bindes til en fosforylert tyrosinsidekjede via sitt SH2 domene. Når Grb2 bindes vil dette føre til en konformasjonsendring som fører til binding og aktivering av SOS, en GDP/GTP utbyttingsfaktor som sørger for at Ras bytter ut GDP med GTP. Ras blir ved dette aktivert og binder og aktiverer en MAPKKK (Kinase1). Denne kinase fosforylerer og aktiverer MAPKK (Kinase2) som fosforylerer og aktiverer MAPK (Kinase3). MAPK kan fosforylere mange substrater i cytoplasma og transkripsjonsfaktorer i kjernen. Transkripsjonsfaktorene kan enten bli aktivert eller inaktivert ved fosforylering. Får derved endret genuttrykk. Til sammen fører dette til at cellen entrer cellesyklus og tilslutt deler seg.

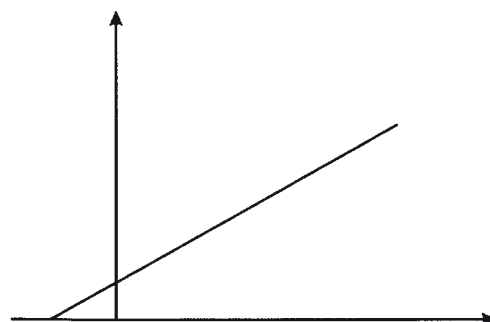
#### Oppgave D (22 vektall)

Hastighetsmålinger av en enzymkatalysert reaksjon ga følgende resultater

Michaelis-Menten plott



Lineweaver-Burk Plott



11. a. Hvilke enheter brukes for størrelsene som plottes på henholdsvis x- og y-aksene i disse to plottene?

**Svar:**

**Michaelis-Menten plott;** x-aksen =  $[S]$  vanligvis i mM, y-aksen =  $V_0$  vanligvis i mM/min.

**Lineweaver-Burk plott;** x-aksen =  $1/[S]$  eller  $1/\text{mM}$  eller  $\text{mM}^{-1}$ , y-aksen =  $1/V_0$  eller  $1/\text{mM}/\text{min}$  eller  $\text{min}/\text{mM}$ .

b. Angi hvordan du bestemmer  $V_{\max}$  og  $K_m$  ut fra disse to plottene.

**Svar: Michaelis-Menten plott:** Vis den omtrentlige maksimale hastigheten på y-aksen og angi  $\frac{1}{2}$  maksimal hastighet på grafen. Tegn så en horisontal linje fra denne verdien som skjærer kurven og på dette punktet tegnes en loddrett linje som skjærer x-aksen. Dette skjærings-punktet gir omtrentlig  $K_m$ -verdi.

**Lineweaver-Burk plott:** Skjæringspunktet med y-aksen angir  $1/V_{\max}$  og skjæringspunktet med x-aksen tilsvarer  $-1/K_m$

c. Hvilken benevnelse har  $K_m$ , og hva angir  $K_m$ -verdien?

**Svar:**  $K_m$  har benevnelsen mM.  $K_m$  er en indikator på enzymets affinitet for substratet. Jo lavere  $K_m$  er, jo høyere er affiniteten.  $K_m$  er bestemt av hvor godt substratet passer inn i det aktive setet på enzymet. En bedre tilpasning vil føre til en høyere affinitet og en lavere  $K_m$ -verdi.

12. a. Hvordan anvendes et Lineweaver-Burk plott til å påvise at et enzym er gjenstand for henholdsvis konkurrerende hemming eller ikke-konkurrerende hemming?

**Svar:** Plotte dataene for  $1/[S]$  mot  $1/V_0$  i fravær og tilstedeværelse av inhibitor.

Hvis  $K_m$  øker, men  $V_{\max}$  forblir den samme, så er hemmeren kompetitiv.

Dersom  $V_{\max}$  avtar, men  $K_m$  forblir den samme, da er hemmeren ikke-konkurrerende.

b. Forklar forskjellen i mekanismene mellom konkurrerende og ikke-konkurrerende hemming.

**Svar:** Ved kompetitiv hemming øker  $K_m$ , mens  $V_{\max}$  forblir den samme. Dette er fordi inhibitoren konkurrerer med substratet for binding til det aktive setet. I nærvær av inhibitoren vil mindre substrat binde seg til det aktive setet, slik at hastigheten for reaksjonen blir lavere. Imidlertid, når substratkonsentrasjonen langt overskrider inhibitor-konsentrasjonen, vil mer substrat bindes til det aktive setet, og  $V_{\max}$  vil kunne nås. For ikke-konkurrerende hemming vil  $V_{\max}$  avta, mens  $K_m$  forblir den samme. Inhibitoren bindes til enzymet i et område som er forskjellig fra det aktive setet, slik at konformasjonen til enzymet blir endret. Ved å øke substrattilgangen vil ikke enzymet overkomme forandringen i konformasjon, og dette resulterer i en permanent lavere enzymhastighet.

*Glukagon medvirker i reguleringen av den intermediære metabolismen.*

13. Angi om hvert av de følgende utsagn er korrekt eller ikke og begrunn dine svar:

a. Blodkonsentrasjonen av glukagon øker etter et karbohydratrikt måltid.

**Svar: Feil. Glukagonsekresjon fra  $\alpha$ -cellen i pankreas stimuleres ved hypoglykemi, mens det etter et måltid mest sannsynlig vil foreligge hyperglykemi.**

b. Blodkonsentrasjonen av glukagon øker etter et proteinrikt måltid.

**Svar: Riktig. Økt konsentrasjon av aminosyrer i blodbane, særlig basiske aminosyrer, gir stimulert sekresjon av glukagon. Tilsvarende gjelder også insulin. Dette forbygger hypoglykemi etter et proteinrikt måltid.**

c. Glukagon kan betraktes som et anabolsk hormon.

**Svar: Feil. Glukagon betraktes som et katabolsk hormon, dvs katabolske reaksjonssekvenser blir stimulert av glukagon. Eksempler er  $\beta$ -oksidasjon (samt ketogenese) og glykogenolyse i leveren, proteolyse i skjelettmuskel. Lipolysen i fettvev stimuleres, men hos mennesker ikke direkte av glukagon (mere av fallende [insulin]). I leveren hemmes glykolysen, mens glukoneogenesen stimuleres for å anvende aminosyrenes karbonskjeletter.**

d. Glukagonpåvirkning fører til at fruktose-2,6-bisfosfat i levercellene blir omdannet til fruktose-6-fosfat og slik medvirker til stimulert glukoneogenese.

**Svar: Korrekt. Glukagonpåvirkning fører til at [cAMP] i levercellen øker. Dermed blir leverens bifunksjonelle enzym fosforylert (av en cAMP-avhengig proteinkinase) og dermed får fruktose-2,6-bisfosfataseaktivitet. Fruktose-2,6-bisfosfat omdannes dermed til fruktose-6-fosfat. Den fruktose-2,6-bisfosfat-avhengige stimuleringen av glykolysen opphører, samtidig som fruktose-2,6-bisfosfat-avhengig hemming av fruktose-1,6-bisfosfatase opphører. Det medvirker til stimulering av glukoneogenesen.**

*Kroppens fettvev har lagret energireserver i form av triacylglyserol.*

14. Angi om hvert av følgende utsagn er korrekt eller ikke og begrunn dine svar:

a. Adrenalinpåvirkning medfører at den hormonsensitive lipasen fosforyleres og dermed blir aktiv.

**Svar: Riktig. Adrenalinpåvirkning gir økt [cAMP] i fettcellene, som medvirker til at den hormonsensitive lipase fosforyleres (av en cAMP-avhengig proteinkinase) og aktiveres. Lipolysen blir derved stimulert.**

b. Glycerol-3-fosfat inngår i syntesen av triacylglyserol og dannes i fettceller ved glyserolkinasereaksjonen.

**Svar: Feil. Det er riktig at glyserol-3-fosfat anvendes i biosyntesen av triacylglyserol. I fettcellene må glyserol-3-fosfat dannes fra glukose**

(insulinavhengig opptak fra blod) som blir gjenstand for glykolyse i fettcellene. En glykolytisk intermediær, di(OH)aceton-fosfat, reduseres til glyserol-3-fosfat (NADH H<sup>+</sup> krevende reduksjon).

Fettcellene har ikke glyserolkinase-aktivitet og er følgelig avhengig av opptak av glukose fra blod for å danne glyserol-3-fosfat.

c. Sluttproduktene fra lipolysen er glyserol og frie fettsyrer.

**Svar: Korrekt.** I lipolysen blir de tre fettsyrene i triacylglycerolmolekylet trinnvis fjernet av den hormonsensitive lipasen. Det dannes først diacylglyserol, så monoacylglyserol og til sist glyserol. Da foreligger de tre fettsyrene som frie fettsyrer.

d. I blodet transporteres de fleste lange fettsyrene som fritt løselige molekyler.

**Svar: Feil.** Det er lange fettsyrer ( $\geq 16$  C) som er forestret i triacylglycerol. Slike lange frie fettsyrer er ikke vannløslige, og dermed ikke fritt løselig i blod. Det bindes reversibelt til serumalbumin (ikke kovalent), ca. 15 fettsyrer per albumin molekyl. Transport av lange fettsyrer i blodet foregår som fettsyrer slik bundet til serumalbumin.

*Pentosefosfatshunten fungerer i nær sagt alle kroppens vev.*

15. Angi om hvert av følgende utsagn er korrekt eller ikke. Begrunn dine svar:

a. Pentosefosfatshunten har fruktose-6-fosfat som utgangspunkt.

**Svar: Feil.** Det er glukose-6-fosfat som er utgangspunktet for pentosefosfatshunten.

b. Pentosefosfatshunten produserer alltid et overskudd av både NADPH og ribose-5-fosfat.

**Svar: Feil.** Pentosefosfatshunten kan produsere overskudd av NADPH alene, mens unødvendig ribose tilbakeføres til glykolysen. Skal det dannes ribose blir det samtidig dannet NADPH.

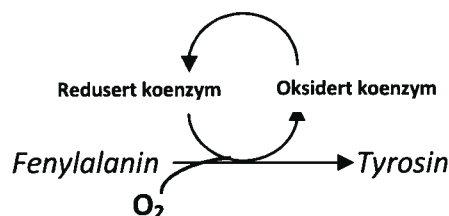
c. Pentosefosfatshunten er hemmet når forholdet  $[NADPH]/[NADP^+]$  er særdeles lavt.

**Svar: Feil.** En særdeles lav verdi for  $[NADPH]/[NADP^+]$  betyr at  $[NADPH] \ll [NADP^+]$ . Fordi glukose-6-fosfat dehydrogenasen produkthemmes av NADPH er det derfor usannsynlig at enzymet er hemmet når  $[NADPH]/[NADP^+]$  er særdeles lavt.

d. NADPH brukes hovedsakelig som en reduktant i metabolismen.

**Svar: Riktig.** Siden NAD<sup>+</sup> brukes oksidativt, har metabolismen bruk for en reduktant i mange biosyntetiske reaksjoner. Denne rollen har NADPH.

Et nyfødt barn har fått påvist unormalt høye blodkonsentrasjoner av fenylalanin og fenylpyruvat. I slike tilfeller er fenylalaninhydroksylasen et sentralt enzym. Enzymet katalyserer følgende reaksjon:



16. Angi om hvert av følgende utsagn kan forklare de høye blodkonsentrasjonene av fenylalanin og fenylpyruvat. Begrunn dine svar:

a.) Fenylalanin-hydroksylasen har unormalt høy aktivitet.

**Svar: Feil. Høy [fenylalanin] indikerer at metabolismen av fenylalanin er hemmet. Fenylalanin-hydroksylasen er her sentral. Nedsatt aktivitet til dette enzymet er en mere sannsynlig forklaring.**

b.) Dihydropteridin-reduktasen er inaktiv.

**Svar: Riktig. Reaksjonen krever et koenzym; dette er dihydropteridin.**

**Dihydropteridin må reduseres til tetrahydropteridin for å være aktivt. Til dette anvendes dihydropteridin-reduktase. Er dette enzymet inaktivt blir det ikke dannet tetrahydropteridin og fenylalanin-hydroksylasereaksjonen vil ikke være aktiv.**

c.) Dihydrofolat-reduktasen er inaktiv.

**Svar: Feil. Reaksjonen inkluderer ingen en-karbon overføring. Følgelig er ikke dihydrofolat-reduktasen implisert.**

d.) Fenylpyruvat dannes fra fenylalanin.

**Svar: Korrekt. Fordi fenylalanin akkumulerer i blodbanen pga manglende omdannelse til tyrosin vil en andel av fenylalanin omdannes til fenylpyruvat ved hjelp av aminotransferaserer.**

#### Oppgave E (29 vekttall)

17. I hvilken reaksjonsvei er urinsyre et nedbrytningsprodukt? Gjør rede for reaksjonene som katalyseres av xantinoksidasen.

**Svar: Urinsyre er et nedbrytningsprodukt i katabolismen av puriner.**

**Xantinoksidase katalyserer reaksjonene hvor purinbasen hypoxantin blir omgjort til purinbasen xantin, og reaksjonen hvor xantin blir omdannet til urinsyre. Det er i disse trinnene hvor medikamentet allopurinol virker. Det forventes ikke strukturformler og hvilke andre molekyler som inngår i reaksjonene.**

18. Beskriv oppbygningen av nukleosomer.

**Svar: Et nukleosom består av en kjerne på åtte histonmolekyler (to av hver av H2A, H2B, H3 og H4) og DNA (146 basepar) kveilet 1,5-2 ganger rundt histonkjernen. Linker DNA og histon H1 kan også bli sett på som en del av nukleosomet.**

19. Forklar hvordan en G til C mutasjon i 3'-enden av et intron kan påvirke mRNA-sekvensen og dermed aminosyresekvensen i et protein.

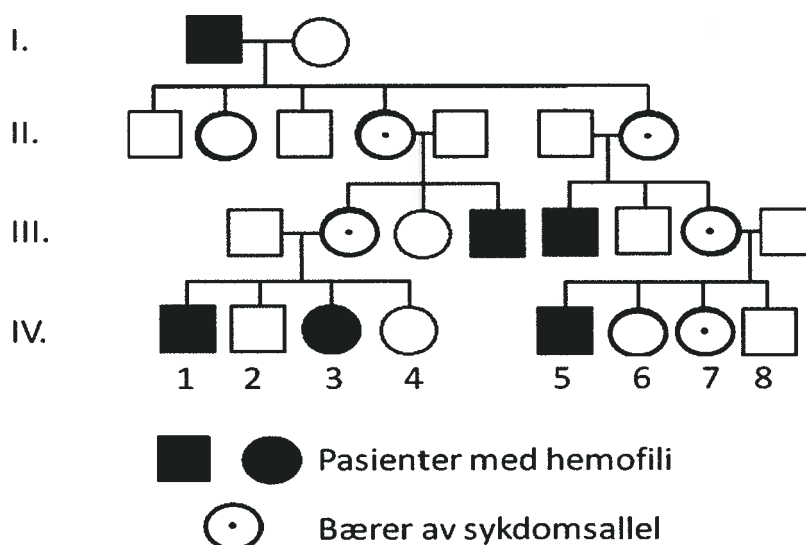
**Svar:** En mutasjon mot slutten av et intron vil kunne ødelegge 3'-spleisesetet og gjøre at spleisingen ikke blir utført på korrekt sted. Ofte vil i stedet 3'-spleisesetet til neste intron brukes. Dermed mistes et ekson i det bearbejdede transkriptet (exon skipping). Alternativt brukes seter som tilfeldigvis har sekvenslikhet med det muterte 3'-spleisetet (såkalte kryptiske spleiseseter). Disse er oftest lokalisert i introner. Spleising til slike seter innebærer at man får med intronsekvenser i det ferdige mRNA. Fordi disse delene av transkriptet ofte inneholder stopp-kodoner, fører dette vanligvis til produksjon av et for kort protein, hvor den C-terminale enden mangler.

20. Beskriv prinsippene for PCR (polymerase chain reaction). Gjør rede for hva denne metoden kan benyttes til.

**Svar:** - DNA blir varmet opp for å skille trådene i DNA (denaturering)  
- Primere blir hybridisert til de 2 trådene (annealing)  
- En polymerase syntetiserer nye DNA-tråder ved å inkorporere dNTP (DNA-syntese)

Hvert steg i denne prosessen foregår på forskjellige temperaturer. Denne syklusen blir kjørt mange ganger (ca. 30 ganger). På denne måten kan DNA amplifiseres. PCR kan benyttes i forskning og utvikling, og diagnostikk. Innen forskning er dette en metode for rask oppformering av bestemte DNA-områder. Innen diagnostikk kan PCR benyttes til å påvise genetiske sykdommer, kreft, tilstedeværelse av mikroorganismer, og tilstedeværelse av bestemte DNA-sekvenser.

Figuren viser arvegangen i en familie hvor hemofili (en blødersykdom) nedarves i et mønster som er forenlig med X-bundet recessiv arvegang. Sykdommen skyldes vanligvis mutasjoner i gener som koder for koagulasjonsfaktorer, oftest faktor 8 eller faktor 9.





21. Begrunn hvorfor X-bundet recessiv arvegang er den mest sannsynlige arvegangen i denne familien.

**Svar:** Siden sykdommen ikke finnes i hver generasjon i de forskjellige grenene i familien, er arvegangen mest sannsynlig recessiv. Sykdommen er hovedsakelig nedarvet fra frisk mor til syk sønn (skrått arvemønster), og vi ser ikke nedarving fra far til sønn. Derfor er arvegangen høyst sannsynlig X-bundet recessiv.

*X-bundet recessivt nedarvede sykdommer rammer oftest gutter.*

22. Beskriv kort en mekanisme som forklarer at individ IV-3 i dette slektstreet er kvinne og affisert.

**Svar:** Skjev X-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 inaktiveringen 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 F9-genet, slik at det hovedsakelig er det mutante allelet som uttrykkes i vevet. Dette har vært observert hos F9-mutasjonsbærere.

Det kan ikke utelukkes at individ IV-3 er homozygot, f. eks. som resultat av en de novo mutasjon i det andre allelet. Og kanskje noen nevner at en mutasjonsbærer med Turner syndrom (45,X) vil ha symptomer. Dette forventes ikke nevnt av studentene.

*Ved molekylærgenetisk undersøkelse av individ IV-1 ble en delesjon av 2 basepar påvist i kodon 13 i F9-genet (genet som koder for faktor 9).*

23.

a. Forklar hvorfor det er sannsynlig at den påviste genetiske variasjonen er sykdomsgivende.

**Svar:** Dette allelet koder ikke lenger for F9-proteinet. Rammeskift-mutasjonen resulterer i endret primærsekvens fra det punktet mutasjonen er lokalisert, og translasjonen vil ofte stoppe i et stoppkodon tidlig i den nye leserammen.

b. Hvilke metoder vil du bruke for å undersøke om denne genetiske variasjonen er tilstede i de andre pasientene i familien. Begrunn ditt valg.

**Svar:** Her ønsker man å undersøke ett spesifikt punkt i genomet hos alle i familien. For enkelt å amplifisere dette DNA slik at det kan analyseres, kan man benytte PCR med primere som flankerer mutasjonen. En detaljert beskrivelse av PCR er ikke nødvendig (dette er etterspurt i oppgave 20).

Når fragmentet man ønsker å undersøke er amplifisert er det enkleste å sekvensere dette, enten ved å benytte en av PCR-primene, eller en annen primer internt i fragmentet. Ved denne metoden vil alle basene i fragmentet bli avlest, inkludert posisjonen der mutasjonen ble påvist i pasienten.

Noen studenter vil kanskje nevne metoden PCR-RFLP og inkludere at denne forutsetter at mutasjonen affiserer et egnet restriksjonssete. Andre foreslår kanskje å benytte hybridiseringsbaserte teknikker, som blant annet vil kreve mye DNA.

*Omtrent halvparten av det humane genomet består av høyt repeterte, spredte sekvenser.*

24. Gi en kort beskrivelse av klassene av slike repeterte sekvenser.

**Svar: - LINE (Long interspersed nuclear elements) finnes i nesten en million kopier i det humane genomet (utgjør tilsammen 21% av genomsekvensen). En full-lengde LINE er 6-8kb i utstrekning.**

**- SINE (Short interspersed nuclear elements) finnes i over en million kopier i det humane genomet (utgjør 13%). En full-lengde SINE er 100-400bp i utstrekning.**

**- LTR retroposon (Retroviruslignende elementer) er 1,5-11kb i utstrekning og finnes i nesten en halv million kopier i det humane genomet (utgjør 8%).**

**- TE (Transposonliknende elementer) er opp til 3kb i utstrekning og det finnes ca en kvart million TE kopier i det humane genomet (utgjør 3%).**

**Disse fire elementene finnes spredt i det humane genomet og utgjør tilsammen ca 45% av genomsekvensen. Full-lengde kopier av LINE, TE og LTR-elementene inkluderer gener som koder for enzymer som muliggjør forflytting innen genomet, enten direkte av DNA elementet (TE), eller via et RNA-transkript (LINE og LTR).**

25. Gjør kort rede for hypotesen om en RNA-verden og angi hvilke holdepunkter vi har for denne hypotesen.

**Hypotesen går ut på et tidlig trinn i utviklingen av liv var den genetiske informasjonen basert på selvreplikerende RNA-molekyler, og ikke som nå på DNA.**

**Alle moderne livsformer er basert på en arbeidsdeling mellom DNA («replikatorene») og proteiner («katalysatorene», som ivaretar nesten alle funksjonelle oppgaver i cellene). Siden de to gruppene molekyler er gjensidig avhengig av hverandre, er spørsmålet hvordan samspillet mellom dem kom i gang.**

**I tillegg til at RNA kan oppformere seg ved baseparing på samme måte som DNA, kan de som enkelttrådede molekyler folde seg i kompliserte tredimensjonale strukturer og dermed ha katalytiske egenskaper, på samme måte som proteiner. I RNA-verden var således de to grunnleggende funksjonene – replikasjon og katalyse – ivaretatt av samme molekyl. I følge hypotesen ble den replikerende, informasjonsbærende funksjonen senere overtatt av DNA, og den katalytiske (samt etterhvert tallrike andre funksjoner) av proteiner ved at aminosyrer og etter hvert peptider, ble rekruttert som «kofaktorer» av RNA-molekylene. Hypotesen gir således en forklaring på hvordan arbeidsdelingen mellom DNA og proteiner kan ha oppstått.**

**Holdepunkter er 1) RNAs sentrale rolle som midtpunkt mellom DNA og protein. 2) Påvisning av fortsatt eksisterende RNA-molekyler med katalytisk evne (ribozymer), deriblant ribosomets peptidyltransferase-aktivitet. 3) RNA-molekylers sentrale oppgaver i metabolismen, som energikilde (ATP og GTP), deler av koenzymmer (NADH, NADPH, FAD, CoA) og biosyntese av karbohydrater**

og lipider (UDP-glukose, CDP-diacylglycerol). 4) Rolle i signalformidling, med ATP i ekstracellulær signalering og cAMP og cGMP i intracellulær signaloverføring.

#### Oppgave F (17 vekttall)

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

- a. Hvilke strukturer peker pilene A-D på?  
b. En stiplet linje deler bildet i to ulike vevsområder. Hva kaller vi vevsområdene ovenfor og nedenfor linjen? Begrunn svaret.

**Svar: A: nukleolus (i motornevron). B: cytoplasma (i motornevron). Nissl-legemer, ER eller ribosomer godtas også som riktig svar her. C: cellekjerne (i motornevron). ekstendert kromatin, eventuelt eukromatin, godtas som riktig svar. D: cellekjerne (i gliacelle). Bildet er tatt fra overgangen mellom grå substans (over stiplet linje) og hvit substans (nedenfor stiplet linje). Vi ser at grå substans inneholder et nervecellelegeme (finnes ikke i hvit substans). Hvit substans inneholder tallrike myeliniserte aksoner i tverrsnitt (ses som runde strukturer med en prikk i midten (aksonet)).**

27. Angi oppbygging av og funksjoner til basalmembranen.

**Svar: Basalmembranen er en overgangssone mellom organer/strukturer og omgivende bindevev. Den er bygget opp av et nettverk bestående av kollagen IV, laminin, fibronektin, entaktin og proteoglykaner. Basalmembranen har 3 hovedfunksjoner: 1) den er feste til bindevev, 2) den er et molekyl- og cellefilter og 3) den strukturerer vevet den ligger ved.**

28. Beskriv kort funksjoner til de forskjellige komponentene i ekstracellulær matriks.

**Svar: 1. Ulike kollagener danner fibre eller nettverk og gir vevet styrke og struktur. 2. Elastin er et elastisk protein med funksjoner i elastisk vev som arterier og lunge. 3. Fibronektin og laminin er bindingsproteiner mellom f.eks kollagener og integriner. 4. Proteoglykaner og glykosaminoglykaner motstår kompresjon, øker vevsvolumet, smører ledd, virker som molekylfilter og som reservoar for signalmolekyler.**

29.

- a. Beskriv kort forskjellen i struktur og funksjon mellom mikrovilli og cilier.

**Svar: Begge er tynne fingerliknende utløpere på celleoverflaten, men er helt ulike med hensyn til oppbygning og funksjon.**

**Mikrovilli er fylt opp av en bunt (20 – 30) parallelt forløpende aktinfilamenter kryssbundet av aktinbindende proteiner (ABP). De er langsetter sideveggene bundet til yttermembranen ved myosin-I-molekyler og i spissen av et spesielt «capping» ABP. Filamentene er orientert med plussenden mot spissen av villus og minusenden går inn i terminaflatningen i cytosol under filamentene, der de er**

kryssbundet bl.a. av myosin-II-molekyler. Interaksjonene med ABP, inklusive myosinene er sentrale for at mikrovilli skal opprettholde sin fasong. Den viktigste funksjonen er å øke overflaten til celler engasjert i stor transport av molekyler over membranen. (De har også andre oppgaver, ikke omtalt i undervisningen og ikke forventet som svar.)

Cilier deles i motile (bevegelige) og non-motile. Begge har en sentral kjerne av mikrotubuli (MT), ordnet med 9 perifere dobbeltrør. I motile cilier har vi i tillegg to sentrale enkeltrør, mens disse mangler i non-motile cilier. Ved roten av ciliene går MT over i en struktur kalt basallegemet, der de ni dobbeltrørene går over i trippelrør. MT er bundet sammen av ulike mikrotubuli-assosierte proteiner (MAPer), der de viktigste er dyneiner, som er motorproteiner som frembringer bevegelser av ciliene ved at de frembringer forskyvninger av dobbeltrørene i forhold til hverandre. Motile ciliers funksjon er å frembringe bevegelse, enten av hele cellen (som sædceller, der ciliet kalles flagelle, og ulike encellede eukaryoter), eller av væsken på overflaten av cellen. Væsken som beveges er vanligvis gjort viskøs ved tilsetning av mukoproteiner, og bevegelsen kalles derfor mukociliær transport. Non-motile cilier har sensoriske funksjoner, bl.a. gir de cellen informasjon om væskestrøm på cellens overflate.

b. Gi eksempler på vev/organer der du finner mikrovilli og/eller cilier.

**Svar: Mikrovilli finnes spesielt på den apikale overflaten av epitel, og i høyest grad i vev der det foregår stor absorpsjon. Det mest underviste eksempelet på dette er tarmepitel, dernest epitelet i nyrene. (De finnes også på andre celler, som f eks eggcellen og leukocytter, spesielt lymfocytter, men dette forventes ikke som svar).**

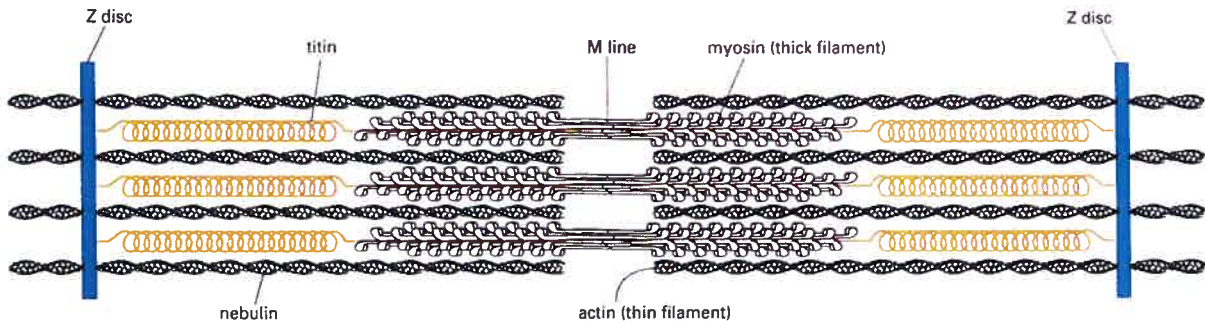
**Motile cilier finnes spesielt i luftveiene, deler av sædveiene og i egglederen (involvert i transport av sot, sæd og egg).**

30.

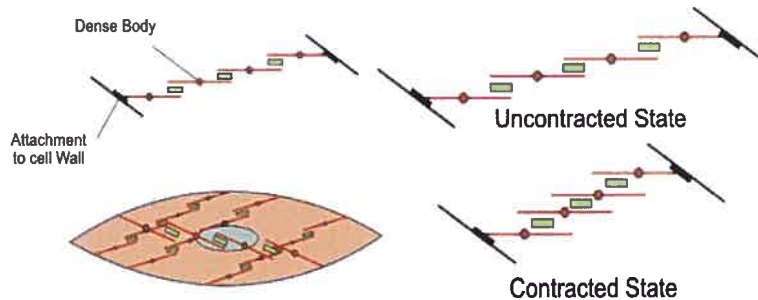
a. Beskriv oppbyggingen av det kontraktile apparatet i skjelettmuskelceller og i glatt muskulatur.

**Svar: I skjelettmuskulatur er det kontraktile apparat oppdelt i et enormt antall sarkomerer (2 – 2,5  $\mu\text{m}$  lange) adskilt av Z-skiver. I hver sarkomer ligger bunter av dobbeltrådige aktinfilamenter med plussenden festet i Z –skivene og minusenden inn mot midten. Mellom aktintrådene ligger bunter av myosin-II-molekyler med halene vendt mot midten av sarkomeren og hodene vendt i retning Z-skivene. Myosin-molekylene ligger forskutt i forhold til hverandre (og likner dermed flaskeborster, med børstehoder i begge retninger). Aktin- og myosinmolekylene er ordnet buntvis i såkalte myofibriller, men der sarkomerene ligger i samme register tvers gjennom hele muskelcellene. Det betyr at for alle myofibrillene ligger myosinbuntene side om side, hvilket gir**

opphav til den karakteristiske tverrstripningen av skjelettmuskulatur (og hjertemuskulatur) sett i mikroskopet.



I glatt muskulatur har vi ikke samme buntvise anordning i myofibriller og ikke oppdeling i sarkomerer. Aktinfilamentene går på skrått i et kryssende nettverk gjennom muskellcellene og fester seg med plussenden i yttermembranen (via proteinkomplekser). På samme måte som i tverrstripet muskulatur er de assosiert med myosin-II-molekyler, men disse ligger buntet sammen i register tvers gjennom cellen og vi får derfor ikke mikroskopisk synlig tverrstripning (derfor benevnningen «glatt» muskulatur).



b. Gjør rede for forskjeller i regulering av kontraksjonen mellom disse to typene muskelceller.

**Svar: I skjelettmuskulatur er kontraksjonen styrt ved regulering av fysisk tilgang av myosinhodene til aktintrådene.** I hvile er tilgangen blokkert av trådformede tropomyosinmolekyler som ligger langsetter aktintrådene. Posisjonen til tropomyosintrådene er regulert av proteinkomplekset troponin, som ligger regelmessig spredt langs aktintrådene. Ved økning av  $[Ca^{++}]$  i cytosol binder  $Ca^{++}$ -ioner seg til troponin (subenheten kalt troponin-C) og induserer en konformasjonsendring av troponinkomplekset. Derved trekkes tropomyosintrådene til side slik at myosinhodene får tilgang til aktintrådene slik at kontraksjon initieres. Økningen av  $[Ca^{++}]$  skyldes utslipp fra sarkoplasmatiske retikulum (SR) gjennom regulerte  $Ca^{++}$ -kanaler i SR-membranen. Åpning av disse  $Ca^{++}$ -kanalene er koplet til depolarisering av T-rørmembranen utløst av aksjonspotensialer, som er utløst av nervestimulering av muskelcellen via motornevrer. Med mindre det skjer ny stimulering av muskelcellen pumper

$\text{Ca}^{++}$ -ionene raskt tilbake inn i SR, slik at hele prosessen reverseres med blokkering av tilgang mellom myosin og aktin. Forløpet kan oppsummeres som følger:

Nervestimulering → aksjonspotensial → depolarisering av T-rørmembranen → konformasjonsendring av protein i T-rørmembranen induserer åpning av  $\text{Ca}^{++}$ -kanaler i SR →  $[\text{Ca}^{++}] \uparrow$  i cytosol → konformasjonsendring av troponin → tropomyosin avblokkerer tilgang til aktin → kontraksjon

I glatt muskulatur er kontraksjonen regulert ved fosforylering/defosforylering av myosin (av molekyler kalt myosin lette kjeder (light chains), assosiert med myosinhodet). Det er ulike veier for regulering av denne fosforyleringen, der den viktigste er via et enzym («myosin-lett-kjede-kinase»), hvis aktivitet er styrt av  $\text{Ca}^{++}$  (som bundet til proteinet calmodulin (nært beslektet med troponin-C) aktiverer denne kinasen).

For begge typene muskulatur er økning av  $\text{Ca}^{++}$  i cytosol en fellesnevner. I skjelettmuskulatur kommer  $\text{Ca}^{++}$ -ionene i hovedsak fra SR, mens de i glatte muskelceller kommer utenfra. En viktig forskjell er at for skjelettmuskelceller er nervestimulering et nødvendig første ledd, mens de fleste glatte muskelceller er uavhengige av direkte nervestimulering (flere undertyper av glatte muskelceller med komplekse mønstre for regulering av  $\text{Ca}^{++}$ -kanaler i yttermembranen).



