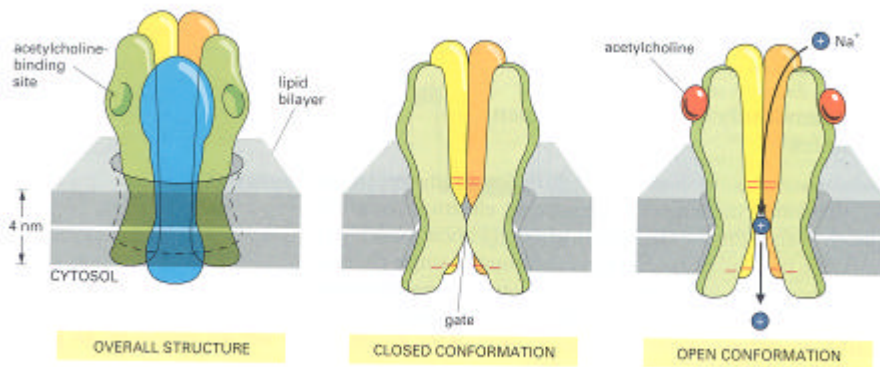
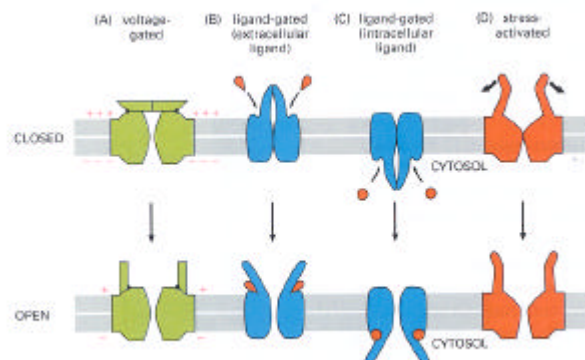


OPPGAVE 1

a) Typer av ionekanaler

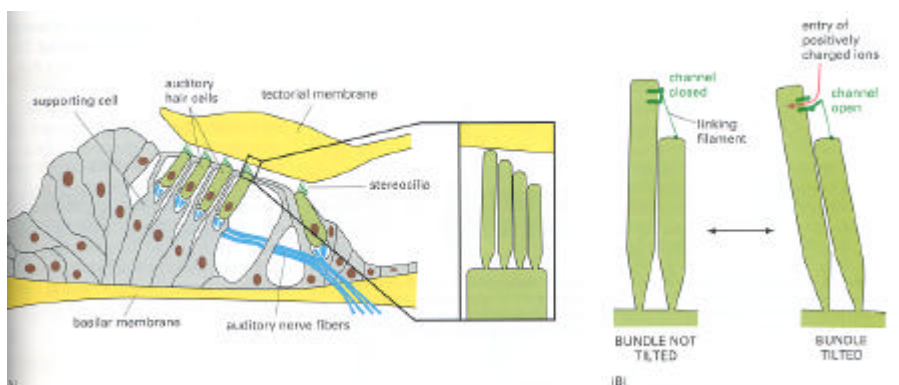
De tre typer av ionekanaler i plasmamembranen er i) ligandkontrollerte, ii) (elektrisk) spenningskontrollerte, og iii) mekanisk spenningskontrollerte. Ionekanalene er selektive mht. hvilke ioner som blir transportert.

i) Ved ligandkontrollerte ionekanaler ser en for seg en ligand som bindes spesifikt til en del av ionekanal, og denne bindingene fører til en konformasjonsendring som gjør at ionekanalen åpner seg. Figuren nedenfor illustrerer hvordan en acetylcholine åpner en Na⁺ kanal.



ii) De (elektrisk) spenningskontrollerte kanalene åpner/lukker seg når membranpotensialet endres, f.eks. når en nerveimpuls går.

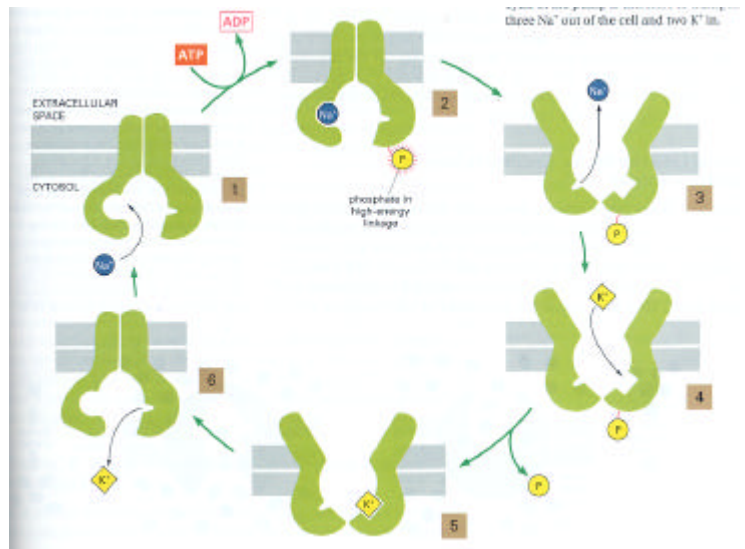
iii) De mekanisk-spenningskontrollerte ionekanalerne er i stand til å overføre mekaniske krefter til åpning/lukking av en ionekanal. Et slikt eksempel er det som finnes i det indre øret, hvor lyd (trykkbølger) fører til at cilia på overflaten av cellene beveger seg, som igjen fører til åpning av ionekanal via et filament (se Fig. til høyre)



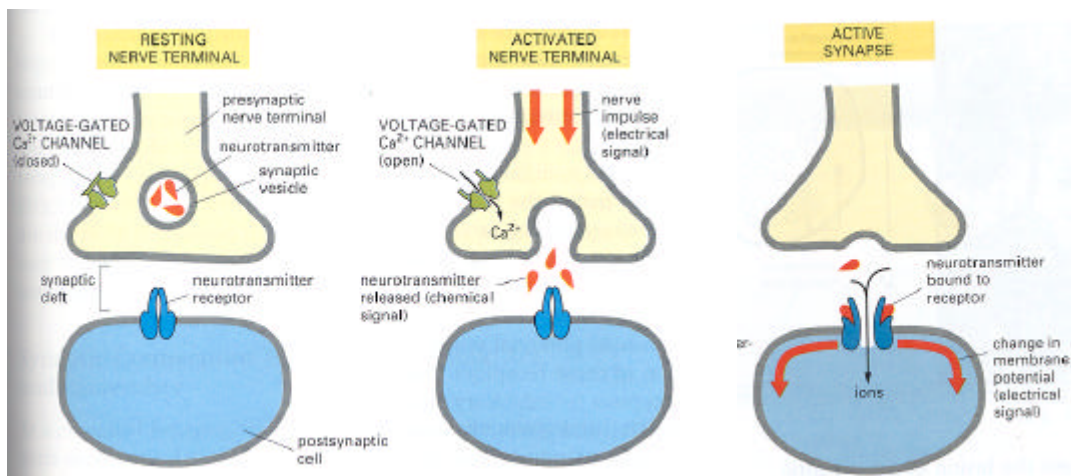
Modeller for hvordan alle tre typer ionekanaler er som illustrert i tilfellet for ligandkontrollert ionekanal. Stimuli fører til en konformasjonsendring av ionekanalene som gjør at kanalen blir lekk for visse type ioner.

Drivkreftene som fører til transport av ioner ved ionekanalerne er generelt den elektrokjemiske gradient. De to hovedbidragene til dette er konsentrasjon av det transporterte ion og (elektrisk) potensialforskjell over membranen.

b) Na^+/K^+ ATP-asen er et transmembran transportprotein som transporterer Na^+ og K^+ over membraner i en ATP-krevende prosess. Figuren til høyre viser hovedtrinnene i den sykliske mekanismen. Na^+/K^+ ATP-asen har bindingssted for 3 Na^+ og 2 K^+ , og transportretningen er Na^+ transporteres fra cytosol til ekstracellulært område og K^+ fra ekstracellulær til cytosol. I trinn 1, bindes Na^+ , og ved hydrolyse av ATP, bindes fosfat kovalent i en høyenergibinding til pumpen. Høyenergibindingen til fosfatet sørger for energi til en konformasjonsendring (overgang fra trinn 2 til trinn 3 på Fig), som gjør at pumpen blir åpen mot ekstracellulært område, og Na^+ frigjøres. Binding av K^+ (fra cytosol, trinn 4) og defosforylering (overgang fra trinn 4 til 5) fører til at Na^+/K^+ ATP-asen returner til konformasjonen med åpning mot cytosol, K^+ frigjøres, og pumpen er klar for neste syklus.



c) Overføringen av en nerveimpuls over en synapse er ”ionekanaler satt i system”. Figuren under illustrerer 3 hovedtrinn i denne prosessen.



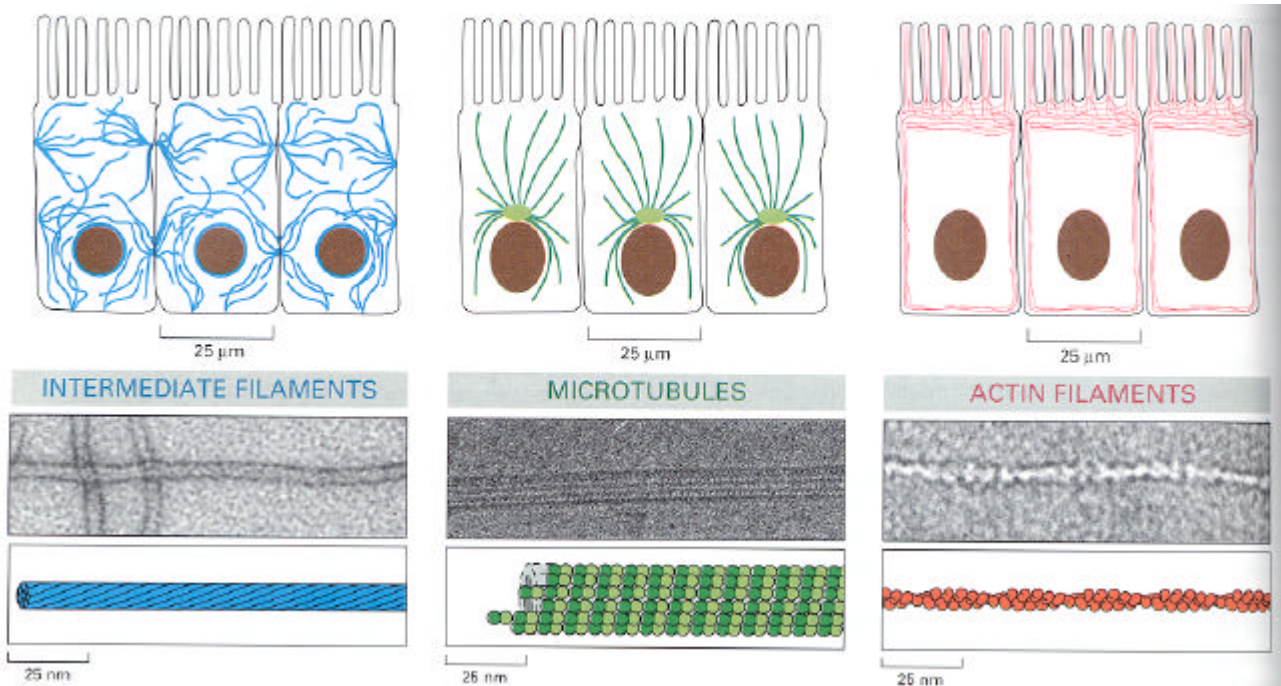
Hvilende tilstand:
Den presynaptiske nerveterminalen har vesikler med neurotransmitter ferdig syntetisert i vesikler. De spenningskontrollerte Ca^{2+} ionekanaler er lukket.

Aktivert nerveterminal
Inngående nerveimpuls fører til at de spenningskontrollerte Ca^{2+} kanalene åpnes, Ca^{2+} strømmer inn i nerve terminalen ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ekstracell}} \text{ ca } 1\text{-}2 \text{ mM}$, $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cytosol}} < 1 \mu\text{M}$, er en forutsetning). Økning av $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cytosol}}$ fører til at synaptisk vesikkel smelter sammen med plasmamembranen i den synaptiske kløft, og neurotransmitteren frigjøres til dette området.

Aktivert synapse
Neurotransmitter frigjort i den synaptiske kløft binder seg til og åpner en spenningskontrollert ionekanal på den postsynaptiske cellen. Dette fører til innstrømming av ioner, og endring av membranpotensialet. Inaktivering av neurotransmittere i den synaptiske kløft skjer både ved gjenopptak til presynaptisk celle og rask nedbrytning.

OPPGAVE 2

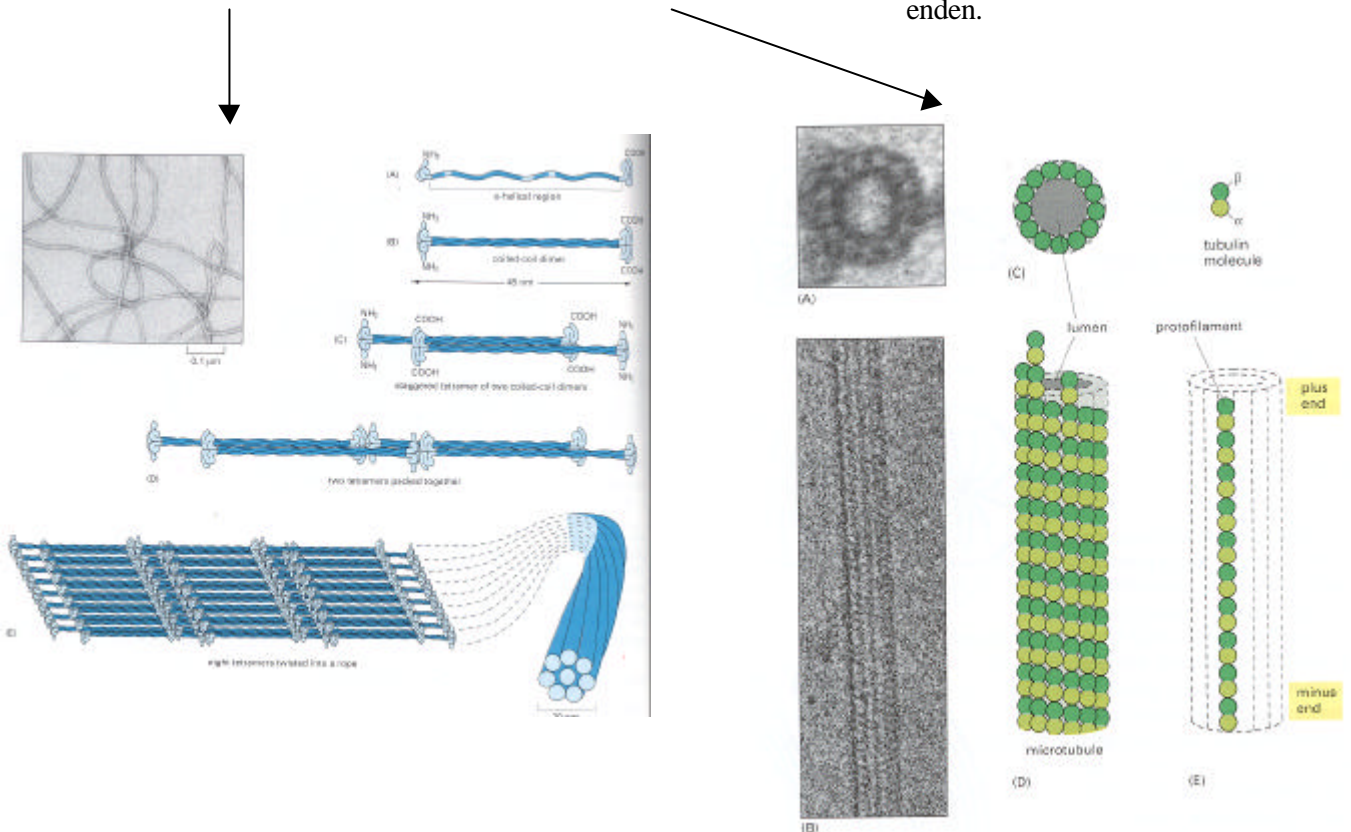
a) De tre hovedkomponentene av cellens cytoskjelett er mikrotubuli, intermediære filament, og aktinfilament (også kalt mikrofilament). Figuren under skisserer strukturen til disse filamentene.



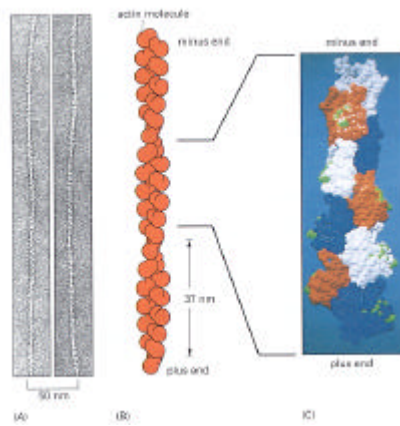
Intermediære filament er taulignende strukturer, diameter ca 10 nm. Intermediære filamenter er bygd opp ved side-ved-side aggregering av utstrakte proteiner (eks. keratin, laminin) til en oktamerstruktur. Se Fig. under.

Mikrotubuli er lange, hule sylindre satt sammen av tubulin. Ytre diameter er 25 nm, og de er stivere enn aktin og intermediære filament. Strukturen er dynamisk, og GTP-avhengig polymerisasjon av plussenden er raskere enn minus enden

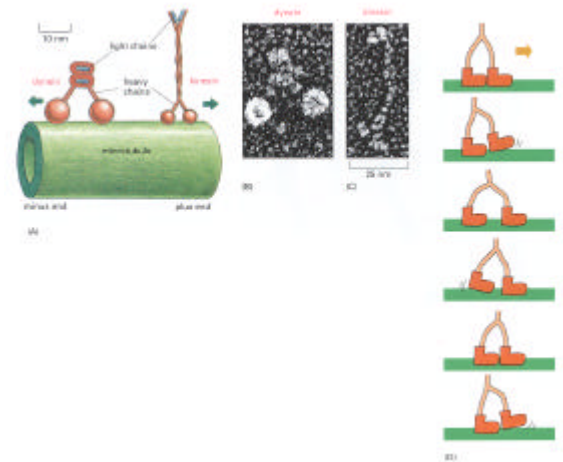
Aktinfilamentene er satt sammen av globulære G-aktin, og danner en spiralstruktur. Diameter er ca 7 nm. Strukturen er dynamisk, og ATP-avhengig polymerisasjon av G-aktin skjer ved plussenden, mens depolymerisering foregår ved –enden.



Aktinfilament-

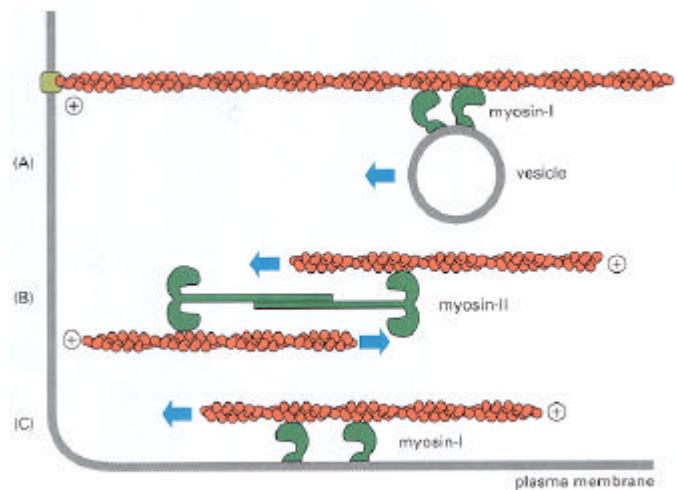


b)) Dyneiner er en familie av motorproteiner som beveger seg i en ATP krevende prosess langs mikrotubuli og mot minus-enden av disse. Siden minus-enden av mikrotubuli er bundet til centrosome i cellen, betyr dette at dyneiner beveger seg mot centrosome i denne prosessen. Strukturen til dyneiner er vist i Figuren til høyre. Dyneiner har en del, heavy chains, som binder seg til mikrotubuli, og den ATP-krevende bevegelsen kan illustreres med at heavykjede utgjør "føtter" som får hele molekylet til å bevege seg langs mikrotubuli og mot centrosome. Den andre delen kalles "light chain" og inneholder reseptorer for hvilke type membranbundne vesikler/organeller som skal bindes til hver type dynein, og på den måten transporteres av dynein. I tillegg til at den lette kjeden kan bære vesikler, finnes det også dyneiner som binder seg til komponenter i Golgi membranen, og på den måten transporterer Golgi apparatet mot cellesentrum. Sammen med kinesiner, er disse motorproteinene essensielle for vesikkeltransport som ikke er diffusjonsdrevet. Dyneiner kontrollerer også bevegelse av cilia og flagella ved at den lette kjeden er assosiert med mikrotubuli.

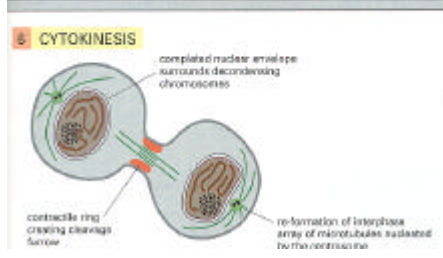
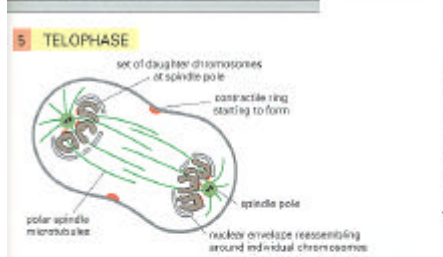
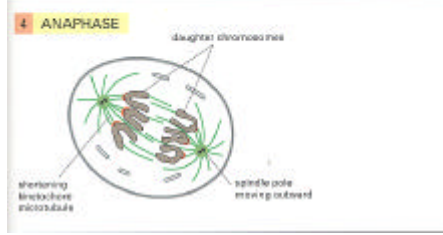
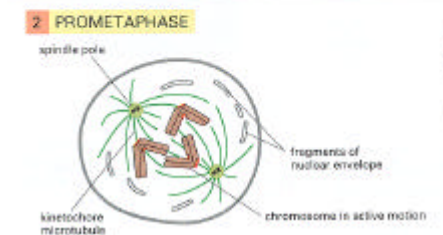
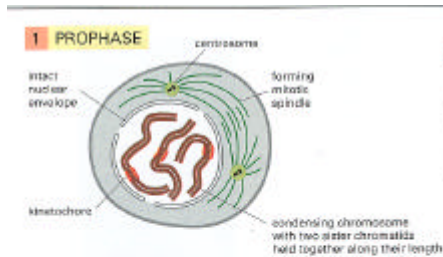


Kinesiner og myosiner er de to andre motorproteinfamilierne som beveger seg langs cytoskjelettet. Kinesiner har en struktur som inndeles i en tung og en lett kjede, som Dyneiner, og hvor de strukturelle elementene har samme funksjon som i dyneiner. Kinesiner beveger seg i en ATP-krevende prosess mot pluss-enden av mikrotubuli. Kinesiner strekker ER-membrane ut fra cellesentrum (ut fra centrosome).

Myosiner er et motorprotein som beveger seg mot pluss-enden av aktinfilament. Myosin I har en struktur med 'føtter' som beveger seg på F-aktin, og hode som står for spesifisitet i forhold til vesikler, og membrankomponenter. Myosin II finnes i muskel og andre kontraktile deler av celler. Myosin II danner en fiberliknende struktur.



c) De ulike cytoskjelettetkomponentene har en rekke viktige funksjoner under celledelingen. Disse er, inndelt etter hvilken fase de inntre i :
 (Cellene gjennomgår Profase – prometafase – metafase – anafase – telofase – cytokinese ved celledelingen)



Hva

Overgang fra G2 til M
Kromatin kondenserer til en mer kompakt struktur

Kjernekonvoluttet destabiliseres og går over til en vesikkelform
Spindelen går inn i området hvor kromosomene befinner seg
Kromosomene assosierer med spindelen ved kinetochore som fester seg til centromeren på kromosomene
Kromosomene blir aktivt beveget ved hjelp av spindelapparatet
Kromosomene blir opplinjert i ekvatorplanet til spindelen, og midt mellom spindelpolene
Hver kromosompar er forbundet med ett kromosom til hver spindelpol

Parene av kromatidene blir synkront trukket mot spindelpolene av mikrotubuli bundet via kinetochore to kromatidene, og spindelpolene blir separert fra hverandre.

De to settene av datter kromatider kommer fram til spindelpolene
Kjernekonvoluttet begynner å gjendannes rundt hvert sett av datterkromatider
Kromatidene dekondenserer
Deling av cytoplasma starter

Cytoplasma deler seg. Dannelsen av to datterceller med en kjerne i hver.

Rolle til cytoskjelettekomponenter

Mikrotubuli reorganiseres ved at de depolymeriseres og danner det mitotiske spindelapparatet. Det mitotiske spindelapparatet består av mikrotubuli organisert ut fra to poler, centrosomer, utenfor kjernen

Ved fosforylering av laminin (intermed. filament).

Depolymer/Polym. av mikrotub.

Depolymer/Polym. av mikrotub

Anafase A prosess: motorprotein som 'spaserer innover' kinetochore mikrotubuli, og disse blir kortere
Anafase B prosess: Polare mikrotubuli drives fra hverandre ved mikrotubuli assosierte protein, og spindelpolene dras fra hverandre mot cellebarken.

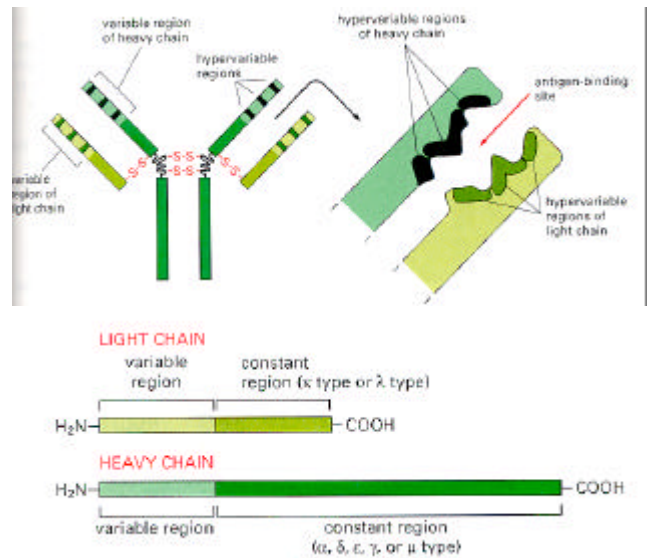
Mikrotubuli forankret til kinetochore kromatider depolymeriseres
Laminin defosfolyleres

(dannelse av den kontraktile ring)

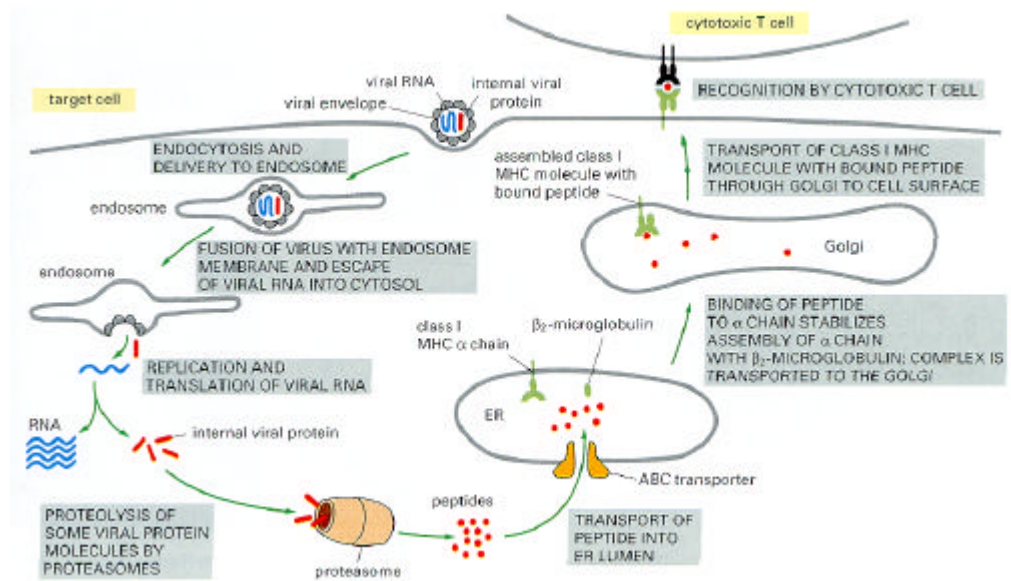
En kontraktil ring (aktin + myosin) avsnører plasmamembranen.

OPPGAVE 3.

a) Et immunoglobulin består av to lette kjeder og to tunge kjeder, holdt sammen av disulfidbindinger. Et immunoglobulin består av ett par κ -kjeder, og ett par λ -kjeder (like, ikke heteropar). De to lette kjedene består av et konstant domene, og et variabelt domene. De tunge kjedene består av et variabelt domene, og 3 konstante domener. De variable domene deles videre inn i 3 hypervariable aminosyresekvenser og sekvenser med liten variasjon i aminosyresekvensen. Det variable domenet er foldet slik at de hypervariable domene danner en kløft på enden av Y-armen av immunoglobulinet. Denne kløften er bindingsstedet for antigenet.

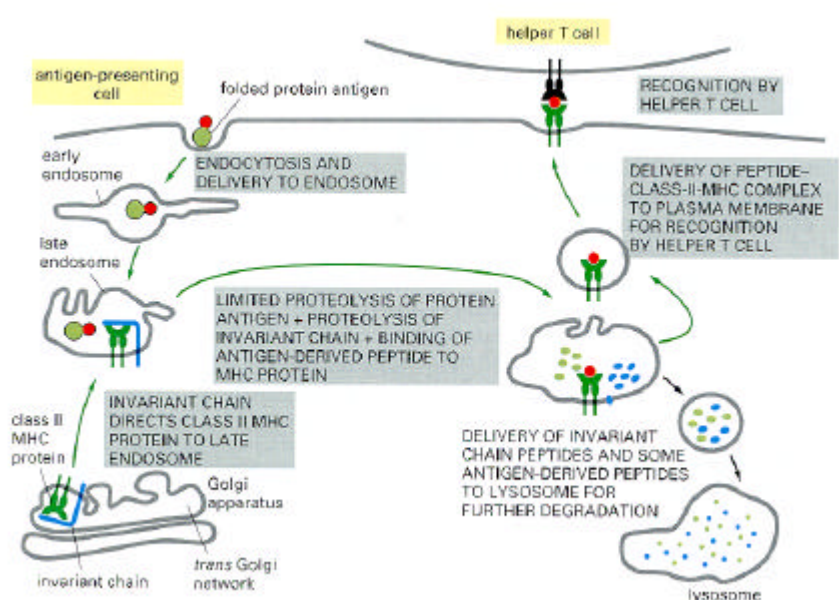


b) Figuren til høyre viser de ulike trinnene i prosessering av et viralt protein for presentasjon til cytotoksiske T-celler:



Det virale proteinet frigjøres til cytosol ved sammensmeltning av endosome og viruset. Noe av det virale proteinet blir brutt ned (i proteasome), for så å bli tatt opp i ER hvor de bindes til MHC I. MHC I med bundet viralt peptid transporteres mot plasmamembranen (gjennom Golgi apparatet) og presenteres for cytotoksisk T-celle.

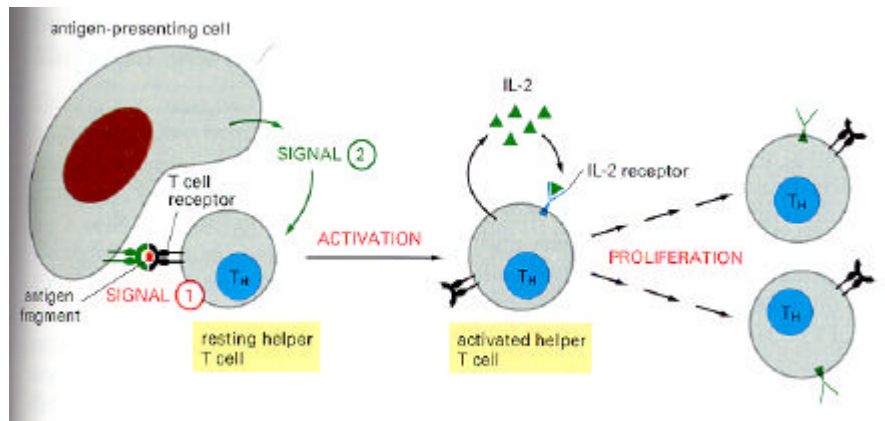
Prosessering av protein antigen for presentasjon til hjelpe-T celler er vist i figur til høyre.



Forskjellen mellom de to prosessene er protein antigenet aldri er innom cytosol i den antigenpresenterende cellen, at det bindes til MHC II allerede ved

'inngående' spor i prosesseringen, og det foregår en begrenset hydrolyse mens det er bundet til MHC II. Videre, protein antigenet eller fragmenter av dette er aldri innom ER eller Golgi slik virus peptidene er det.

c) Stimulering av T-celler krever to signaler: ett formidlet ved antigen (el. peptid) bundet til MHC klasse I eller II, samt et signal til. Dette andre signalet kan være IL-1, eller et membranbundet signalmolekyl (B7, gjenkjennes av CD28 hjelpe T-celler). Ved første gangs stimulering fører det til at hjelpe T-celler sender ut IL-2 som fører til 'selvstimulering', eller en kan se på det som at IL-2 gjør jobben som signal 2 molekyl. Dette er illustrert i figur til høyre.



OPPGAVE 4.

- a)
- Utsagn
- i *Nukleosome kjernepartikler danner en kjerne som DNA kveiles opp på, og består av 8 histoner, 2 av hver av histonene H1, H2, H3 og H4.*
 Kommentar
 Det er korrekt at DNA kveiles opp på en nukleosome kjernepartikkel som er en oktamer av histoner, men disse histonene er 2 av hver av H2a, H2b, H3 og H4. Utsagnet er **ikke korrekt**.
 - ii *RNA polymerase stopper transkripsjonen av DNA der DNA er kveilet på en nukleosome partikkel.*
 Oppkveilingen av DNA på nukleosome kjernepartikkel er ikke tilstrekkelig hindring til å stoppe transkripsjonen av DNA. Initieringen av transkripsjonen er imidlertid påvirket av hvor initieringsstedet er i forhold til pakkingen. Utsagnet er **ikke korrekt**.
 - iii *Polymerase kjede-reaksjonen bruker en temperaturstabil DNA polymerase fordi dobbelspiral strukturen til DNA må denatureres i hvert fordoblingstrinn.*
 Utsagnet er **korrekt**. Hver polymerisasjonssyklus ved hjelp DNA polymerase gir dobbelspiral DNA som må dissosieres for å kunne fungere som kjeden som hybridiserer med primere og danner grunnlag for komplementær kjede ved neste polymerisasjonssyklus. Denatureringen (eller dissosieringen) foregår ved oppvarming av løsningen. Dersom en temperaturlabil DNA polymerase ble brukt ville en tape akvititet.
 - iv *De to søster-kromatidene oppstår ved replikasjon av DNA i det samme kromosonet og forblir et par til det linjeres opp i metafasen.*
 Utsagnet er **korrekt**. Det er først ved adskillelse av de to søsterkromatidene at de adskilles. Dette skjer i anafasen
 - v *Såkalte tumor-supressor gener omdannes til onkogener ved mutasjon og kan på den måten være opphav til kreft.*
 Utsagnet er **ikke korrekt**. Proto-onkogener omdannes ved mutasjon til onkogener som produserer proteiner som stimulerer til ukontrollert celleprolifisering. Tumor-supressor gener, blokkerer normalt celleprolifisering, og mutasjon i disse fører til at denne blokkeringen oppheves.
- b)
- Utsagn
- i Både den GTP-bundne α -enheten av G-proteinet og nukleotidfrie $\beta\gamma$ -dimer av G-proteinet, men ikke den GDP-bundne $\alpha\beta\gamma$ -trimeren av G-proteinet videreformidler signal fra stimulerede G-protein.bundne reseptorer.
 Kommentar
 Utsagnet er **korrekt**. Nukleotidfri $\beta\gamma$ -dimer kan aktivere ione kanaler, GTP-bundet α enhet aktiverer enzymer. Den inaktive formen av G-proteiner er $\alpha\beta\gamma$ -trimeren med GDP bundet til seg.

- | | |
|--|---|
| <p><i>ii</i> IP₃ produseres direkte fra inositolfosfolipidet PIP₂ uten inkorporering av en fosfatgruppe til.</p> | <p>Utsagnet er korrekt. PIP₂ inneholder tre fosfatgrupper. En av dem forbinder inositol til diacylglycerollipidet. Ved hydrolyse frigjøres inositol med de tre fosfatgruppene fra lipidet, og blir dermed fritt til å diffundere bort fra membranen</p> |
| <p><i>iii</i> Calmodulin regulerer intracellulær Ca²⁺ konsentrasjon</p> | <p>Utsagnet er ikke korrekt. Calmodulin registrerer men regulerer ikke intracellulær Ca²⁺</p> |
| <p><i>iv</i> Lysosomer fordøyer bare substanser som er tatt opp i cellen ved endocytose.</p> | <p>Utsagnet er ikke korrekt. Lysosomer fordøyer også indre organeller ved såkalt autofagocytose</p> |
| <p><i>v</i> Alle transportvesikler i cellen må ha v-SNARE protein i membranen</p> | <p>Utsagnet er korrekt. v-SNARE trengs i membranen til transportvesiklene for å sikre spesifisitet ved sammensmelting med målorganelle/membran og dermed avlevering av lasten.</p> |

c) Hvilke(n) av de følgende påstand(er) er korrekt(e)? Begrunn svaret ved omtale av hver påstand:

Utsagn

i Mengden av et protein i en celle ved stasjonær tilstand avhenger av syntesehastighet, katalytisk aktivitet og nedbrytningshastighet.

Kommentar

Utsagnet er **ikke korrekt**. Mengden av protein i en celle ved stasjonær tilstand er avhengig syntese og nedbrytningshastighet, men er ikke avhengig av katalytisk aktivitet.

ii Interfasen deles inn i G1, S og G2 fase.

Utsagnet er **korrekt**. Interfasen deles inn i gap 1 (G1), syntese (DNA replikasjon) og gap-2 (G2). Disse fasene opptrer i denne rekkefølge.

iii Skadet DNA fører til aktivering av genregulerende protein p53 som fører til binding til genene og dermed redusert transkripsjonshastighet av genene for komponentene i S-fase cyclin-Cdk komplekset.

Utsagnet i sin helhet er **ikke korrekt**, men utvalgte deler av det er det. Det som er feil er at aktivert p53 binder seg til genene for en S-fase cyclin-Cdk kompleks, og dermed påvirker transkripsjonen. Dette skal korrigeres til at aktivert p53 binder seg til genene for en S-fase – Cdk inhibitor (p21), som dermed aktiveres, S-fase Cdk inhibitor blir uttrykt, og S-fase-Cdk blir følgelig inaktivert ved dens inhibitor. Cellene forhindres på den måten å gå inn i S-fase hvor genene replikeres.

iv Adherens junction utgjør celle-cellekontaktpunkt mellom aktinfilamentene i cellenes cytoskjelett.

Utsagnet er **korrekt**. Aktin og intermediære filament i cytoskjelettet forbindes mellom ulike celler ved dannelse av vev. Aktinfilamentenes konnektivitet mellom naboceller settes opp av adherens junctions. (intermediære av desmosome junctions)

v Transport av proteiner innebærer at de gjennomgår en utfolding (denaturering) – foldings (renaturering) syklus.

Utsagnet er i sin helhet **ikke korrekt**. Ved proteintransport vil proteinene gjennomgå en de-renatureringsyklus eller ikke:

- kjernepore: Bindes til kjerneimportreseptor og transporteres foldet bundet til denne.
- Mitokondria: Utfoldes og translokiseres over dobbeltmembranen, foldes tilbake til aktive tilstand etter å ha kommet inn i matrix
- ER: Translokiseres til lumen samtidig med translasjonen, dvs, har aldri være foldet før inngang til ER. Foldes i ER
- Vesikkeltransport: Foldet protein bindes til cargo-reseptor, som igjen bindes til adaptin og clathrin coat. Transporteres i denne bundne tilstanden, men går ikke igjennom en de – renatureringssyklus.

OPPGAVE 5 (Vekttall 1)

I denne oppgaven er oppgitt 4 mulige svar, hvorav ett er riktig. Sett kryss ved siden av det riktige svaret.

- a) Motstand mot strekk-krefter i vev skyldes:
aktin
collagen
glycosaminoglycaner
tubulin
- b) Organellen som trolig stammer fra en annen organisme er:
lysosomer
endoplasmatisk retikulum
Golgi-apparatet
mitokondria
- c) Fluiditeten til plasmamembranen avhenger av:
kolesterol
glykolipider
transmembrane proteiner
fosfatidylserin
- d) Membranfluiditet kontrollerer:
Transport av molekyl over membranen
bevegelse av transmembrane proteiner
osmose
elektrisk potensial over membranen
- e) Hovedfunksjonen til endoplasmatisk retikulum apparatet er:
Syntetisere proteiner
Modifisere proteiner
Resirkulere proteiner
Bryte ned proteiner
- f) Proteiner ansvarlig for kontakt mellom celle og ekstracellulær matrix er:
cadheriner
selektiner
integriner
lamininer
- g) RNA syntetiseres gjennom cellyklus i
hele interfase
S-fasen
mitosen
G1-fasen
- h) Et organ i kroppen er bygd opp av
en celletype
to celletyper
celletyper med ulikt DNA innhold
celler som alle er differensiert på en helt spesiell måte karakteristisk for organet
- i) vSNARE'er direkte involvert i:
dannelse av transportvesikler
bevegelse av transportvesikler langs filamenter i cytoskjelettet
sammensmelting av transportvesikler med membran til målorganelle
spesifikk gjenkjenning av transportvesikler av målorganelle

- j) Hovedfunksjonen til mitokondria er:
- bryte ned makromolekyle
 - syntetisere proteiner
 - syntetisere ATP**
 - modifisere proteiner
- k) Kjernekonvolutten gjendannes etter kjernedelingen i:
- prometafasen
 - anafasen
 - metafasen
 - telofasen**