



# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

Kontinuasjonseksamen, MEDSEM/ODSEM2 - Vår 2014

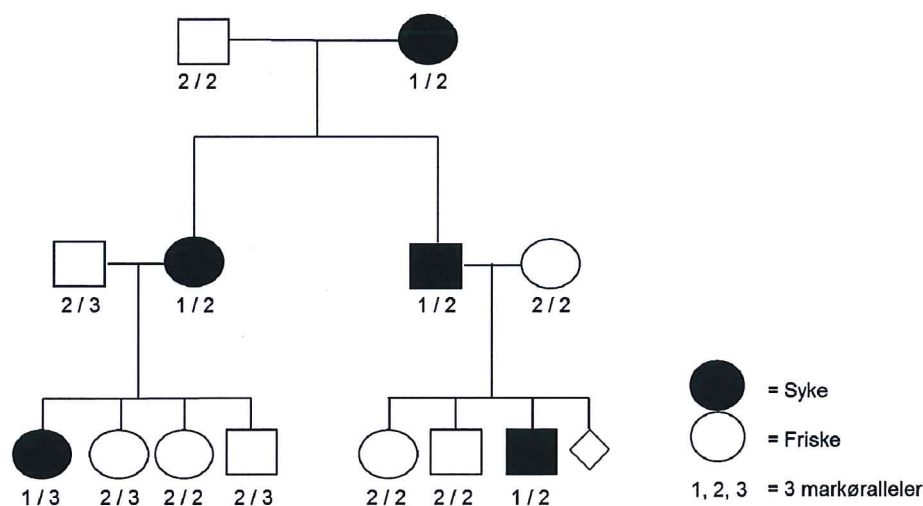
Onsdag 13. august 2014 kl. 09:00 - 15:00

Oppgavesettet består av 6 sider, inkludert vedlegg

Opplysninger: Hjelpemidler Citizen SR-270X kalkulator

### Oppgave A (12 vekttall)

Figuren nedenfor viser en familie hvor en sykdom nedarves autosomt dominant. Genotypen for en genetisk markør som er nært koblet til sykdomsgenet er vist i figuren.



1. Forklar hvordan det er mulig å benytte denne genetiske markøren for å undersøke om det nyfødte barnet har arvet sykdomsallelet.
2. Forklar kort hvordan feil segregering av kromosomer kan gi opphav til uniparental disomi.
3. Forklar kort hvordan uniparental disomi kan gi opphav til sykdom.
4. Gjør rede for hvilke konsekvenser punktmutasjoner i et gen kan ha for et proteins primærstruktur.

### Oppgave B (12 vekttall)

5. Gi en generell beskrivelse av DNA-replikasjon i eukaryote celler. Hva menes med korrekturlesning (proofreading) i forbindelse med DNA-replikasjon?
6. Forklar prinsippet for Sangers dideoksymetode for DNA-sekvensering.
7. Hva menes med alternativ spleising?
8. Gjør rede for initiering av translasjonen i prokaryote og eukaryote celler.

### Oppgave C (8 vekttall)

*Aktiv human HMGCoA reduktase (3-hydroksyl-3-metylglutaryl-Koenzym-A-reduktase) er en tetramer, der de fire monomere holdes på plass av ikke-kovalente bindinger.*

9.
  - a. Forklar kort hva som menes med proteiners primær-, sekundær-, tertiær- og kvaternærstruktur.
  - b. Gi tre eksempler på bindinger som medvirker til stabilisering av disse proteinstrukturene.

*HMGCoA reduktase, som er et viktig regulatorisk enzym i kolesterolsyntesen, kan bli hemmet av produktet kolesterol. Dette er et eksempel på allosterisk 'feed-back' regulering.*

10.
  - a. Hva menes med et allosterisk sete i et enzym?
  - b. Hva menes med feed-back regulering av enzymaktivitet?

### Oppgave D (6 vekttall)

11. Hva menes med aktiv og passiv membrantransport? Gi eksempler på hver av disse prosessene.
12. Hvordan passerer vann gjennom plasmamembranen? Gi minst to eksempler.

### Oppgave E (10 vekttall)

13. Beskriv oppbyggingen av en heteromer G-proteinkoblet reseptor, og angi hvilke domener vi finner i en slik reseptor.

*Det finnes en rekke heteromere G-proteiner som er bygget opp av forskjellige  $\alpha$ -subenheter og  $\beta\gamma$ -subenheter.*

14. Hva blir resultatene av aktivering av en reseptor som interagerer med et heteromert G-protein som inneholder henholdsvis en  $\alpha_i$ -subenhet, en  $\alpha_s$ -subenhet eller en  $\alpha_q$ -subenhet?

15. Beskriv to signalveier fra en aktivert reseptor med egen tyrosinkinase-aktivitet som enten fører til celleproliferasjon (celledeling) eller til celleoverlevelse (antiapoptotisk signal). Bruk gjerne tegninger. (Cellesyklus- og apoptosemaskineriene forventes ikke beskrevet.)

### Oppgave F (8 vekttall)

16. a. Beskriv morfologiske karaktertrekk ved henholdsvis nekrose og apoptose.  
b. Forklar hvordan cytokrom c er en nøkkelfaktor for å avgjøre om en celle skal dø ved nekrose eller apoptose.
17. Gi minst ett eksempel på hvordan mutasjoner i gener som koder for apoptosemaskineriet kan føre til utvikling av kreft.

### Oppgave G (6 vekttall)

*Kjemisk signaloverføring i nervesystemet foregår ved at presynaptiske neurotransmittere frisettes og binder seg til spesifikke postsynaptiske reseptorer.*

18. Beskriv hvordan binding mellom en transmitter og en reseptor kan føre til enten depolarisering eller hyperpolarisering av de postsynaptiske membranene, og angi navnene på de ulike potensialforandringene som derved oppstår.
19. Angi hvordan den postsynaptiske cellen (mottagercellen) summerer de ulike postsynaptiske membranpotensialforandringene som er fremkalt av den synaptiske transmisjonen slik at nye aksjonspotensialer kan oppstå i cellen.

### Oppgave H (14 vekttall):

*Sentralnervesystemets energimetabolisme skiller seg fra energimetabolismen i de fleste øvrige organer.*

20. Angi om hver av de følgende metabolittene kan bli til energisubstrater for sentralnervesystemet, og begrunn dine svar.
- a. Fettsyrer i blodbanen.
  - b. Skjelettmuskelglykogen.
  - c. Leverglykogen.
  - d. Triacylglyserol lagret i fettvev.
  - e. Acetoacetat og  $\beta$ -hydroksybutyrat i blodbanen.

*$\beta$ -Oksidasjon av lange fettsyrer krever oftest medvirkning av karnitin.*

21. a. Beskriv funksjonen til karnitin hva angår  $\beta$ -oksidasjon av lange fettsyrer (reaksjonene i  $\beta$ -oksidasjonen skal ikke beskrives).
- b. Beskriv den rollen malonyl-CoA har i forhold til  $\beta$ -oksidasjonen.
- c. Har karnitin noen funksjon hva angår  $\beta$ -oksidasjon av korte fettsyrer (fettsyrer med 10 eller færre karbonatomer)? Begrunn ditt svar.

22. *Elektrontransportkjeden anvendes når cellene skal syntetisere ATP.*

- a. Beskriv hvordan den kjemosmotiske hypotesen forklarer at fri energi generert i elektrontransportkjeden gir opphav til ATP.
- b. Forklar hvordan frikopling, for eksempel med 2,4-dinitrofenol, stimulerer flyten av elektroner gjennom elektrontransportkjeden og mitokondrielt  $O_2$ -forbruk. Forklar effekten frikopling har på mitokondriell syntese av ATP.
- c. Peptidet valinomycin gjør den indre mitokondrielle membranen permeabel for  $K^+$ . Hvilke konsekvenser vil dette ha for mitokondrienes  $O_2$ -forbruk og syntese av ATP? Begrunn ditt svar.

### **Oppgave I (6 vekttall):**

23. Angi struktur og funksjon av desmosomer.
24. Angi struktur og funksjoner av glykosaminoglykaner/proteoglykaner

### **Oppgave J (6 vekttall):**

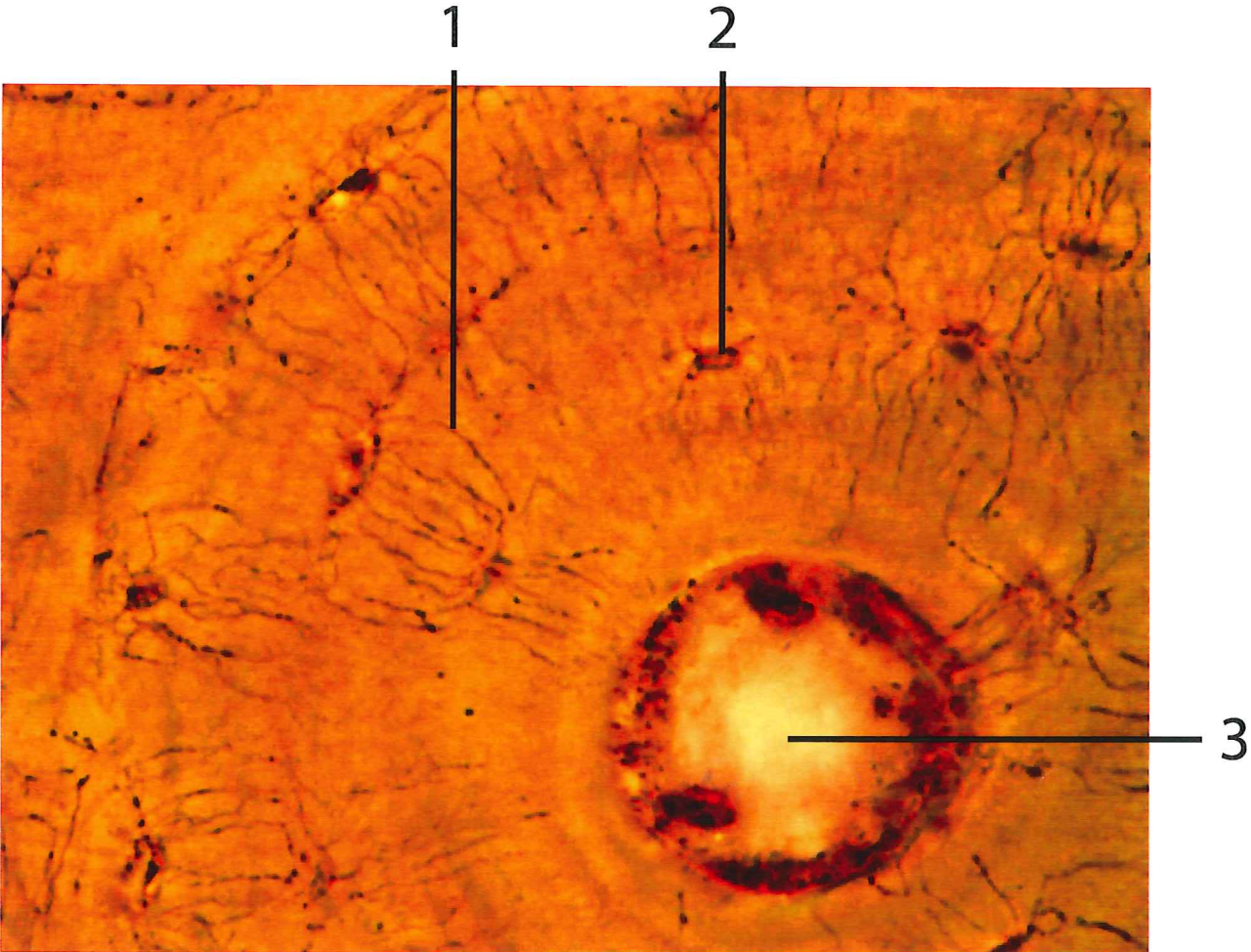
25. Beskriv med tegninger de strukturelle endringene som skjer under nevrulering.
26. a. Beskriv opphavet til nevrallistceller.
- b. Angi minst 3 forskjellige celletyper som stammer fra nevrallisten.
- c. I hoderegionen gir nevrallisten opphav til vevstyper som ellers i kroppen stammer fra mesoderm. Hvilke vevstyper er dette?

### **Oppgave K (12 vekttall):**

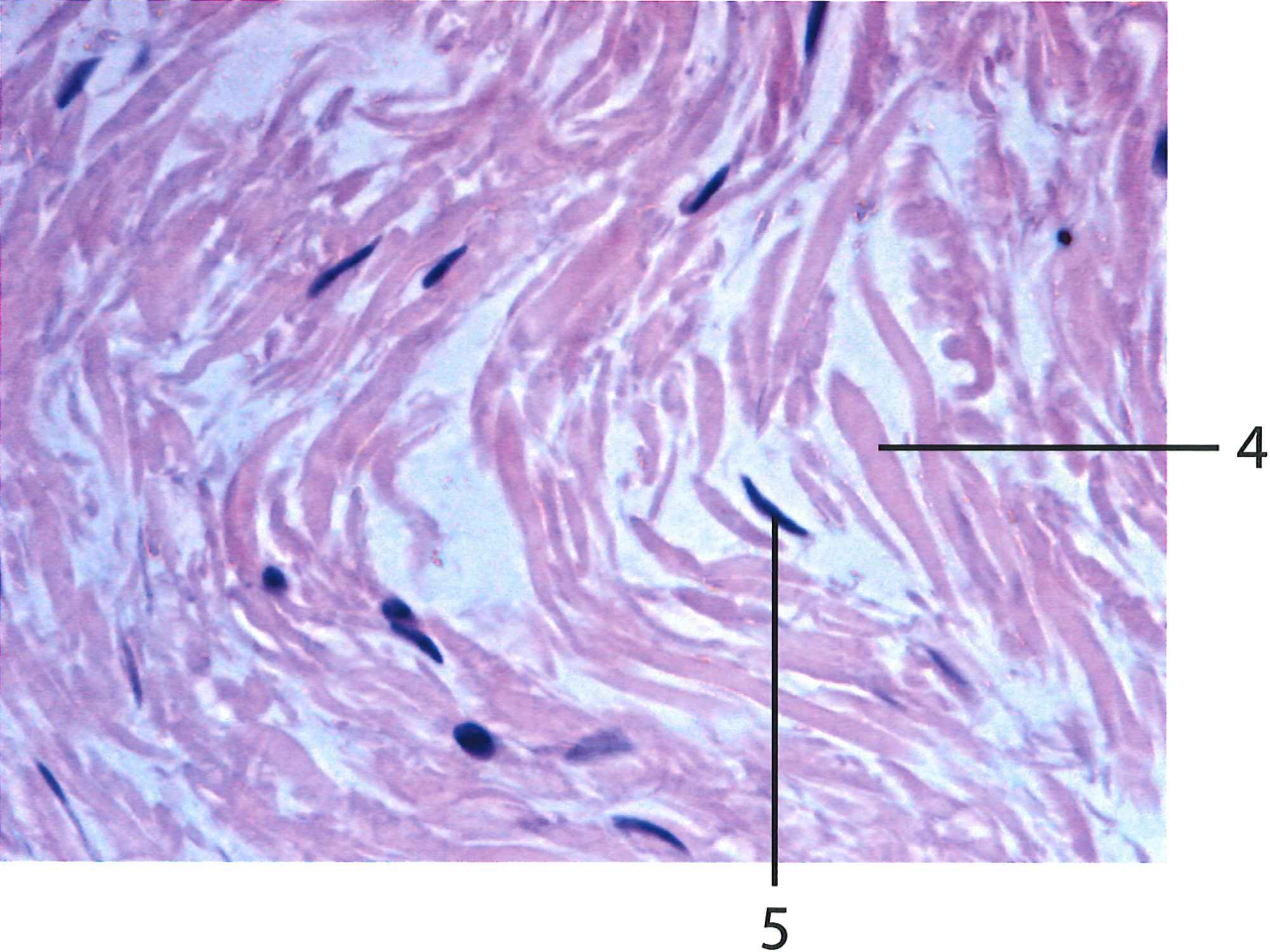
27. Gjør kort rede for oppbygningen av henholdsvis eksokrine og endokrine kjertler. Forklar (gjærne med tegning) hvordan slike organer dannes i fosterlivet.

28. Beskriv minst tre ulike sekresjonsmekanismer som benyttes av ulike kjertelceller.
29. Aktinfilamenter (også kalt mikrofilamenter) er viktige for mange av cellens funksjoner.
  - a. Gjør rede for molekylær oppbygning av aktinfilamenter.
  - b. Aktinfilamenter er dynamisk ustabile. Forklar i enkle trekk hva dette innebærer.
  - c. Beskriv minst fire ulike typer av aktinbindende proteiner og hvordan disse bestemmer/regulerer aktinfilamentenes funksjon (navnene på proteinene kreves ikke).
30. Hvilke vevstyper ser vi på de to vedlagte lysmikroskopiske bildene A og B (Vedlegg 1)? Begrunn svaret. Hvilke strukturer peker pilene 1 – 5 på?

A



B





# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

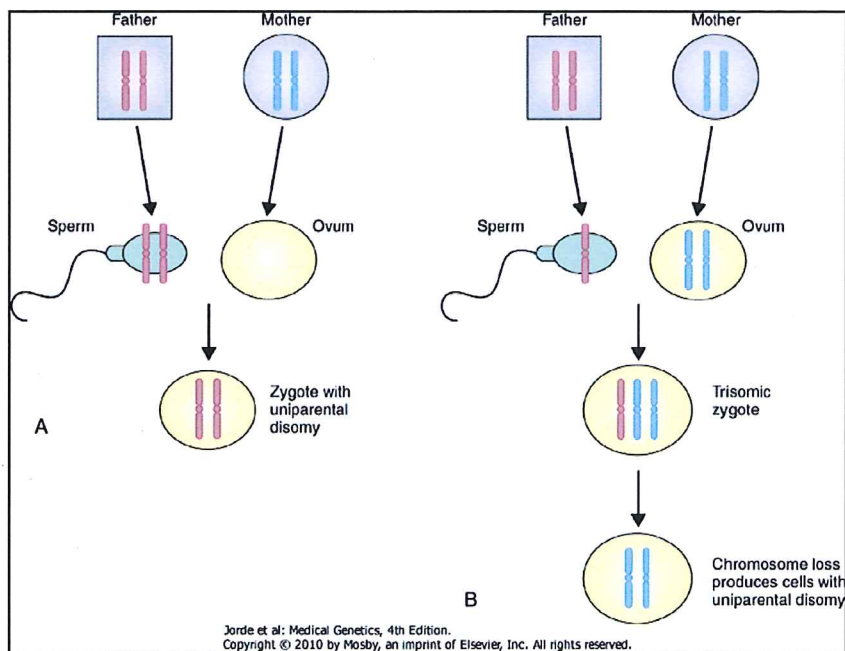
Kontinuasjoneksamen, MEDSM/ODSEM2, Vår 2014

Onsdag 13. august 2014 kl. 09:00-15:00

Sensorveiledning

### Oppgave A

1. Vi ser at markørrellel 1 nedarves sammen med sykdomsallelet fra første til tredje generasjon. Hvis man forutsetter at det ikke har forekommet overkrysning mellom den nært koblede genetiske markøren og den sykdomsgivende mutasjonen, er fasen kjent; markørrellel 1 og sykdomsallelet sitter sammen på det ene av de to homologe kromosomene. Siden far til det nyfødte barnet er heterozygot for markøren, vil man kunne type denne markøren for å avgjøre om barnet har arvet homologen med allelet uten mutasjon (barnet homozygot for markøren, 2/2) eller sykdomsallelet (barnet heterozygot for markøren).
2. Ved samtidig feil segregering («non-disjunction», ND) av det samme kromosomet i mors og fars gametogenese vil det f eks dannes en gamet hos mor som bærer ett ekstra kromosom mens en av gametene fra far mangler dette kromosomet. En befruktning vil resultere i en zygote med riktig kromosomtall, men de to kopiene av det feilsegregerte kromosomet kommer fra den ene av foreldrene (fra mor i eksempelet) (se figur). Dette kalles uniparental disomi. Alternativt kan en zygote som har 47 kromosomer som resultat av ND i meiosen hos en av foreldrene miste det ekstra kromosomet ved ND i en tidlig mitotisk deling. Da har uniparental disomi oppstått ved trisomi redning.



3. En del kromosomer inneholder imprintede gener. Disse genene uttrykkes forskjellig avhengig om de er lokalisert på kromosomet som er arvet fra far eller arvet det homologe kromosomet fra mor. F eks inneholder en region av kromosom 15 et gen som kun er aktivt på det maternelle kromosomet, og den samme regionen inneholder gener som kun er aktive på det paternelle kromosomet. Uniparental disomi av kromosom 15 vil resultere i at noen av disse genene ikke uttrykkes hos barnet, og barnet får enten Prader-Willi eller Angelman syndrom avhengig av om de to kopiene av kromosom 15 kommer fra hhv mor eller far. Noen vil også nevne at et barn som har arvet 2 identiske kromosomer fra en av foreldrene, uniparental isodisomi, vil kunne bli syk hvis et recessivt sykdomsallel er lokalisert på denne homologen. Dette er ikke nødvendig for å få full uttelling på oppgaven.
  
4. I forelesninger har følgende mutasjoner blitt diskutert: 1) Sense-mutasjoner (silent mutasjoner) vil kun endre et kodon, men vil ikke føre til endring i primærstrukturen. Dette fordi flere kodon koder for samme aminosyre. 2) Missense-mutasjoner gir utskiftning av én aminosyre med en annen; ellers uendret aminosyresammensetning. Endret primærsekvens vil kunne påvirke proteinets funksjon. 3) Nonsense-mutasjoner introduserer et stoppkodon, som kan resultere i et kortere protein. 4) Rammeskift-mutasjoner (f eks delesjon av ett basepar) vil gi endret primærsekvens fra det punktet mutasjonen er lokalisert og vil ofte i tillegg innføre et stoppkodon i den nye leserammen. 5) Read-through-mutasjoner vil føre til at et stoppkodon endres til et kodon for en aminosyre slik at proteinet blir forlenget til neste stoppkodon. 6) Spleisesete-mutasjoner ødelegger et spleisesete og gjør at spleisingen ikke blir utført på korrekt måte. Resultatet kan være at sekvensen fra et ekson uteblir i det bearbejdede transkriptet ("exon skipping"). Alternativt kan transkriptet spleises ved et sete som har likhet med et spleisete (kryptiske spleiseseter). Spleising til slike seter innebærer ofte at intronsekvenser inkluderes i det ferdige mRNA. Fordi disse delene av transkriptet ofte inneholder stopp-kodoner, fører dette vanligvis til produksjon av et for kort protein. 7) Mutasjoner i ikke kodende del av ekson vil ikke påvirke primærsekvensen til proteinet, men vil kunne påvirke mengden av genprodukt.

### **OPPGAVE B (12 vekttall)**

5.

Del 1: Følgende elementer bør være med i en besvarelse:

DNA-replikasjonen foregår i S-fasen av cellyklus.

Multiple startsteder for replikasjonen.

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

Replikasjonsgaffel.

"Leading strand" og "lagging strand".

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



DNA-polymeraser katalyser polymerisering i 5'- til 3'-retning.  
Okazaki-fragmenter på "lagging strand".  
DNA-ligase.  
Korrekturlesning ved hjelp av 3'- til 5'-exonukleaseaktivitet  
DNA-helikaser og DNA-topoisomeraser.  
Endene av kromosomene replikeres ved hjelp av telomeraser.

Del 2:

Korrekturlesning ved hjelp av 3'- til 5'-exonukleaseaktivitet. Feilinkorporert base ved 3'-enden av den voksende DNA-tråden blir fjernet ved hjelp av 3'- til 5'-exonukleaseaktivitet forbundet med DNA-polymerasen. Deretter blir korrekt base inkorporert.

6. Det forventes at studentene beskriver hovedtrinnene i Sanger dideoxymetoden og at de gjør rede for manuell og/eller automatisk DNA-sekvensering: Trenger enkelttrådig DNA (templat), primer, dNTP, ddNTP, DNA polymerase og buffer. Reaksjonen settes opp i 4 rør med henholdsvis ddGTP, ddATP, ddTTP, ddCTP (eller i et 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. Enkelte studenter kan gi en mer detaljert beskrivelse, men dette er ikke påkrevet.

7. Alternativ spleising innebærer at forskjellige exon-sekvenser vil bli beholdt i forbindelse med prosesseringen av primærtranskriptet til det modne mRNA. Det vil oppstå forskjellige mRNA. Hvis disse mRNA-forskjellene omfatter den åpne leserammen, fåes forskjellig aminosyresekvens og dermed mulighet for endret funksjon av proteinet som mRNA koder for.

8. Initiering av translasjon i prokaryote celler krever følgende komponenter:

De to ribosomale subenheter (50S- og 30S-subenhetene).

mRNA.

tRNA (med antikodon som vil binde AUG på mRNA) hvor formylmetionin er bundet i 3'-enden av tRNA.

GTP som energikilde.

Initieringsfaktorer (IF).

16SrRNA i 30S-subenheten binder Shine-Dalgarno-sekvensen i mRNA. Dette danner en dobbelt-trådet RNA-struktur som binder mRNA til ribosomet slik at startkodonet (AUG) på mRNA plasseres ved P-setet på 30S-subenheten. tRNA med formylmetionin binder seg til AUG på mRNA i P-setet. Deretter binder 50S-subenheten seg og vi får dannet 70S initieringskompleks. IF og GTP bidrar i de beskrevne prosessene.

Initiering av translasjon i eukaryote celler krever følgende komponenter:

De to ribosomale subenheter (60S- og 40S-subenhetene).

mRNA.

tRNA (med antikodon som vil binde AUG på mRNA) hvor metionin er bundet i 3'-enden av tRNA.

GTP som energikilde.

Eukaryote initieringsfaktorer (eIF).

Eukaryot mRNA har ikke Shine-Dalgarno-sekvens slik de prokaryote mRNA har. I eukaryot mRNA er det en ATP-krevende scanning process mellom 5'UTR på mRNA og 40S-subenheten som gjør at mRNA plasserer seg riktig på 40S-subenheten. I denne prosessen er cap-strukturen på 5'-enden av mRNA og eIF viktige. På denne måten blir startkodonet (AUG) på mRNA plassert ved P-setet på 40S-subenheten. tRNA med metionin i 3'-enden binder seg til AUG på mRNA i P-setet. Deretter binder 60S-subenheten seg og vi får dannet 80S initieringskompleks. eIF og GTP bidrar i de beskrevne prosessene.

### Oppgave C (8 vekttall)

9. a. Primærstruktur: Aminosyrer koplet sammen i kjede ved peptidbindinger (kovalente). Sekundærstruktur: Regulære arrangementer av polypeptidkjeden innen molekylet.

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

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

Kvaternærstruktur: To eller flere polypeptidkjeder koplet sammen (dimer, tetramer, oligomerer, for eksempel: HMGCoA Reduktase med sine 4 polypeptidkjeder).

b. Peptidbinding mellom aminosyrene som nevnt ovenfor.

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

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

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

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

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

10.a. Allosterisk regulering, er kontroll av enzymets aktivitet ved binding av stoffer eller proteiner til et annet område av enzymet enn det aktive setet, kalt et allosterisk sete. Allosteriske proteiner kan ha et eller flere allosteriske seter og har ofte to eller flere underenheter. Binding av et substratmolekyl til et allosterisk enzym vil påvirke tendensen til å binde det neste substratmolekyl (homotrop effekt), og binding av et regulatormolekyl på et eget sete vil påvirke bindingen av substratet på sitt sete (heterotrop effekt). Effekten formidles via endringer i proteinets romlige struktur (konformasjon).

b. Feedback regulering - et produkt i en reaksjonsvei hemmer eller stimulerer et tidligere trinn i samme reaksjonsvei, vanligvis den hastighetsbestemmende reaksjon.

### Oppgave D (6 vekttall)

11. Aktiv transport krever tilførsel av energi og kan skje mot en konsentrasjonsgradient.

I primær aktiv transport er ATP den direkte energikilden. I sekundær aktiv transport er den energikrevende transporten koblet til samtidig transport av et ion i en retning som reduserer ionets potensielle energi. Transporten går fra lav til høy konsentrasjon.

Det er ulike former for passiv transport og at det ikke krever energi og bestemmes av konsentrasjonsgradienten- fra høyere til lavere konsentrasjon av stoffet.

Diffusjon gjennom lipidlag.

Diffusjon gjennom vannfylte proteinkanaler (ionekanaler med hydrasjonsskall)

Binding til transportproteiner (fasilitert transport), som bærer stoffet gjennom membranen og frigjør det på motsatt side. Hydrofile molekylener som er for store til å passere gjennom ionekanaler, kan likevel transporteres passivt gjennom membranen. Det skjer ved at molekylene bindes til spesielle transportproteiner. Bindingen forandrer transportproteinets form slik at molekylet eksponeres for den andre siden av membranen. Der brytes bindingen, og molekylet diffunderer ut i vannløsningen.

12. Selv om vannmolekylene er polare kan de diffundere gjennom lipidmembranen. Dette er fordi vannmolekylene er så små at de beveger seg mellom lipidmolekylene. Plasmamembranen virker som en semipermeabel membran. Vann transporteres passivt til den siden av membranen der løsningen har høyest osmolaritet (der vannkonsentrasjonen er lavest).

Diffusjon av vann gjennom vannfylte proteinkanaler (ionekanaler med hydrasjonsskall)

Plasmamembranen har spesielle proteinkanaler (vannkanaler, aquaporiner (AQP)) som er særlig permeable for vann. Vannkanalfamilien består av 13 forskjellige isoformer som ligner på hverandre.

### Oppgave E (10 vekttall)

13. G-protein koblede reseptorer inneholder et ekstracellulært ligandbindingsdomene, syv transmembran domener og et intracellulært domene som ved aktivering interagerer med et heteromert (trimert) G-protein. I nærheten av det domenet som interagerer med det heteromere G-proteinet, finner man enkelte seriner og threoniner som kan fosforyleres. Denne fosforyleringen kan regulere bindingen av det heteromere G-proteinet til reseptoren og derved regulere aktiviteten til reseptoren.

14. En aktivert  $\alpha_i$ -subenhet (med bundet GTP) vil inhibere adenylatsyklase. En aktivert  $\alpha_s$ -subenhet (med bundet GTP) vil aktivere adenylatsyklase. En aktivert  $\alpha_q$ -subenhet (med bundet GTP) vil aktivere fosfolipase C

15: Både overlevelsessignaler og proliferasjonssignaler aktiverer reseptor tyrosinkinaser.

Et mitogent vekstsignal aktiverer en reseptor-tyrosinkinase ved at reseptoren dimeriserer og man får auto kryssfosforylering på utvalgte tyrosinresidkjedder. De fosforylerte tyrosinene er bindingssteder for proteiner som inneholder et SH2 domene. Et protein med SH2 domene som binder til et fosforylert tyrosin er adaptorproteinet

Grb2. Dette proteinet binder og aktiverer det Ras-aktiverende proteinet SOS som bytter ut GDP med GTP i Ras. Derved aktiveres Ras som i sin tur aktiverer en MAPkinase kinase kinase (Raf). Denne kinasen aktiverer ved fosforylering MAP kinase kinase (MEK) som fosforylerer og aktiverer MAP kinase (Erk). Aktivert MAP kinase fosforylerer en rekke substrater i cytoplasma, men translokteres også til kjernen hvor den fosforylerer og aktiverer transkripsjonsfaktorer, noe som fører til generering av nye genprodukter hvoriblandt nye transkripsjonsfaktorer og Cyclin D kan nevnes.

Et overlevelsessignal aktiverer en reseptor-tyrosinkinase ved at reseptoren dimeriserer og man får auto kryssfosforylering på utvalgte tyrosinsidekjeder. PI 3-kinase kan bindes til et fosforylert tyrosin via sitt SH2 domene, og blir derved aktivert. Aktivert PI 3-kinase fosforylerer et membranbundet fosfolipid, PI(4,5)P<sub>3</sub>, til PI(3,4,5)P<sub>3</sub> som er et molekyl som fungerer som bindingssete for to kinaser involvert i celleoverlevelse. De to kinasene heter PDK1 og Akt. PDK1 og en cytoplasmatiske kinase fosforylerer Akt som derved blir aktivert, dissosierer fra PI(3,4,5)P<sub>3</sub> og diffunderer ut i cytosol. Akt fosforylerer Bad og inaktiverer dette proteinet. Samtidig vil Bad slippe taket i apoptose inhibitorisk protein som derved blir aktivt. Resultatet er inhibisjon av apoptose og celleoverlevelse.

### Oppgave F (8 vekttall)

16 a. Morfologiske karaktertrekk ved nekrose: Cellen sveller, cellemembranen lyses, cellens innhold kommer ut i omkringliggende vev og fører til betennelse (betennesceller tiltrekkes). DNA degraderes vilkårlig og gir opphav til «smear» ved elektroforese.

Morfologiske karaktertrekk ved apoptose: Cellen skrumper, men cellemembranen er hele tiden intakt. Cellen fragmenteres i «celle-pakker» kalt apoptotiske legemer/bodies. Endringer i komponenter i cellemembranen resulterer i at de apoptotiske cellene gjenkjennes og tilintetgjøres av makrofager. Det oppstår dermed ingen betennelse i vevet. DNA fragmenteres i 200bp-fragmenter som gjenkjennes ved «stigemønster» når DNA kjøres i elektroforese.

b. Nekrose er en passiv prosess (krever ikke ATP), mens apoptose er en ATP-krevende aktiv prosess. Cytokrom c er som del av elektrontransport-kjeden å finne på innsiden av den ytre mitokondriemembranen, og cytokrom c er således nødvendig for generering av ATP. Dersom det skjer mitokondrie-skade i den grad at cytokrom c massivt lekker ut av mitokondriene, vil ikke lenger elektortransport/oksidativ fosforylering kunne skje. Resultatet er mangel på ATP, og nekrose.

Mitokondrie-mediert apoptose induseres ved at balansen/forholdet mellom anti-apoptotiske (eks Bcl-2) og pro-apoptotiske (eks Bax) proteiner i ytre mitokondriemembran forskyves i retning av aktive pro-apoptotiske proteiner. Dette fører til at det dannes porer i ytre mitokondriemembran. Cytokrom c lekker da ut i cytosol. Merk: det kreves kun få molekyler av cytokrom c i cytosol for at de videre apoptose-prosesser skal skje. Derfor vil det fremdeles være nok cytokrom c i elektrontransport-kjeden til at ATP kan dannes. Cytokrom c i cytosol danner så kompleks (apoptosom) med Apaf-1, ATP og caspase 9, slik at caspase 9 aktiveres. Caspase 9 spaltes, og den aktive delen av caspase 9 vil( i en kaskadereaksjon)

spalte andre caspaser, eks caspase 3. Til slutt vil viktige substrater i cellen spaltes (eks ICAD, PARP, lamin), og cellen dør ved apoptose.

17. Kreft skyldes blant annet redusert apoptose, og i kreftceller ser man ofte mutasjoner i gener som regulerer apoptose. Det vil kunne være mutasjoner i gener som øker nivået/aktiviteten av anti-apoptotiske proteiner. Et eksempel vil være translokasjon av Bcl-2 fra kromosom 18 til Ig-promoter på kromosom 14. Dette fører til økte nivåer av Bcl-2 i B-celler, noe som hindrer at mitokondrie-mediert apoptose skjer (se over) i disse cellene. Resultatet vil være kreft i form av lymfomer. I kreftceller er det også ofte mutasjoner i gener som koder for tap (nivå eller aktivitet) av pro-apoptotiske proteiner. Et eksempel vil være mutasjoner i genet som koder for Bax, noe som fører til redusert nivå eller aktivitet av denne tumor-suppressoren. Dermed vil ikke Bax danne porer i ytre mitokondriemembran, og apoptose vil ikke kunne skje. Cellen vil da overleve - til tross for eventuelle DNA-skader, og kreft vil kunne oppstå. Dersom studenten nevner p53, vil man også kunne få noe poeng for dette - selv om p53 ikke direkte regnes som del av apoptose-maskineriet. Mutasjoner som gir tap av p53 (nivå eller funksjon) vil hindre at Bax dannes ved DNA-skade. Dette vil gi samme resultat som mutasjoner i genet som koder for Bax, dvs hemmet apoptose og dermed økt sjans for kreft.

### Oppgave G (6 vekttall).

18. Transmitterfølsomme reseptorer i nervecellers postsynaptiske membraner består av transmembrane ionekanaler som er spesifikke for enten  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  eller  $\text{Cl}^-$ , samt et område utenfor membranen (domene) som kan binde en relevant transmitter. Slik binding av transmitter fremkaller konformasjonsendring og åpning av ionekanalene, slik at det relevante ion kan diffundere over membranen dersom de elektrokjemiske kreftene (gradienten) tillater det. Dersom reseptoren åpner for at  $\text{Na}^+$  eller  $\text{Ca}^{2+}$  (begge er positiv ladete ioner som har Nernst-likevektspotensialer  $>0$ ) vil strømme inn vil innersiden av membranen bli mindre negativ, dvs. depolarisert, avstanden til terskelverdien for membranenes spenningsregulerte  $\text{Na}^+$ -spesifikke ionekanaler vil bli mindre, og det kreves mindre depolarisering for å fremkalle et aksjonspotensial. En slik endring i membranpotensialet kalles et eksitatorisk postsynaptisk potensial (EPSP), et eksempel er acetylkolinreseptoren i nervemuskel-synapsen. Dersom reseptoren åpner for at  $\text{Cl}^-$  (et negativt ladet ion) vil strømme inn vil innersiden av membranen bli mer negativ (hyperpolarisert), avstanden til terskelverdien for membranenes spenningsregulerte  $\text{Na}^+$ -ionekanaler bli større, og det kreves sterkere depolarisering for å fremkalle et aksjonspotensial. En slik membranpotensialforandring kalles et inhibitorisk postsynaptisk potensial (IPSP), eksempel er GABAreseptorene i hjernens hemmende inhibitoriske nerve-nerve synapser. - Anvendelse av Nernsts ligning på korrekt måte under besvarelsen av denne oppgaven vil være et pluss.

19.

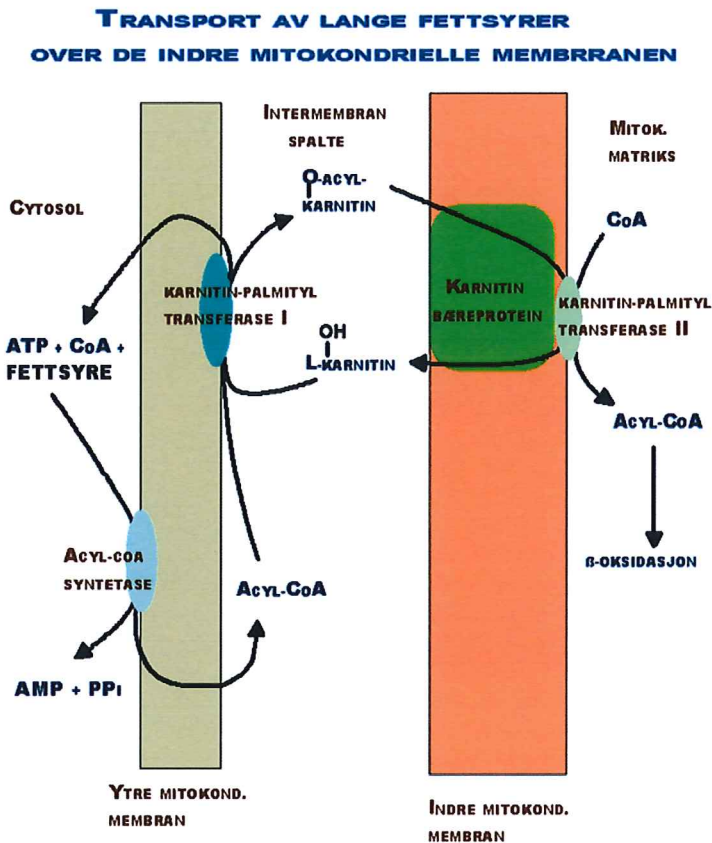
Aksjonspotensialer kan vanligvis bare oppstå i mottagercellens aksonhals (aksonets initialsegment) der de spenningsregulerte  $\text{Na}^+$ -kanalene er spesielt anriket. De postsynaptiske reseptorene er vanligvis plassert langt ute i dendrittene, og

deres EPSPer og IPSPer må derfor ledes inn via dendrittmembranene til cellesoma for at de der kan påvirke  $\text{Na}^+$ -kanalene. Ledningen av EPSP /IPSP inn til soma foregår som en passiv elektrisk ledning (tilsvarende strøm i elektriske ledninger), og avhenger av dendrittenes permeabilitet, diameter og lengde. Den totale sum av EPSP og IPSP som kommer frem til mottagercellens soma, enten samtidig men fra ulike dendrittområder (såkalt temporal summasjon i tid), eller fra synapser som ligger tett ved hverandre på dendrittene men kan skille seg litt fra hverandre i tid (såkalt spatial, romlig summasjon), vil sammenlagt bestemme om membranpotensialet i aksonhalsen blir depolarisert til  $\text{Na}^+$ -kanalenes terskelverdi ved et gitt tidspunkt.

### Oppgave H (14 vekttall)

20. a. I sentralnervesystemet foregår det ikke  $\beta$ -oksidasjon, og fettsyrer i blodbanen er følgelig ikke energisubstrater for sentralnervesystemet.
- b. Skjelettmuskelglykogen gir ikke opphav til blodglukose fordi skjelettmuskel mangler glukose-6-fosfatase. Følgelig kan glukose lagret i skjelettmuskelglykogen ikke direkte anvendes av sentralnervesystemet. Dersom glukose-alanin syklus trekkes inn blir dette mulig, men er nå indirekte fordi dette også impliserer glukoneogenesen i lever/nyrebark.
- c. Leverglykogen gir via glykogenolysen opphav til blodglukose og blir derfor til energisubstrat for sentralnervesystemet.
- d. Fettvevets triacylglyserol blir, via lipolysen, opphav til fettsyrer og glyserol i blodbanen. Fettsyrene er, pga manglende  $\beta$ -oksidasjon i sentralnervesystemet, ikke energisubstrat. Glyserol kan, via glukoneogenesen, gi opphav til blodglukose og slik bli energisubstrat for sentralnervesystemet.
- e. Sentralnervesystemet vil normalt ikke anvende ketonlegemer som energisubstrater. Dette gjelder også under faste. Ved langvarig sult er dette endret: Akselerert  $\beta$ -oksidasjon i lever og nyrebark gir meget aktiv ketogenese og høye blodkonsentrasjoner av ketonlegemer. Under disse betingelsene kan sentralnervesystemet dekke opp til 80% av sitt energibehov ved å forbrenne ketonlegemer.

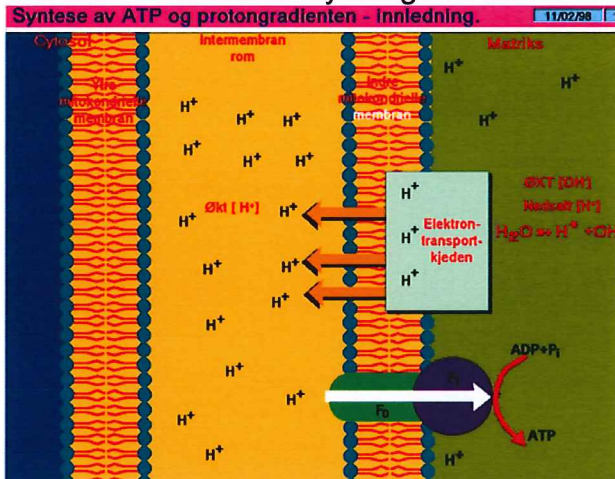
21. Svar: karnitin medvirker ved transport over den mitokondrielle membranen. Se bildet under:



- b. Malonoyl-CoA fungerer som en allosterisk hemmer av karnitin-palmityltransferase I. Den cellulære konsentrasjonen av malonoyl-CoA er bare høy nok til at denne hemmende effekten uttrykkes når det foregår aktiv *de novo* fettsyresyntese i levercellen. Det betyr at fettsyrer som dannes under *de novo* fettsyresyntese ikke kan transporteres inn i mitokondriene for β-oksidasjon, men blir anvendt i lipidsyntesen.
- c. Nei. Korte fettsyrer aktiveres til acyl-CoA estere av en acyl-CoA syntetase som foreligger i mitokondrienes matriks. Palmitoyl-CoA syntetasen i den ytre mitokondrielle membranen kan bare anvende lange fettsyrer (fettsyrer med 12 eller flere karbontatomer).

22. a. Fri energi fra reoksidasjon av NADH H<sup>+</sup> (i kompleks I) og FADH<sub>2</sub> (i kompleks II) anvendes til å drive H<sup>+</sup>-pumpene i kompleks I, III og IV. Det skapes derved en H<sup>+</sup> gradient over den indre mitokondrielle membranen med et membranpotensial > +0.2 volt. Den indre mitok. membranen er impermeabel for protoner bortsett fra protonkanalen i kompleksV (mitokondriell ATPase). Protonen drives med stor kraft gjennom denne kanalen og får en u nderenhet i kompleks V til å rotere. Den kinetiske energien fra rotasjonsbevegelsen høstes i ATPasens aktive setet på en slik måte at den

kan anvendes til fosforylering av ADP til ATP.



- b. Dinitrofenol (DNP) er en svak syre, dissosiert ved fysiologisk pH. Molekylet er derfor negativt ladet, og kan ikke passere den indre mitokondrielle membranen. Relativ lavere pH utenfor den indre mitokondrielle membranen, pga  $H^+$  gradienten, medfører at DNP protoneres og blir nøytralt, lipofilt, og diffunderer over den indre mitok. membranen. Fallende membranpotensial (pga fallende  $H^+$ -gradient) medfører at  $H^+$ -pumpene i elektrontransportkjeden pumper flere  $H^+$  ut av matriks. Energien til dette kommer fra økt reoksidasjon av NADH  $H^+$  og  $FADH_2$ , medfølgende økt flyt av elektroner gjennom elektrontransportkjeden, og derved øker  $O_2$ -forbruket. Siden  $H^+$  nå passerer den indre mitokondrielle membranen utenom  $H^+$  kanalen i kompleks V vil syntesen av ATP opphøre.
- c. Når den indre mitokondrielle membranen blir gjort permeabel for  $K^+$  vil en elektrostatisk andel av membranpotensialet forsvinne. Protongradient forblir intakt, men membranpotensialet blir noe mindre enn ca. +0.2v. Kraften med hvilken protoner passerer gjennom protonkanalen i kompleks V er da redusert – dermed dannes det mindre ATP. Tilsvarende, flyten av elektroner gjennom elektrontransportkjeden (og respirasjonshastigheten) øker noe, men i mindre grad enn med DNP. Sammenlignet med DNP gir valinomycin derfor en mild frikopling.

### Oppgave I (6 vekttall)

23. Desmosomer er spesialiserte cellekontakter som fungerer som feste mellom f.eks epitelceller. Store ansamlinger av cadheriner bindes homofilt til nabocellen. Intracellulært er cadherinene bundet til intermediaerfilamenter via bindingsmolekyler. Den primære funksjonen til desmosomer er å gi vevet mekanisk stryke via cytoskjelettet. Binding mellom desmosomer bidrar også til ulike intracellulære signalering.

24. GAG er uforgrenede polysakkarider med repeterende disakkarider. Bindes som regel til et kjerneprotein og kalles da et proteoglykan. Sukkerdelene har negative ladninger som gjør dem sterkt hydrofile. GAGs funksjoner er: Å være et molekyl og cellefilter, å ha smørefunksjon i ledd, å motstå kompresjon, å fungere som reservoar for signalmolekyler. Enkelte GAGer kan ha en reseptorfunksjon.



## Oppgave J (6 vekttall)

25. Tegning fra min ppt-fil.

26. a: Nevralistceller har sitt opphav i den mest dorsale delen av nevrallrøret (den delen som smeltet sammen ved invaginering). De mister sine celle-cellekontakter og vandrer vekk fra nevrallrøret ut i kroppen, der de havner blant annet i perifere ganglier, i dermis, i tarmsystemet, i hjertet, i binyrene, og i ansiktsstrukturer.

b.

De danner slike celler som perifere gliaceller (Schwannceller), hudens pigmentceller (melanocytter), perifere nerveceller i autonome og sensoriske ganglier og i tarmen, binyremargceller, og i hode-og-halsregion også brusk, benvev, glattmuskelceller, og bindevevsceller i dermis og hypodermis, i hjertet (som dannes opprinnelig anteriort for embryoets hode), rundt øyet, etc.

c. I hoderegionen gir nevrallist opphav til vevstyper som ellers i kroppen stammer fra mesoderm. Hvilke? Bruk, muskel og bindevev betraktes som klassiske mesodermale derivater, men i hodet stammer de fra ektoderm via nevrallistcellene, et klart og viktig unntak fra regelen.

## Oppgave K (12 vekttall)

27. Eksokrine og endokrine kjertler er begge bygget opp av epitelceller. Eksokrine kjertler har utførsels ganger som leder sekretet ut på en epiteloverflate (hud, slimhinner). Endokrine kjertler mangler utførsels gang, og kjertlecellenes sekret skilles ut i interstitiet og går over i blodbanen i kapillærnettverk. Både endokrine og eksokrine kjertler er dannet i forsterlivet ved nedvekst fra epiteloverflater. Hos eksokrine kjertler består denne forbindelsen til overflaten i form av en utførsels gang, mens hos endokrine kjertler vil forbindelsen forsvinne helt eller delvis under fosterutviklingen (kreves ikke: ufullstendig lukkede forbindelser kan gi opphav til cyster senere i livet).

28. 1) Merokrin sekresjon foregår ved eksocytose der sekretoriske vesikler fusjonerer med plasmamembranen og tømmer sitt innhold utenfor cellen (eks. spyttkjertler). 2) Holokrin sekresjon foregår ved at hele celler dør og skilles ut (eks. talgkjertler). 3) Apokrin sekresjon foregår ved avsnøring av deler av cellen, komplett med membran og cytoplasma (eks. apokrine svettekjertler, melkekjertler). 4) Ekktrin sekresjon er sekresjon av væske og salter gjennom kanaler i plasmamembranen (eks. ekkrine svettekjertler).

29. a. Aktinfilamenter er bygget opp av to parallelle kjeder av G-aktin enheter (G for globulært aktin) der aktinmolekylene binder til hverandre i en hode-til-hale organisering. Dette gir filamentet en retning, med en pluss-ende og en minus-ende. b) Aktinfilamentenes ender kan forlenges ved at nye G-aktin molekyler binder seg (pluss-enden vokser lettere enn minus-enden). G-aktin bundet til

ATP bindes til enden av aktin-filamentet, ATP hydrolyseres til ADP og bindingene mellom aktinmolekylene blir svakere.

- b. Aktinfilamentenes ender er ustabile, og vil løses opp med mindre de stadig tilføres nye ATP-G-aktin enheter eller stabiliseres av aktin-bindende proteiner. Dette skjer hurtig, og gjør aktinfilamentene velegnet til raske, dynamiske tilpasninger. (Fenomenet «treadmilling» kreves ikke forklart her).

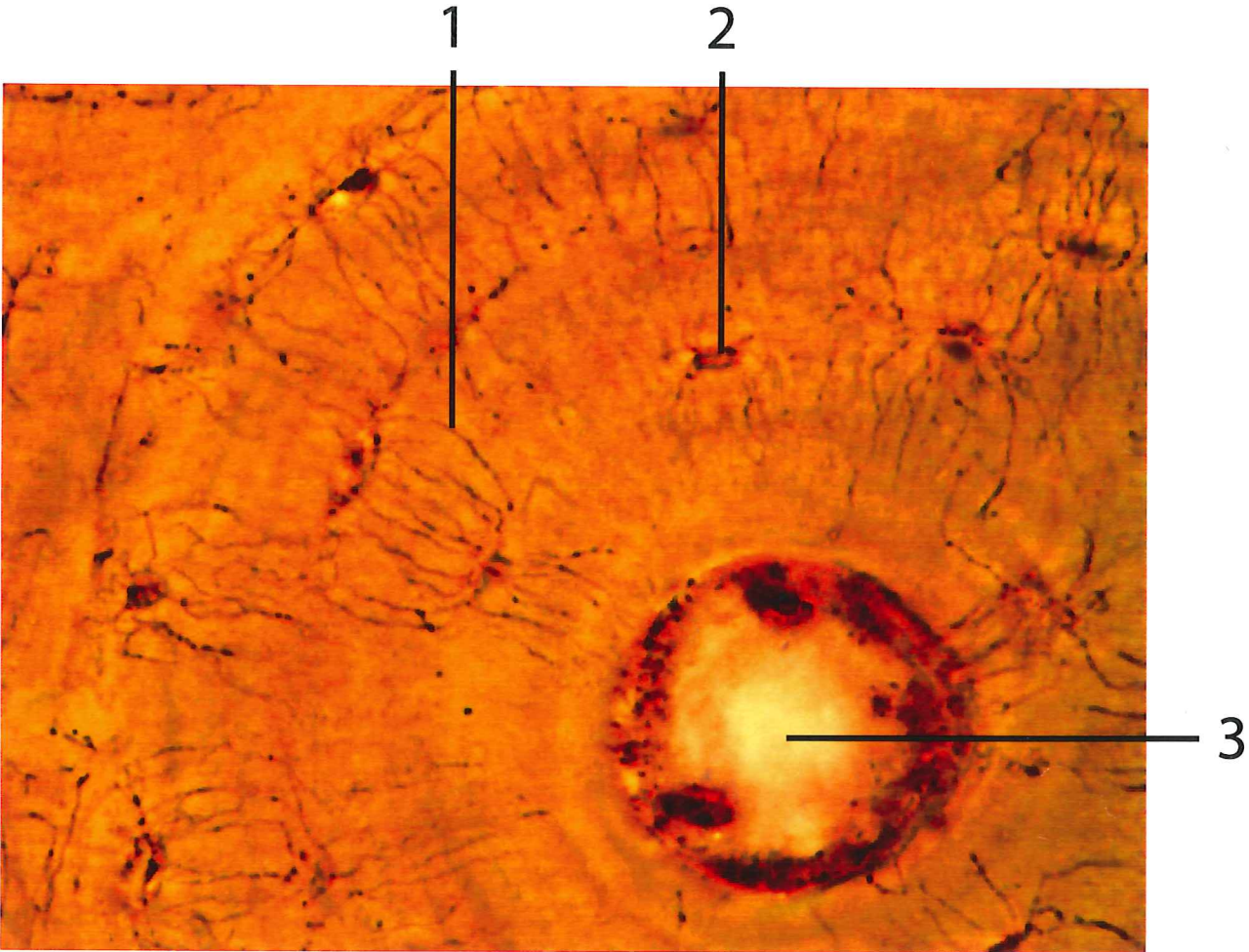
c) Motorproteiner (i myosinfamilien) beveger seg langs aktinfilamentene og transporterer vesikler, organeller, membranområder og annet.

Sekvestreringsproteiner binder til G-aktin og hindrer polymerisering.

Cappingproteiner stabiliserer endene av aktinfilamentet. Sete-bindende proteiner binder aktinfilamenter og hindrer/tillater tilgang for andre proteiner (eks. troponin som regulerer tilgang for myosin i muskelceller). Kryssbindende proteiner organiserer aktinfilamentene i enten parallelle bunter (eks. mikrovilli), antiparallelle bunter (eks. sarkomer i skjelettmuskel) eller i gel-liknende nettverk (eks. cellecortex). Nedbrytingsproteiner (eng: severing proteins) katalyserer brudd i aktinfilamenter.

30. A viser kompakt benvev (kreves ikke: farget med Schmorl's metode som er en spesialfarging). Vi ser et Haversk system med en Haversk kanal (3), osteocytter (osteoblaster godtas som betegnelse) (2) og tallrike canaliculi (1). Bilde B viser løst bindevev med tallrike, tykke kollagenfibre (4) i litt variende retning, omgitt av amorf grunnsubstans (her ufarget) og ispedd fibroblaster (fibrocytter godtas også som betegnelse) (5).

A



B

