

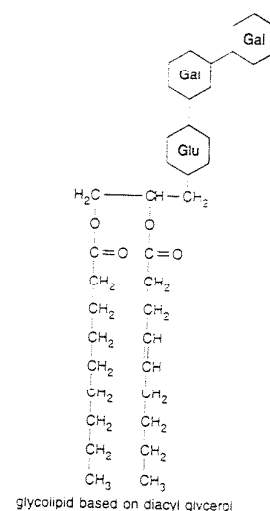
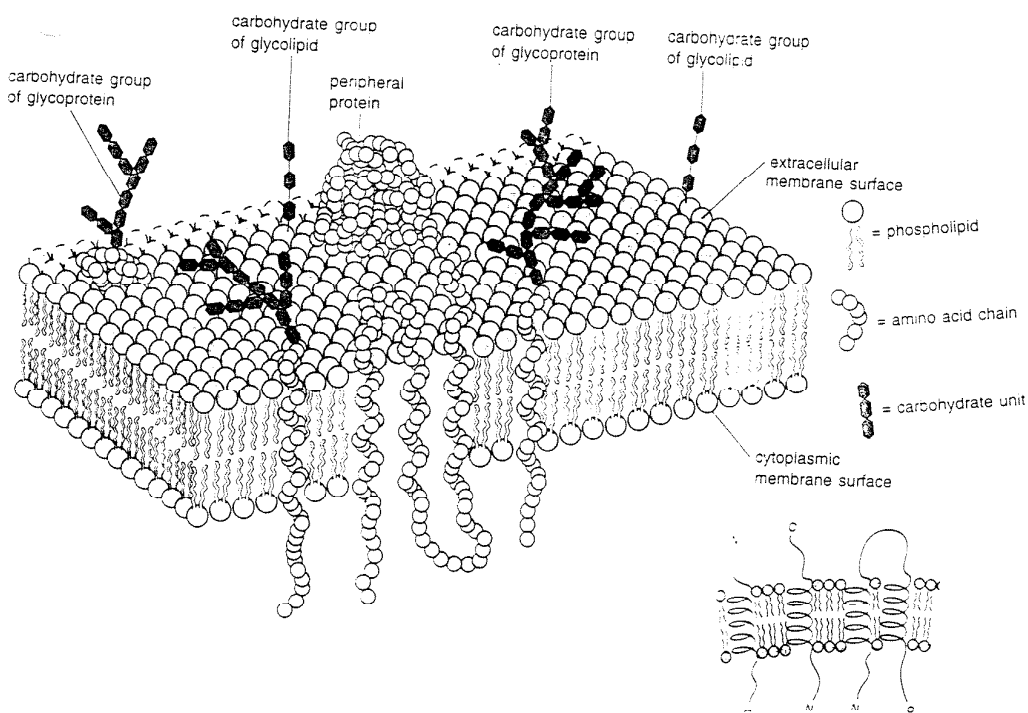
OPPGAVE 1

a) Strukturen av plasmamembranen

- Plasmamembranen består av lipider, proteiner og karbohydrater.
 - De finnes tre grupper av lipider: fosfolipider/fosfoglycerider (forventer ikke at de skal kunne navnene på fosfolipidene), kolesterol og glykolipider.
 - Lipidene er amfipatiske, og de danner spontant et dobbeltlag i vannløsning. Lipidene orienterer seg slik at det polare hodet vender utover mot membranens overflate, dvs mot vannopløsningen i cellens ekstracellulære omgivelser eller cytosol. De hydrofobe halene vender innover i membranen.
 - Fosfolipidene består av et polart hode forbundet til to fettsyre kjeder med en fosfatgruppe og glycerol.
 - Proteinene "flyter" i lipidlaget.
 - Proteinene er integral proteiner eller perifere proteiner.
- Integral proteiner er amfipatiske og det hydrofobe området strekker seg inn i lipid-dobbeltlaget, enten delvis inn i lipid-dobbeltlaget, eller gjennom hele, såkalt transmembran proteiner. Den hydrofobe delen av proteinet danner som regel en α -helix som strekker seg tvers over hele membranen. Transmembranproteinene kan bestå av mange hydrofobe områder som danner α -helixer som strekker seg mange ganger gjennom membranen. Hver α -helix er forbundet med en hydrofil del som befinner seg ekstracellulært eller i cytosol. Slike multiple transmembran proteiner kan danne en polar membrankanal idet proteinet orienterer seg slik at hydrofile aminosyresidekjeder vender inn mot en polar kanal, og hydrofobe sidekjeder innover i membranen.
- Perifere proteiner er hydrofile og binder seg ikke-kovalent til polare membran overflater.
 - Plasmamembranen er asymmetrisk.

Sammensetningen av lipider i de to monolagene i lipid-dobbeltlaget er forskjellig. Lipidmonolaget som vender inn mot cytosol er negativt ladet (fosfatidylserin som er negativt ladet befinner seg bare i monolaget mot cytoplasma). Proteinene har en bestemt orientering som også bidrar til asymmetrien.

Karbohydratene befinner seg utelukkende på ekstracellulær side av plasmamembranen. Karbohydrater er bundet til lipider eller proteiner, hhv glykolipider eller glykoproteiner. Karbohydrater kan festes til fosfolipidene og danne nøytrale glykolipider eller negativt ladete gangliosider. Et glykolipid består av få oligosakkarid-kjeder, mens et glykoprotein kan bestå av mange oligosakkarid-kjeder. Glykoproteinene kan også være et proteoglykanmolekyl.



b) Beskriv Na⁺/K⁺ pumpen

Na⁺/K⁺ pumpen er et transmembranprotein som har 3 bindingssteder for Na⁺ og 2 for K⁺, slik at 3 Na⁺ molekyler pumpes ut av celen og 2 K⁺ inn.

Når konsentrasjonen av Na⁺ intracellulært/K⁺ ekstracellulært økes utover cellens normalverdi, begynner pumpen å arbeide:

ATP bindes til pumpen og hydrolyseres. Pumpen fungerer selv som en kinase. Fosfat fra ATP bindes kovalent til pumpen

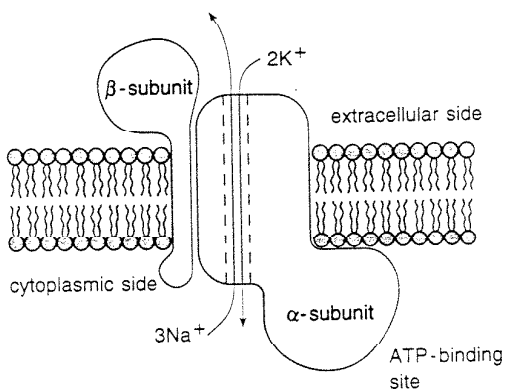
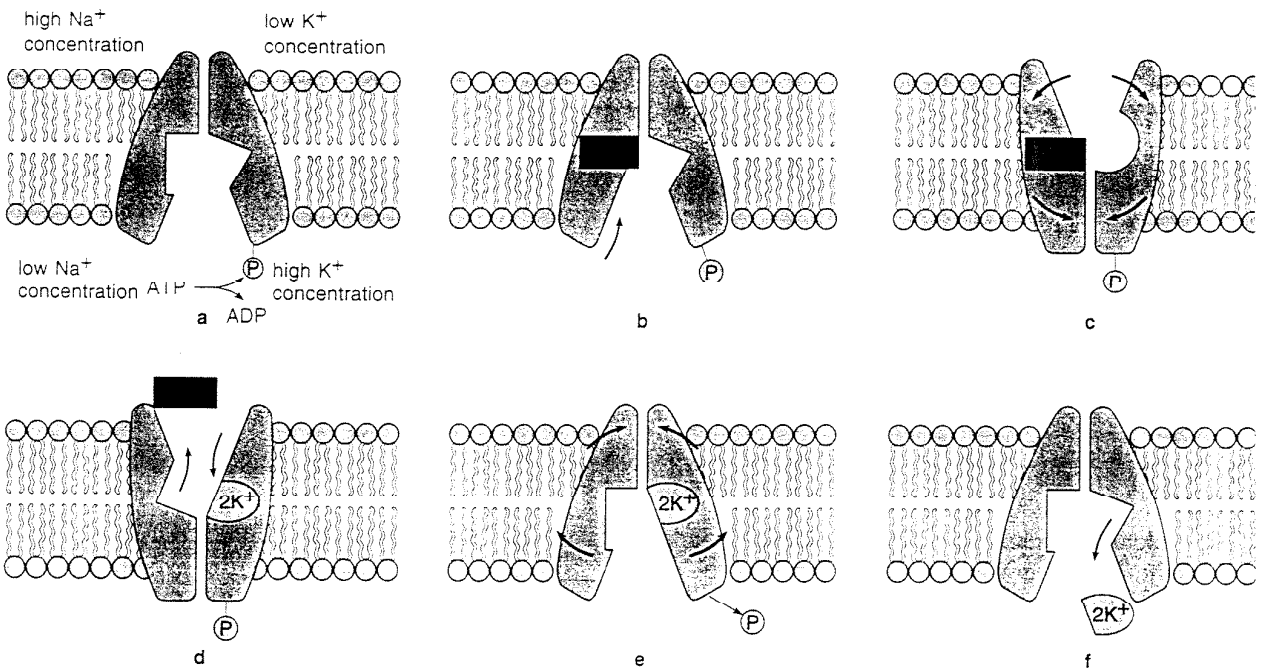
⇒ bindingsstedet for Na⁺ blir et høy-affinitetsbindingssted slik at Na⁺ lett bindes til pumpen på cytoplasmatiske side

⇒ pumpen gjennomgår en konformasjonsendring slik at Na⁺ overføres til ekstracellulær side og bindingsstedet bli et lav-affinitetsbindingssted

⇒ Na⁺ faller av ekstracellulært, Samtidig vil K⁺ bindes til pumpen på ekstracellulær side idet bindingsstedet for K⁺ er et høyaffinitetsbindingssted.

⇒ pumpen gjennomgår en konformasjonsendring slik at K⁺ overføres til cytosol, og fosfatgruppen faller av og bindingsstedet bli et lav-affinitetsbindingssted

Pumpen har nå transportert 3 Na ut av cellen og 2 K⁺ inn, og er klar for en ny syklus.



OPPGAVE 2

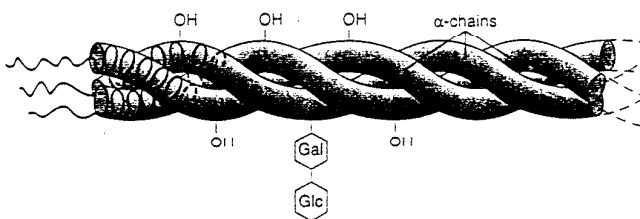
a) Oppbyggingen av ekstracellulær matrix

Ekstracellulær matrix består av et nettverk av proteiner og polysakkarider.

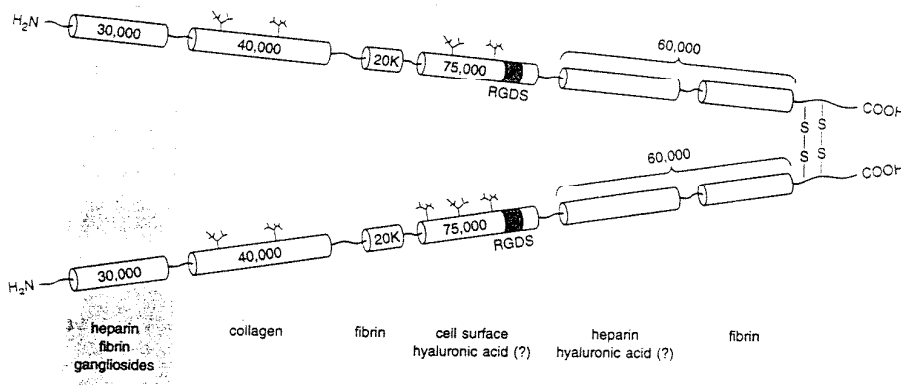
Det finnes to grupper av proteiner: Struktur-proteiner og adhesiv (klebrige) proteiner.

Det viktigste struktur proteinet er collagen. Et annet struktur protein er elastin.

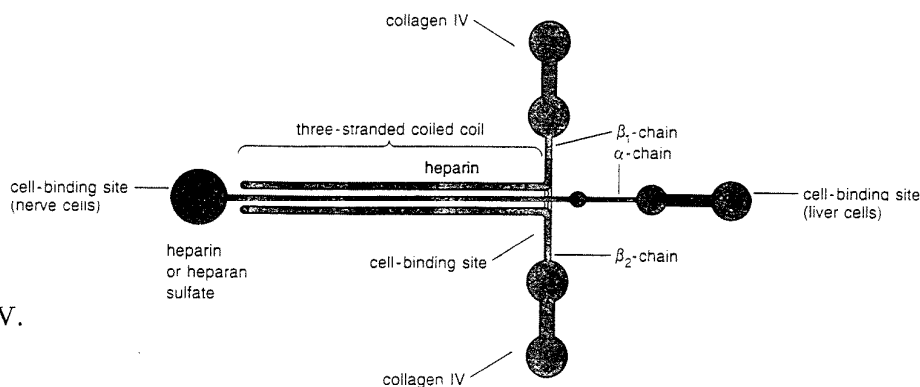
Collagen molekylet består av 3 α -helix polypeptidkjeder. α -helixen har en aminosyre sekvens karakterisert ved $(\text{Glycine-X-Y})_n$, glycine befinner seg altså i hver 3. posisjon. De 3 α -helixene holdes sammen av hydrogen bindinger. Collagen molekyler går sammen og danner fibre av ulik diameter og lengde. Det er påvist 25 forskjellige α -helixer som danner 16 forskjellige collagen molekyler. Collagen type I, II og III er de vanligste fiber proteinene i ekstracellulær matrix. Collagen IV danner et 2-dimensjonalt nettverk i basal lamina. Collagen α -helixer organiseres i fibriler (10-300 nm i diameter) og videre i fibre (flere um i diameter)



Det viktigste adhesiv proteinet er fibronectin. Fibronectin består av to nesten identiske polypeptidkjeder, holdt sammen med to di-sulfat bruer ved COOH-enden. Fibronectin har bindingssteder for blant annet reseptorer på plasmamembranen. Det er aminosyresekvensen RGDS som bindes til fibronectin reseptoren på celleoverflaten. Fibronectin har bindingssteder for komponenter i ekstracellulær matrix som collagen, glykosaminoglykaner og andre fibronectin molekyler

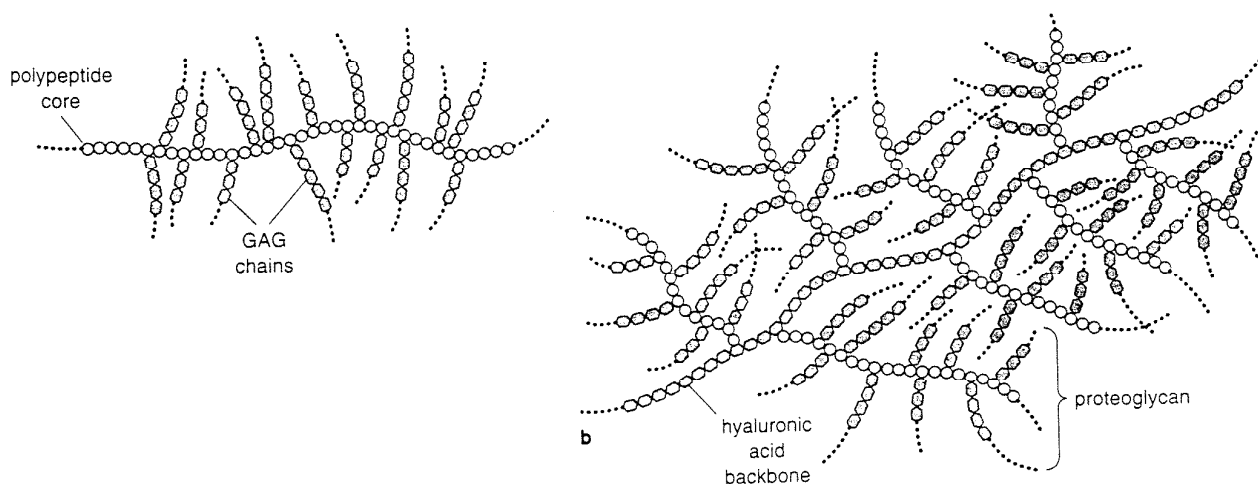


I basal lamina er det laminin som er det viktigste adhesiv proteinet, med bindingssteder til reseptorer på celleoverflaten og til komponenter i ekstracellulær matrix som collagen IV.



Fiber proteinen befinner seg i en gel av polysakkarider, hovedsakelig proteoglykaner. Proteoglykaner består av et kjerne protein med lange sidearmer av glykosaminoglykaner. Glykosaminoglykaner er lange polysakkarid-kjeder uten sidearmer, bestående av en repeterende di-sakkarid enhet der ett av de to sukkerene alltid er enten acetyl-glukosamin eller acetyl-galactosamin.

Proteoglykaner kan danne store kompleks der proteoglykanen er bundet til en akse bestående av et glykosaminoglykan kalt hyaluron syre.



b) Organisering av cellens cytoskjelett, og hovedfunksjoner

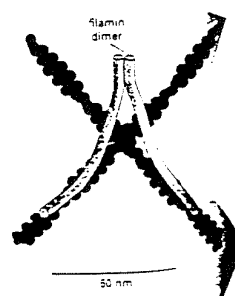
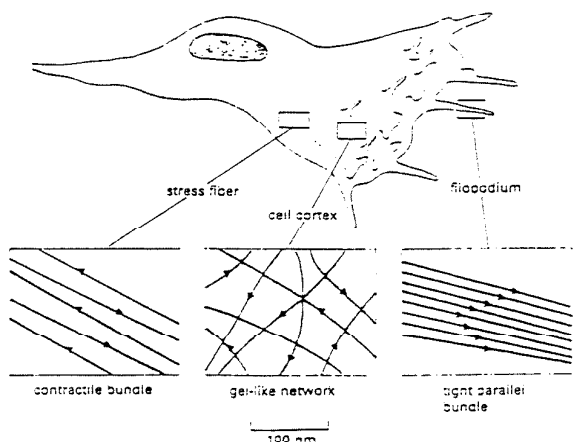
Organisering og funksjon av aktinfilament

1. Aktin filament er organisert som ett løst 3-dimensjonalt nettverk, kalt cellens cortex. (Proteinet filamin er ansvarlig for organiseringen). Nettverket befinner seg like under plasmamembranen. Funksjonen:

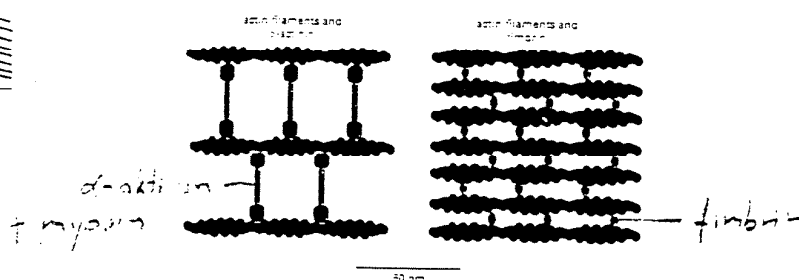
- gi plasmamembranen mekanisk støtte.
- Cellens cortex er også ansvarlig for cellens evne til å bevege seg med amøbeliknende bevegelser.
- festet til proteiner som danner såkalte forankrings-junction mellom celler (adherens junction) og mellom cellen og ekstracellulær matrix (integriner)

2. Aktin filament er organisert i tette parallelle bunter. (Proteinene villin og fimbrin er ansvarlige for organiseringen). Dette finnes bl.a. i fingerliknende strukturer på celle overflaten såkalte mikrovilli. Funksjonen er å øke cellens overflate. Finnes f.eks på epitel celler i tarm slik at absorpsjonsarealet øker.

3. Aktin filament er organisert i kontraktile bunter. (Buntene holdes sammen av proteinet α -aktinin, og myosin er ansvarlig for de kontraktile egenskapene). Slike bunter finnes i stress-fibre og i den kontraktile ringen som er ansvarlig for delingen av cytoplasma ved cytokinese. Stressfibre dannes i celler utsatt for mekanisk stress. De strekker seg fra fokalpunkter i plasmamembranen og innover i cytoplasma.



Løst nettverk: filamin (dimer) kryssbinder aktinfilament i ett 3-dimensjonalt nettverk.

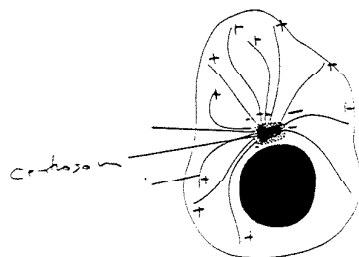


Organisering av mikrotubulus

I cytoplasma strekker mikrotubulus seg ut fra centrosomen/mitotiske organiseringscenter nær kjernen. Centrosomen består av to centrioler omgitt av et formløst materiale. Centriolene består av 9 tripletter av mikrotubulus, en hel og to partielle. Triplettene holdes sammen av mikrotubulus-assosierte proteiner.

Minus-enden er forankret i centrosomen. Plus-enden peker utover som vist på figuren. Den kan være bundet til et mikrotubulus-assosiert protein slik at den blir mindre ustabil og cellen får en polarisert form. Et spesielt slikt eksempel er axonet i nerveceller. Dersom mikrotubulus ikke har proteiner bundet til sin positive ende er den dynamisk ustabil. Funksjonen til cytoplasmatiske mikrotubulus er:

- vesikler og organeller kan bevege seg langs mikrotubulus
- organiserer cytoplasma i det organeller og vesikler er bundet til mikrotubulus via mikrotubulus-assosierte proteiner.
- bidrar til å gi cellen mekanisk styrke.
- danner det mitotiske spindelapparatet som trekker de to kromatin-trådene til hver sin spindelpol under mitose.



Intermediært filament danner sammen med aktin-filament og mikrotubulus ett nettverk i cytosol. De ulike filamentene er forbundet med hverandre via kryssbindende proteiner. Intermediært filament befinner seg under cellens cortex, og stekker seg utover i hele cytosol. Funksjon:

- Gi cellen mekanisk styrke og støtte.
- Danner desmosomer der de er bundet til proteiner i "plaque" under plasmamembranen

Intermediært filament danner sammen med aktin-filament og mikrotubulus ett nettverk i cytosol. De ulike filamentene er forbundet med hverandre via kryssbindende proteiner. Intermediært filament befinner seg under cellens cortex, og stekker seg utover i hele cytosol.

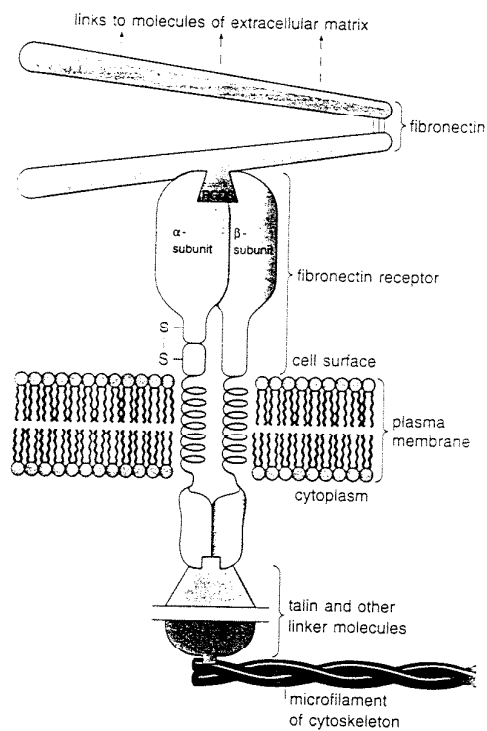
Funksjon:

- Gi cellen mekanisk styrke og støtte.
- Danner desmosomer der de er bundet til proteiner i "plaque" under plasmamembranen

c) Celler forankret til ekstracellulær matrix

Celler er forankret til ekstracellulær matrix via proteinet fibronectin, og i basal lamina via laminin.

Fibronectin består av to nesten identiske polypeptidkjeder som har bindingssteder for blant annet reseptorer på plasmamembranen, og for komponenter i ekstracellulær matrix som collagen, glykosaminoglykaner og andre fibronectin molekyler. Reseptoren for fibronectin i plasmamembranen er et såkalt integrin, et transmembran glykoprotein, bestående av to polypeptidkjeder. På cytoplasmatiske side bindes fibronectin reseptoren til cellens cytoskjelett, til aktin-filament. På ekstracellulær side bindes det til fibronectin. Fibronectin har en spesiell aminosyresekvens kalt RGDS som gjenkjennes og bindes til fibronectin reseptoren.



OPPGAVE 3

a) Pakking av DNA:

- Proteinet histon binder seg til DNA (positiv ladning på histoner til negativt ladet DNA)
- DNA tvinnes seg rundt en kjerne på 8 histoner og danner nucleosomer.

Kan observeres i elektron mikroskop som "perler på en snor". DNA er tvinnet to ganger rundt histon-oktameren som består av 2 kopier av H2A, H2B, H3 og H4. Mellom nucleosomene finner en såkalt linker-DNA.

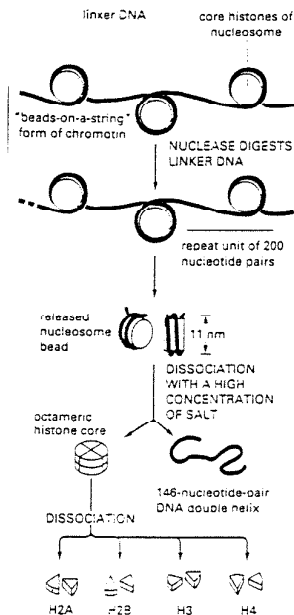


Figure 8-10 The nature of the nucleosome. (A) depicts two views of the three-dimensional structure of the histone octamer: the general path of the DNA wrapped around it is indicated by a coiled tube (top) and a series of parallel lines (bottom). Two H2A-H2B dimers (blue) flank an H3-H4 tetramer. The histone octamer is thus composed of two each of histones H2A, H2B, H3, and H4, with a total mass of about 100,000 daltons. (B) The nucleosome consists of two full turns of DNA (83 nucleotide pairs per turn) wound around an octameric histone core, plus the adjacent "linker DNA." The part of the nucleosome referred to here as the "nucleosome bead" is released from chromatin by digestion of the DNA with micrococcal nuclease. In each nucleosome bead 146 nucleotide pairs of DNA double helix (about 1.8 turns) remain wound around the octameric histone core. (A, courtesy of Evangelos Moudrianakis.)

- Nucleosomer pakkes videre oppå hverandre i kromatin-fibre såkalt solenoid med diameter 34 nm. Solenoiden har 6-8 nucleosomer pr omdreining, og består av områder med og uten nucleosomer. (Nucleosom-frie områder sensitive for DNase).

Histon H1 er antatt å være ansvarlig for denne pakkingen. Det globulære hodet på H1 binder seg til et nucleosom og armene på histonet er i kontakt med histon-kjernen på nærliggende nucleosomer.

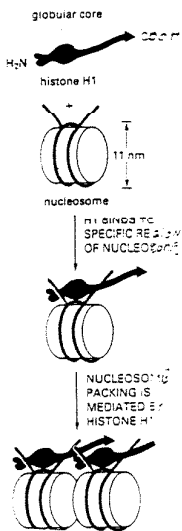
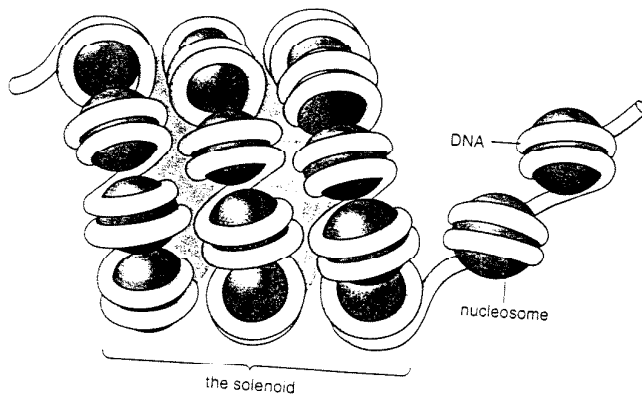


Figure 8-15 The way histone H1 is thought to help pack adjacent nucleosomes together. The globular core of H1 binds to each nucleosome near the site where the DNA helix enters and leaves the histone octamer. When H1 is present on the nucleosomes, 166 nucleotide pairs of DNA are protected from micrococcal nuclease digestion, compared with 146 nucleotide pairs for nucleosomes lacking H1 (see Figure 8-10).



Antar at kromatin-fiberen er foldet i kromatin-løkker som strekker seg ut fra en sentral kromosomal akse, muligens er dette kjerne matrix.

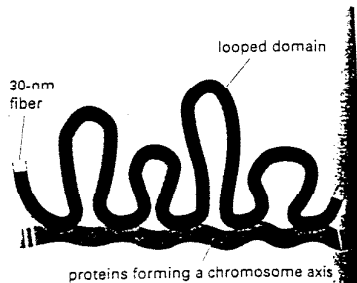
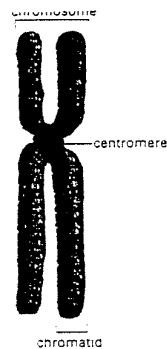


Figure 8-18 A model of chromosome structure. A section of a chromosome is shown folded into a series of looped domains, each containing perhaps 20,000 to 100,000 nucleotide pairs of double-helical DNA condensed in a 30-nm chromatin fiber.

Når cellene går inn i mitose kondenseres kromatinet ytterligere og en kan observere i mikroskop den karakteristiske kromosom-strukturen i metafasen. En antar at fosforylering av histon H1 er involvert i denne kondenseringen.



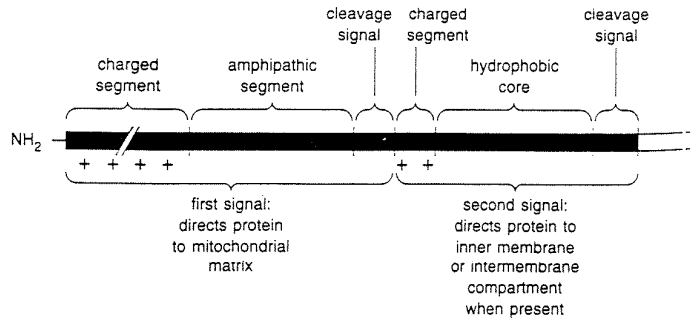
b) Acetylering: Acetyl grupper festes på kjernehistonene (H2A, H2B, H3, H4). Festes på lysin på sidearmene på histonene. Acetyleringen fører sannsynligvis til at de elektriske kreftene mellom histoner og RNA reduseres og pakkingen blir løsere slik at det er lettere å komme til for regulatoriske proteiner og transkripsjonsfaktorer

Defosforylering av histonet H1. Fører muligens til at H1 ikke pakker nucleosomene så tett sammen.

OPPGAVE 4

a) Hvordan proteiner når mitochondria

Proteiner som skal til mitochondria har en signalsekvens på amino enden av polypeptidkjeden. Signalsekvensen består av noen positivt ladete aminosyrer, etterfulgt av en amfipatisk sekvens. Den amfipatiske sekvensen består ofte av ca 20-25 polare og upolare aminosyrer som kan danne en helix som strekker seg gjennom membranen.



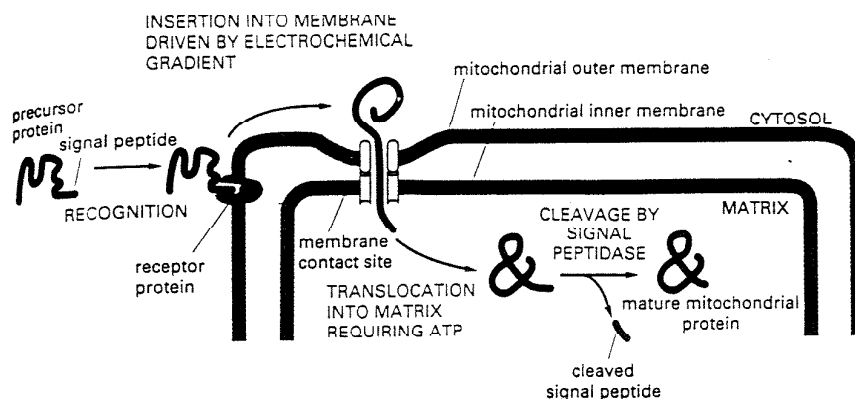
Signal sekvensen gjenkjennes av en reseptor på den ytre membranen som omslutter mitochondria.

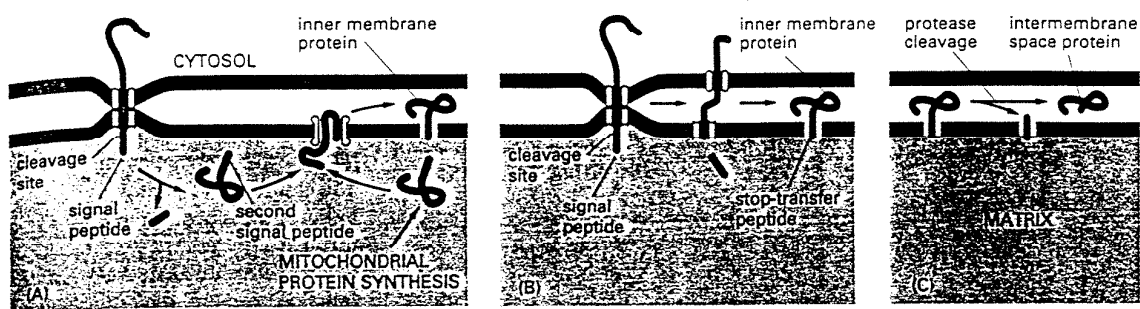
Proteinet transporteres inn i matrix rommet gjennom spesielle kontaktpunkter mellom den ytre og indre membranen. Reseptoren danner en protein kanal gjennom den ytre membranen, og andre proteiner danner en tilsvarende protein kanal gjennom den indre membranen. Transporten gjennom disse proteinkanalene krever ATP, idet proteinet må foldes opp. Chaperoner både i cytosol og i matrix rommet bidrar til å transportere proteinet gjennom kanalen og til å folde det riktig i matrix rommet. Før proteinet kan foldes kapper en peptidase i matrix rommet signalsekvensen av. Peptidasen gjenkjenner en signalsekvens for kapping rett etter signalsekvensen som binder proteinet til den ytre membranen av mitochondria.

Proteiner som skal til den ytre membranen har ikke dette kappe signalet slik at det forblir i den ytre membranen.

Dersom proteinet skal være i matrix rommet har ikke proteinet flere signal sekvenser. Dersom proteinet skal til den indre membranen eller til intermembran rommet har proteinet en hydrofob signalsekvens umiddelbart etter kappesignalet. Den hydrofobe signalsekvensen plasseres i den indre membranen. Dersom proteinet skal til intermembran-rommet har proteinet et kappe-signal etter den hydrofobe sekvensen, og en peptidase i intermembranrommet kapper proteinet i dette punktet slik at proteinet kommer til intermembran rommet.

En alternativ modell er at proteiner som skal til intermembran-rommet eller den indre membranen, ikke først går til matrix-rommet, men at det andre signalet fungerer som ett stoppsignal som stanser translokasjonen gjennom protein kanalene, og på den måten forankrer proteinet i den indre membranen. En peptidase i intermembran-rommet vil på samme måte som i den første modellen spalte av proteinet slik at det når det indre membran rommet.



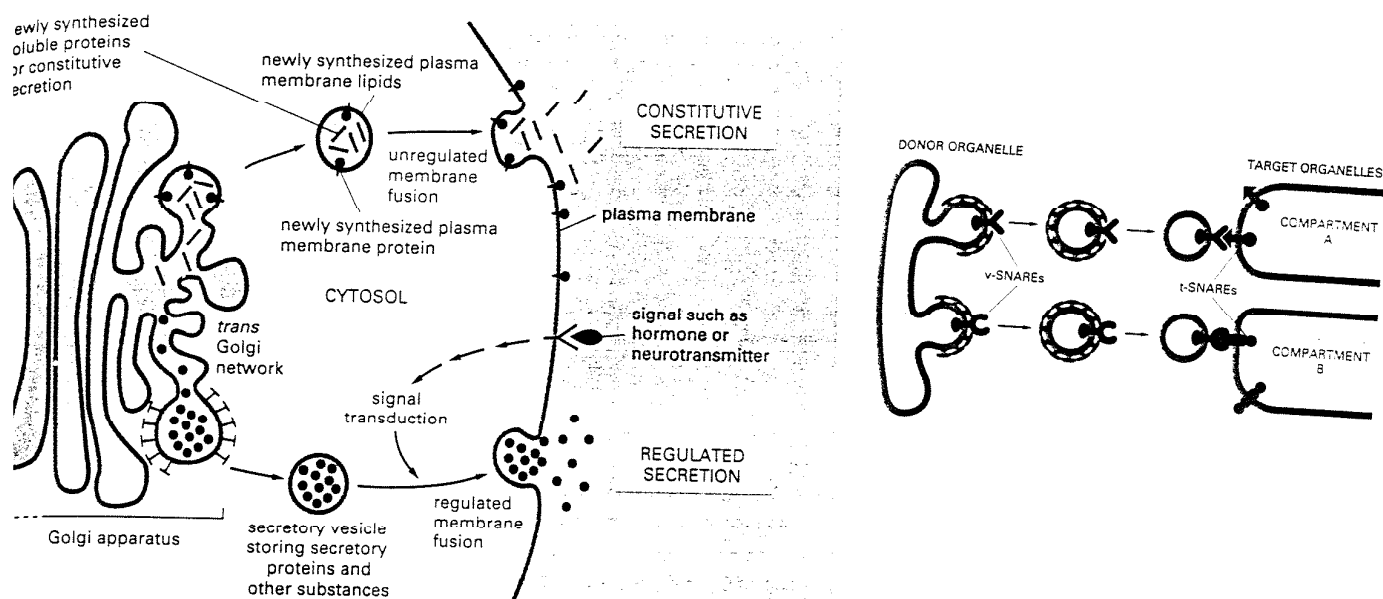


b) Eksytose

Proteiner som ikke er merket skilles ut ved såkalt konstitutiv sekresjon. Proteiner merket lagres i sekretoriske vesikler og skilles ved regulert sekresjon. Et signal (f.eks. cAMP, CA²⁺) angir når sekresjonen skal foregå. Ved begge mekanismene lages transportvesikler som "avknepte skud" av trans Golgi nettverk. Vesiklene er omgitt av en proteinkappe av hhv type coatmer/COP eller klatrin. Vesikler som ikke har signal som angir bestemt bestemmelsessted, men følger den konstitutive veien ER-Golgi-plasmamembranen er dekket med coatmer/COP i det vesikkelen dannes. Vesikler med bestemt bestemmelsessted eller regulert sekresjon er dekket med proteinet klatrin i det vesikkelen dannes.

Proteinkappen er involvert i dannelsen av vesikkelen. Proteinkappen faller av i cytosol, og proteiner som fungerer som markører kommer til syne. Disse proteinene gjenkjenner og binder seg til proteiner på targetmembranen (såkalt v-SNARE og t-SNARE proteiner, v=vesikkel, t=target). Rab proteiner sjekker at riktig v-SNARE og t-SNARE bindes og at riktig vesikkel og target smelter sammen.

For at vesikkelen og plasmamembranen skal smelte sammen kreves energi (ATP) og vann må fjernes. Dette bidrar ulike proteiner i cytosol med (NSF, SNAPs). Proteinene bindes til v-SNARE og t-SNARE.



STUDENTNR.....

FAKULTET.....

SIDE.....

Oppgave 3 (Vekttall 2)

a) DNA må pakkes i cellekjernen for å få plass. Beskriv hvordan DNA er pakket i mitosens metafase. (Vekttall 2)

b) Hvilke kjemiske modifikasjoner gjennomgår histonene ved transkripsjon? (Vekttall 1)

Oppgave 4 (Vekttall 2)

a) Forklar hvordan proteiner syntetiseres i cytosol når de ulike delene av mitochondria: matrixrommet, den indre membranen, intermembran rommet og den ytre membranen.

b) Proteiner kan skilles ut av cellen ved konstitutiv eller regulert eksocytose. Forklar hvordan eksocytosen foregår, og forklar forskjellen på konstitutiv og regulert eksocytose.

Begge delspørsmål vektlegges likt.

Oppgave 5 (Vekttall 1)

I denne oppgaven får dere angitt 3 svar, hvorav ett er riktig. Sett kryss ved siden av det riktige svaret.

a) Hvor i cellen syntetiseres proteiner som skal skilles ut:

cytosol

endoplasmatisk reticulum

Golgi apparatet

b) Hvor i cellen syntetiseres fosfolipider:

cytosol

endoplasmatisk reticulum

Golgi apparatet

STUDENTNR.....

FAKULTET.....

SIDE.....

c) Hvor i cellen brytes makromolekyler ned:

Golgi apparatet

lysosomer

endoplasmatisk reticulum

d) Antall endoplasmatisk reticulum i cellen avhenger av:

cellens funksjon

er alltid kun ett

antall stabler i Golgi apparatet

e) Glykosyleringen av proteiner starter i:

endoplasmatisk reticulum

Golgi apparatet

cytosol

f) Kromatidtrådene trekkes til hver sin spindelpol i:

metafase

anafase

telofase

g) Spindelpolene dupliseres i:

S og G2 fase

Bare G2 fase

Profase

h) Cytokinesis starter i:

interfase

anafase

etter telofasen

i) Cyclin syntetiseres kun i:

S-fase

mitose

hele cellesyklus

j) Cyclin brytes ned i:

restriksjonspunktet i G1-fasen

overgangen G2/mitose

mitose

k) Ved fasilitert diffusjon transporteres molekylet:

med sin konsentrasjongradient og bruk av ATP

mot sin konsentrasjongradient og bruk av ATP

med sin konsentrasjongradient uten bruk av ATP

l) I en hypertonisk løsning vil cellen:

bli mindre

bli større

ikke endre seg

m) Ribosomer syntetiseres i:

nucleolus

kjerne matrix

cytosol

n) Gen regulerende proteiner bindes til DNA ved at de gjenkjenner:

ett spesifikt basepar

en sekvens av basepar

mulighetene for ulike ikke-kovalente binding

o) Regulering av initiering av transkripsjon skjer ved:

aktivatorer bindes til transkripsjonsfaktorer ✗

aktivatorer bindes til RNA polymerase som dermed gjennomgår konformasjonsendring

fosforylering av aktivatorer

p) Regulering av initiering av protein syntese skjer ved:

aktivator bindes til initiatorfaktor

initiatorfaktor brytes ned

fosforylering av initiatorfaktor ✗

q) En forutsetning for at T celler skal gjenkjenne antigener er at MHC proteiner har:

brutt ned antigenet

dannet et kompleks med antigenet ✗

aktivert T cellen

r) T hjelpe celler aktiverer B celler ved:

fagocytose

å øke bevegeligheten til B cellene

å frigjøre interleukiner ✗

s) Cytotoksiske T celler dreper infiserte celler ved:

å danne komplementkaskade-induserte porer i plasmamembranen

å frigjøre proteinet porin som danner porer i plasmamembranen ✗

fagocytose