

DFM 1-TENTAMEN 08 05 29

CSOF 08 05 29

(version 2 – 080603 - korrigeringar med gult)

Frågorna i tentamen är nivåindelade enligt kursplanens målmodell. Enligt målmodellen består kursens examination av följande nivåer:

- enkel (till exempel känna till, identifiera eller namnge)
- sammansatt nivå (till exempel redogöra för, beskriva)
- relaterad (till exempel analysera, relatera eller "varför"-frågor)
- utvidgad (t.ex. teoretisera, analysera)

Största andelen av frågorna är på de två första nivåerna. Läs noga frågorna innan du börjar svara. Du måste få 60 % av tentamens 80 poäng för att bli godkänd på tentamen.

Frågor i anslutning till artikeln "Epinephrine Stimulates Human Muscle Lipoprotein Lipase Activity In Vivo" (Pedersen, SB, Bak, JF, Holck, P., Schmitz, O. & Richelsen, B. *Metabolism* 48 (4), 461-464 (1999) [11 p]

1. (2p) Enligt artikeln kan lipoproteinlipasaktiviteten regleras på olika sätt i olika vävnader. I artikeln refereras till humanstudier och djurstudier. Beskriv kortfattat effekterna av insulin och adrenalin på lipoproteinlipasaktiviteten i fettväv och skelettmuskulatur utifrån humandata. I blodbanan finns det två olika klasser av lipoproteiner som är primära mål för *lipoproteinlipas*. Ange vilka dessa är och var de bildas.

Svar: I fettväv stimulerar insulin aktiviteten medan adrenalin hämmar densamma. I skelettmuskulatur är det precis tvärtom. Lipoproteinerna som primärt påverkas av *lipoproteinlipas* är chylomikroner som bildas i tarmen samt VLDL som bildas i levern.

2. (2p) I studien ges den biologiskt aktiva peptiden somatostatin parallellt med adrenalininfusionen. Förklara varför man gör detta? Om man endast hade infunderat adrenalin, hur skulle den förväntade koncentrationskurvan för insulin (Figur 1) ha sett ut? Motivera med utgångspunkt från vad du lärt dig under DFM1-kursen.

Svar: Adrenalin hämmar den endogena insulinfrisättningen och eftersom insulin stimulerar aktiviteten av lipoproteinlipas i fettväven och hämmar den i skelettmuskulaturen så vill man undvika störande effekter beroende på att insulinkoncentrationen förändras under adrenalininfusionen. Detta åstadkommes genom att hämma den endogena produktionen av insulin med somatostatin och i stället infundera en konstant mängd insulin. Hade man inte infunderat somatostatin så skulle man i Figur 1 ha förväntat sig att insulinkoncentrationen under adrenalininfusionen hade minskat i stället för att ligga relativt konstant som i Figur 1.

3. (4p) Med utgångspunkt från resultaten i Figur 1 gällande FFA, samt vad du lärt dig under kursen DFM1, förklara fynden vad gäller de koncentrationsförändringar som illustreras i Figur 1. Motivera ditt svar genom att redogöra för de bakomliggande metabola orsakerna samt ange källor till FFA. I förklaringen skall också ingå signaltransduktionsmekanismen för adrenalin.

Svar: Adrenalin kommer att stimulera lipolysen (nedbrytningen av triacylglyceroler i fettvävnaden) och därmed frisättningen av fettsyror från fettvävnaden. Det finns två argument för att fettsyrorna (FFA), som ökar i plasma, härstammar just från lipolys i fettvävnaden: AV-differensen över muskulatur är oförändrad; ökningen av FFA hämmas av acipimox som hämmar lipolysen i fettvävnad. Adrenalin signalerar vanligen och i detta specifika fall via 7-TM-receptor \rightarrow G-proteinkomplex (α , β , γ ; där G_α binder GDP), utbyte av GDP mot GTP, dissociation av G_α -GTP, bindning till och aktivering av *adenylatcyklas*. *Adenylatcyklas* katalyserar omvandling av $ATP \rightarrow cAMP + PP_i$, cAMP binder allosteriskt till *PKA* (*proteinkinase A; cAMP-beroende-proteinkinase*), dissociation av katalytiskt aktiva subenheter, fosforylering och aktivering av *hormonkänsligt lipas* (HKL) [och perilipin som omsluter TAG] i fettväven. HKL katalyserar $TAG \rightarrow DAG + FA$ medan den fortsatta nedbrytningen katalyseras av andra lipaser. Därefter utsöndras fettsyrorna till blodbanan för vidare transport bundna till albumin.

4. (3p) Med utgångspunkt från resultaten i Figur 1 angående glukoskoncentrationen, samt vad du lärt dig under kursen DFM1, förklara fynden gällande koncentrationsförändringar av glukos. Motivera ditt svar genom att redogöra för de bakomliggande metabola orsakerna: översiktlig signalering, målenzym samt de substrat och produktomvandlingar som leder till att glukos kan återfinnas i blodbanan. Ange den troliga källan till detta glukos samt motivera varför!

Svar: Försökspersonerna hade fastat 10+2 timmar innan adrenalininfusionen påbörjades varför de fortfarande har kvar en viss mängd av leverglykogen som kan brytas ned och ge upphov till en blodglukosstegring. Denna nedbrytning medieras via aktivering av PKA (se ovan) samt fosforylering av *glykogenfosforylaskinas* som i sin tur fosforylerar och aktiverar *glykogenfosforylas*. *Glykogenfosforylas* spjälkar av glukos från glykogen under samtidig addition av fosfat varvid det bildas glukos-1-fosfat. Glukos-1-fosfat omvandlas till glukos-6-fosfat som i sin tur defosforyleras av *glukos-6-fosfat* under bildning av glukos.

Allmänna frågor på kursinnehållet

5. (3p) Enzymet *UDP-glukosdehydrogenas* katalyserar bildningen av en specifik aktiverad uronsyra (oxiderat socker). Ge en metabol förklaring hur brist på detta enzym skulle kunna leda till gulsot. Ledtråd: tänk på principer för hur enzymnamn ges för att initialt lista ut vilken reaktion som katalyseras av det aktuella enzymet. Vilken reaktion katalyseras av enzymet *UDP-glukosdehydrogenas*? (Ange substrat, produkt och coenzym.) Redogör för nedbrytningen av den substans som leder till den gula färgen vid gulsot.

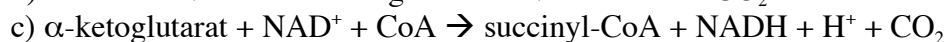
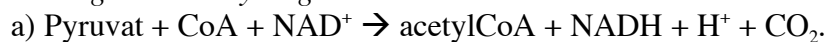
Svar: Enzymet i fråga katalyserar reaktionen: $\text{UDP-glukos} + \text{H}_2\text{O} + 2\text{NAD}^+ \rightarrow \text{UDP-glukuronsyra} + 2\text{NADH} + 2\text{H}^+$.

Två molekyler UDP-glukuronsyra behövs för att konjugera bilirubin i levern. Bilirubin bildas genom nedbrytning av hem: $\text{Hem} + \text{O}_2 + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NADP}^+ + \text{CO} + \text{biliverdin}$; $\text{biliverdin} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{bilirubin}$.

6. (3p) Vid fullständig metabolism av glukos till H_2O bildas det koldioxid i flera reaktioner. Redogör för de reaktioner där det bildas CO_2 . Samtliga substrat, produkter, enzymer och coenzymer (som kan omvandla energi) skall anges i dessa reaktioner.

Svar: I *pyruvatdehydrogenaskomplexet* (PDH) genereras den första molekylen CO_2 (se nedan).

I citronsyracykeln genereras ytterligare två CO_2 i två oxidativa dekarboxyleringssteg (se nedan) som katalyseras av *isocitratdehydrogenas* respektive *α -ketoglutaratdehydrogenas*.



7. (2p) Redogör för nedbrytningen av homoglykanen amylopektin till monomera sockerenheter i matsmältningskanalen. Ange enzymnamn, lokalisering och namn eller struktur på de produkter som bildas under nedbrytningen.

Svar: I munhålan påbörjar *salivamylas* (*ptyalin*) nedbrytningen av amylopektin till maltos, maltotrios och α -limitdextrinener men även större polysackaridener bildas p.g.a. den relativt kortvariga nedbrytningstiden innan processen stoppas av magens sura pH. Nedbrytning av de olika polysackaridenerna fortsätter sedan i duodenum och jejunum av isoenzymet *pankreasamylas*. För att sedan bryta ned maltos, maltotrios och α -limitdextriner till glukosmonomerer behövs ytterligare två enzymer: *maltas* (alternativt *sukras*), som klyver de återstående α -1 \rightarrow 4-bindingarna i de bildade produkterna, samt *isomaltas*, som klyver α -1 \rightarrow 6-bindingarna i isomaltos och i α -limitdextrinerna.

8. (1p) Hur fungerar 2,3-bis-fosfoglycerat som alloster effektor av hemoglobin? Vilken fysiologisk betydelse har detta?

Svar: 2,3-bis-fosfoglycerat är en alloster inhibitor och binder till deoxyformen av hemoglobin och stabiliserar denna. Bindning av 2,3-BPG minskar alltså syreaffiniteten vilket gör att proteinet lättare kan lämna syre till vävnad med lågt syretryck.

9. (1p) Injektioner av hyaluronsyra används inom skönhetsindustrin bland annat för att ge fylligare läppar. Vad är den principiella uppbyggnaden av hyaluronsyra? Vilken egenskap hos hyaluronsyra utnyttjas vid denna teknik?

Svar: Repeterad disackarid (surt socker – aminosocker)_n [β -D-glukuronsyra + β -N-acetylglukosamin]. Hyaluronsyran har stor förmåga att hålla vatten [hydratiserade natriumjoner] vilket ger volym och elasticitet åt bindväven.

10. (2p) Redogör för var och hur magsäckens receptiva relaxation startas (initieras), respektive medieras.

Svar: Den startas via sträckreceptorer i oesofagus (sträckkänsliga neuron i Auerbachs plexus). Afferenta signaler skickas i nervus vagus till medulla oblongata; efferens till magsäcksmuskulaturen skickas i nervus vagus via preganglionära parasympatiska neuron, som bildar synapser med korta postganglionära neuron i Auerbachs plexus i magsäcken. Dessa neuron frisätter ATP, VIP och NO som relaxerar muskulaturen.

11. (2p) Redogör för vad som händer om den enterohepatiska cirkulationen av gallsyror är störd genom sjukdomar i ileum.

Svar: Om den enterohepatiska cirkulationen är störd så att upptaget av gallsyror i ileum minskar kommer gallsyror att förloras med faeces och en minskad mängd gallsyror finns tillgängliga för fettnedbrytningen – leder till fettmalabsorption

12. (2,5p) Förklara kortfattat vilka fördelar splitsning av genetisk information kan ha för cellen och organismen.

Svar: Den genetiska informationen hos eukaryotiska organismer (människan) är organiserad så att ur den genetiska information som finns lagrat i kromosomer kan olika kombinationer av informationsbärande delar väljas fram och användas som RNA eller mRNA för translation till proteinet. Därmed kan cellen ta fram olika funktioner eller varianter av ett protein eller RNA-molekyl ur en enda gen. Antalet gener behöver därmed inte vara lika med antalet olika proteinvarianter som förekommer hos organismer.

13. (1,5p) Redogör för två viktiga funktioner som fiberproteiner har i ECM. Namnge ett vanligt förekommande fiberprotein i extracellulär matrix (ECM).

Svar:

Fiberproteiner ger struktur och mekanisk hållfasthet och förankrar celler. Till exempel kollagen.

Tema 1: Tyreoideahormon: trijodtyronin - T₃

Den 20 februari 2008 kunde man i DN läsa en artikel med rubriken ”Hormonbrist farligt för foster”. Brist på hormon från sköldkörteln (tyreoideahormon: trijodtyronin - T₃): hos gravida kvinnor skadar fostrets hjärna, enligt ny svensk forskning. Ett enkelt blodprov kan förhindra skadorna.

Tidigt under graviditeten (≤vecka 11-12) saknar fostret egen produktion av tyreoideahormon. För normal tillväxt är fostret beroende av adekvat hormontillförsel från modern. Därefter startar fostrets egenproduktion av hormonet, något som är viktigt under den fortsatta graviditeten. Tyreoideahormon är essentiellt även i vuxen ålder för förnyelse av vävnader, temperaturreglering och reglering av ett stort antal metabola processer som styr vår ämnesomsättning. Vid överproduktion av tyreoideahormon (hypertyreos - giftstruma) såsom vid Graves sjukdom går man ner i vikt trots ett ökat kaloriintag. Hypofunktion beroende på jodbrist eller ett autoimmunt tillstånd (till exempel Hashimotos tyroidit) leder till motsvarande viktökning trots att kaloriintaget inte ökat signifikant.

Tyreoideahormon bildas i sköldkörteln från proteinet tyreoglobulin i vilket specifika tyrosinrester joderas. Den aktiva formen av tyreoideahormon (trijodtyronin – T₃) bildas i samband med frisättningen då det bland annat sker en proteolytisk klyvning och tyreoideahormonet frisätts till blodbanan, som ett joderat aminosyraderivat bestående av i princip två seriekopplade joderade bensenringar där den aktiva formen binder tre jodatomer och en inaktiv form fyra jodatomer.

T₃ påverkar aktiviteten för många olika gener och därmed indirekt nivån hos många olika molekyler i kroppen till exempel *cytokromoxidas*, ”*Malic enzyme*”, *fettsyrasyntas*, *fosfoenolpyruvatkarboxykinas*, *kreatinkinas*, *RNA-polymeras* med flera.

14. (1p) Upptaget av jod i tyreoidea sker med hjälp av proteinet NIS. NIS är avlägset besläktat med proteinet SGLT1, som ombesörjer glukosupptaget från tarmlumen. Både NIS och SGLT1 verkar på principiellt samma sätt. Redogör för membrantransportprincipen och hur jodupptaget från blodbanan sker i tyreoidea.

Svar: Jodupptaget sker genom sekundär aktiv transport och symport med natriumjoner som pumpas genom cellen m.h.a. ett *Na/K-ATPas*. Den intracellulära natriumjonkoncentrationen kommer därigenom att hållas låg. Natriumjonen går med en kemisk och elektrisk gradient vilket möjliggör transport av jod in i cellen mot en koncentrationsgradient.

Joderat tyreoglobulin tas upp från körtellumen via antingen pinocytos eller receptormedierad endocytos och bryts sedan ner i lysosomen till små peptidenheter. Peptidenheter som innehåller tri- eller tetraiodtyronin passerar lysosomens membran för att senare utsöndras genom plasmamembranet in i blodbanan.

15. (3p) Beskriv principen för pinocytos och receptormedierad endocytos samt hur de upptagna ämnen sedan transporteras till lysosomer.

Svar: Pinocytos (grek. πινειν=dricka) pågår kontinuerligt och börjar med att en klatrintäckt ingröpning i plasmamembranet snörps av från membranytan med hjälp av dynamin. Kort därefter lossar klatrintäcket och vesikeln transporteras först till en tidig endosom sedan till en sen endosom som mognar till en lysosom. Pinocytos medger ett kontinuerligt (ospecifikt) upptag av extracellulär vätska, cellmembran och membranbundna proteiner.

Receptormedierad endocytos inleds med att en receptor i cellmembranet känner igen ett specifikt protein eller partikel som skall endocyteras. Ett flertal receptorer slår sig samman och anrikas. Via adaptorproteiner binder de klatrin och bildar därigenom en klatrintäckt ingröpning i plasmamembranet. Ingröpningen snörps av från cellytan med hjälp av dynamin. Kort därefter lossar klatrintäcket och vesikeln transporteras till en tidig endosom. I den tidiga endosomen avskiljs receptorn som återtransporteras till cellmembranet medan det upptagna materialet transporteras vidare till en sen endosom som sedermera mognar till en lysosom. Receptormedierad endocytos medger ett specifikt upptag av extracellulära soluter som förekommer i låga koncentrationer. (Korrekta beskrivningar av klatrinberoende pinocytos (via caveolae) ger delpoäng men behövs inte för full poäng.)

T₃ påverkar aktiviteten för många olika gener vilket är typiskt för många hormoner.

- 16 (3p) Förklara varför en enda signal (i detta fall T₃) kan påverka aktiviteten hos så många olika gener som kodar för proteiner. Förklara även varför en signal kan åstadkomma helt olika effekter hos olika celltyper. Vad är det allra viktigaste sättet att reglera graden av genaktivitet? Rita gärna en bild som visar hur en signal tas emot av cellen och hur den sedan kan påverka genreglering.

Svar: En signal kan mottas av olika cellreceptorer, var och en av dessa kan ha olika signaltransduktionsvägar som leder till olika gener och därmed kan det bli olika effekter. (Detta gärna illustrerat med bild). Olika celler kan även ha olika kombinationer av cellreceptorer och därmed blir det olika effekter hos olika celler. Det allra viktigaste sättet att reglera genaktivitet är genom reglering av transkription genom olika transkriptionsfaktorer. Dock kan även andra processer påverkas, från kromatinstruktur till RNA-processing, transport och translation.

17. (4p) I fettväv ökar genaktiviteten av ”*Malic enzyme*” liksom *acetylCoA-karboxylas* samt *fettsyrasyntas* av T₃. Paradoxalt så ökar också T₃ lipolysen genom att antalet beta-adrenerga receptorer ökar. Sammantaget leder detta till en ökad lipidomsättning och de metabola förändringarna som ses i samband med svält förstärks.

A) Redogör för den reaktion som katalyseras av *Malic enzyme* [*malatdehydrogenas*] med angivande av substrat, produkt och coenzym. B) Redogör också för den reaktion som katalyseras av *acetyl CoA-karboxylas* med angivande av substrat, produkt och coenzym. C) Beskriv dessutom med en summaformel den reaktion som katalyseras av *fettsyrasyntas*, med angivande av samtliga substrat, produkter och coenzym.

Svar: A) malat + NADP⁺ → pyruvat + CO₂ + NADPH + H⁺ .

B) acetylCoA + CO₂ + ATP → malonyl CoA + ADP + P_i

C) acetylCoA + 7 malonylCoA + 14 NADPH + 14 H⁺ → palmitinsyra (C16:0) + 14 NADP⁺ + 6H₂O + 7CO₂

18. (4p) Förutom att påverka genaktiviteten hos många proteiner stimulerar T₃ också nedbrytningen av muskelproteiner, vilket resulterar i frisättning av bland annat aminosyrorna alanin och glutamin. Redogör för hur aminosyran alanins kolskelett tas om hand i leverceller och omvandlas till en förening som exporteras från levern. Samtliga steg i dessa processer, med angivande av substrat, produkter, enzym, coenzym, ska anges till och med steget som katalyseras av *fosfoenolpyruvatkarboxykinas*. Därefter skall processen enbart beskrivas principiellt och inga reaktionsformler erfordras.

Svar: [Alaninet kommer från skelettmuskulaturen (eller från tarmen där glutamin genomgått omvandling till alanin).]

1) Transaminering av alanin (med hjälp av ALAT) till pyruvat. Aminogruppen tas upp av α-ketoglutarat, som därigenom omvandlas till glutamat.

2) Pyruvat går in i glukoneogenesen. Glukoneogenesen ska anges stegvis: pyruvat in i mitokondrien; pyruvat + CO₂ + ATP → oxalacetat + ADP + P_i (enzym: *pyruvatkarboxylas*); oxalacetat + NADH → malat + NAD⁺ + H⁺ (enzym: *malatdehydrogenas*); uttransport av malat till cytosolen; malat + NAD⁺ → oxalacetat + NADH (enzym: *malatdehydrogenas*), oxalacetat + GTP → /Enzym: *fosfoenolpyruvatkarboxykinas*/ → PEP + GDP + CO₂; därefter omvänd glykolys (glukoneogenes) till glukos. Export av glukos till blodet.

 Tyreoidhormon stimulerar på ett övergripande sätt den basala metabolismen (BMR - ”basic metabolic rate”) och därmed syrgaskonsumtionen och värmeproduktionen. Bland annat uppregleras cytokromoxidas i andningskedjan.

19. (6p) Redogör för hur andningskedjan fungerar, dess uppbyggnad och organisation. Redogör (med angivande av substrat, produkter, coenzym) också för de reaktionssteg i glycerol-fosfat-skytteln, β -oxidationen och citronsyracykeln som "direkt" kopplar till andningskedjan på olika ställen. OBS! Beskriv ej hela processerna för dessa tre processer utan enbart de steg som kopplar till andningskedjan.

Svar: Andningskedjan består av fyra proteinkomplex samt ett femte komplex ATPsyntas, samt två mobila carriers coenzym Q och cytokrom C. Komplex I, II, III och IV pumpar protoner och elektroner till det intermembranösa rummet och bygger därmed upp en proton och laddningsgradient över det inre mitokondriemembranet (hög protonkoncentration på utsidan om detta membran). När protoner strömmar in genom ATP-syntas, vars jonkanal öppnas, utjämnas den elektrokemiska gradienten (protongradienten) och ATP bildas i mitokondriens matrix. I komplex II sker ingen uttransport av vätejoner. Komplex I samt komplex II (TCA-skyttelns inkoppling), glycerol-3-fosfatskytteln samt β -oxidationens första steg kopplar alla direkt till coenzym Q via olika FAD/FADH₂-beroende enzymer. Coenzym Q överför elektroner och protoner till komplex III. Mellan komplex III och IV finns sedan den andra "mobila carriern" cytokrom c.

Mitokondriellt glycerol-3-fosfat omvandlas i det inre mitokondriemembranet till DHAP m.h.a. *glycerol-3-fosfat-dehydrogenas* och samtidigt omvandling av FAD \rightarrow FADH₂ som direkt lämnar över sina elektroner och protoner till coenzym Q.

På motsvarande sätt lämnar *succinatdehydrogenas* (komplex II), som katalyserar reaktionen succinat \rightarrow fumarat över sina elektroner från FADH₂ till coenzym Q.

Via en liten längre, indirekt koppling, så lämnas också elektronerna från FADH₂ i β -oxidationens första steg (fettacylCoA \rightarrow enoylCoA), som katalyseras av acylCoA-dehydrogenas, över till coenzym Q.

Den svenska studien om betydelsen av T₃ visar hur fostrets utveckling är ett komplext samspel mellan modern och det växande fostret.

20. (2p) Definiera vad som är skillnaden mellan foster och embryo. Ungefär när (tidsmässigt) går gränsen mellan dessa?

Svar: Alla stora organsystem finns hos ett foster, även om de fortsätter att utvecklas. Tidsmässigt räknas veckorna 1-9 till embryonal utveckling och veckorna 10-39 till fosterutveckling.

21. (2p) T₃ behövs för förnyelse av vävnader även i den vuxna individen och inte bara i ett foster. Olika typer av stamceller i den vuxna kroppen utgör grunden till förnyelse av

vävnader. Ge en definition av begreppet ”stamcell” och ange tre olika huvudsakliga typer av stamceller.

Svar: Stamceller är celler som kan producera fler stamceller och specialiserade celler. Totipotenta stamceller: kan utvecklas till vilken celltyp som helst. Pluripotenta (multipotenta) stamceller: kan utvecklas till många celltyper. Unipotenta stamceller: kan utvecklas till en enda mogen celltyp.

Tema 2: Tarmcancer

Cancer i tjocktarmen, inklusive ändtarmen (= kolorektal cancer) är den näst vanligaste cancersjukdomen hos såväl kvinnor som män, efter bröstcancer respektive prostatacancer. Drygt 5 000 fall av kolorektal cancer upptäcks varje år i Sverige. Tre fjärdedelar av patienterna är över 65 år. Cancer i tunntarmen är mycket sällsynt. Symtomen vid kolorektal cancer kommer ofta smygande. Ändrade avföringsvanor kan vara ett tidigt tecken, ofta med omväxlande hård och lös avföring. Slem i avföringen är ett annat varningstecken. Blod i avföringen förekommer - blodblandad avföring blir oftast mörk, nästan svart. Symtom som kan uppträda senare i sjukdomsförloppet är smärtor, uppkördhet, blodbrist, trötthet och viktnedgång.

22. (1p) Vägg i magtarmkanalen, inklusive kolon, består av olika vägglager. Räkna upp samtliga fyra lager med början från tarmlumen. Det första lagret består av tre delar - vilka?

Svar: 1. Tunica mucosa (slemhinnan), 2. Tunica (tela) submucosa, 3. Tunica muscularis externa, och 4. Tunica adventitia (serosa el. fibrosa). Tunica mucosa (slemhinnan) består av: a. lamina epithelialis, b. lamina propria, och c. lamina muscularis mucosae.

23. (1p) Vad kallas de två nervplexus som återfinns i kolon och var i tarmväggen hittar man dessa?

Svar: Meissners nervplexus (= plexus submucosus) – i submucosan. Auerbachs plexus (= plexus myentericus) – mellan inre och yttre muskellagret i tunica muscularis.

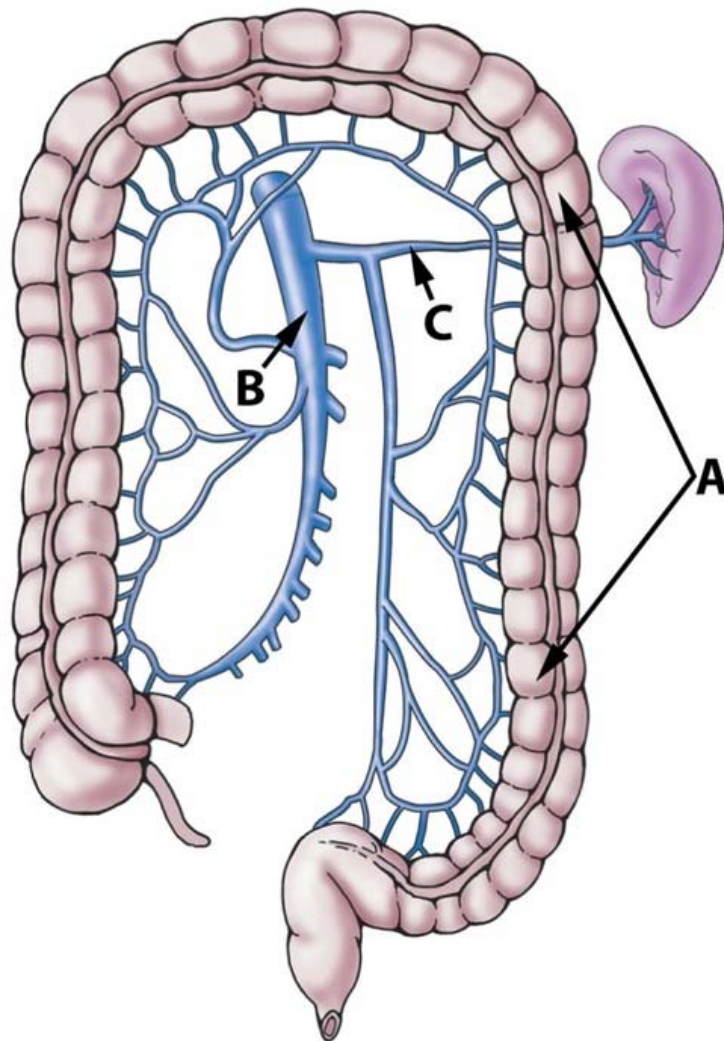
24. (2p) I färgbilagan visas fyra olika histologiska preparat från matsmältningskanalen och från organ som deltar i matsmältningsprocesser. Namnge för varje bild (A-D) från vilket organ/vävnad preparatet är taget. Varje korrekt svar ger 0,5 poäng.

Svar: A = kolon; B = lever; C = pankreas (med Langerhanska cellöar); D = ileum (tunntarm).

25. (1,5p) I samband med bukoperationer är det ibland inte helt uppenbart utifrån storleken vilken del tarmen man ser genom ett litet operationssnitt. Ange tre makroanatomiska kännetecken som otvetydigt särskiljer kolon från tunntarmen!

Svar: Taenia coli, haustra coli, appendices epiploicae.

26. (1,5p) Namnge (latinska namn) de strukturer som är markerade med pilar och A, B och C i bilden nedan!



Svar: A = Colon descendens; B = V. mesenterica superior; C = V. lienali

Många läkemedel, såsom 5-fluorouracil och metotrexat, påverkar på olika sätt nukleotidmetabolismen och kan därför användas för att hämma snabbt växande celler såsom cancerceller.

27. (2p) Redogör för hur dessa två läkemedel verkar hämmande på nukleotidmetabolismen (substrat, produkter och enzymnamn och coenzym skall anges).

Svar: Båda läkemedlen hämmar med olika verkningsmekanismer omvandlingen av dUMP → dTMP, som katalyseras av enzymet tymidylsyntas (TS). Denna reaktion kräver N⁵,N¹⁰-metylentetrahydrofolat, som metyldonator, varvid det bildas DHF. Denna reaktion hämmas av 5-fluorouracil som omvandlas till 5-FdUMP vilket binder irreversibelt till TS. Metotrexat å andra sidan hämmar enzymet THF-reduktas som katalyserar reaktionen DHF + NADPH + H⁺ → N⁵,N¹⁰-metylentetrahydrofolat + NADP⁺.

28. (2p) Vid snabb tillväxt av en tumör hinner kärlnybildningen inte med, varför glukosförbrukningen blir avsevärt högre i celler i snabbt växande tumörer jämfört med celler med god blodförsörjning. Ge en metabol förklaring till detta fenomen (varför glukosförbrukningen blir relativt högre hos celler med dålig blodförsörjning). Hur skulle man kunna utnyttja detta metabola förhållande för att detektera tumörceller eller hämma metabolismen?

Svar: Tumörceller som växer snabbt får förlita sig på substratfosforyleringar under anaeroba betingelser för att bilda ATP, vilket kräver avsevärt mycket mera glukos än om cellen jobbar under aeroba betingelser. Detta kan man utnyttja genom att man tillför celler en glukosanalogue (t.ex. 2-deoxyglukos), som tas upp av celler på normalt sätt men som ansamlas i vävnaden då den inte kan metaboliseras vidare i glykolysen då den saknar en OH⁻ grupp i position 2 som möjliggör omvandling av glukos-6 fosfat till ketosockret fruktos-6-fosfat.

Olika celladhesionsmolekyler deltar i intercellulära samt cell-matrix-interaktioner vid cancer. Cancerutveckling är en stegvis process där vissa cell-adhesionsmolekyler spelar en avgörande roll vid såväl recidiv som vävnadsinvasion och perifer metastasering. Förlust av intercellulär adhesion och adhesion mellan celler och underliggande lamina propria tillåter maligna celler att lämna sina ursprungliga platser och slutligen metastasera.

29. (2p) Vilka är den humana cellens viktigaste cell-cell-adhensionsproteiner? Vad kallas de två viktigaste cell-cell-adhensionskomplexen i tarmepitel och vilka är i dessa de huvudsakliga cell-cell-adhensionsproteinerna?

Svar: Cadheriner är de viktigaste cell-cell-adhensionsproteinerna. De två viktigaste cell-cell-adhensionskomplexen i tarmepitel är adherens junctions, klassiska cadheriner (E-cadherin). De huvudsakliga cell-celladhensionsproteinerna är desmosomer, desmoscolliner och desmogleiner.

Tema 3: Infertilitet

Ofrivillig barnlöshet blir allt vanligare. Vi som möter ofrivilligt barnlösa måste hålla i minnet att det ofta är en livskris det handlar om vilket medför att infertilitet blir ett problem att räkna med inom vården, även om infertilitet i egentlig mening inte är en sjukdom. Ungefär vart tionde svenskt par har erfarenhet av att försöka få barn utan att lyckas. Ofrivillig barnlöshet blir också allt vanligare i takt med att vi väntar till senare i livet med att försöka bli föräldrar. Att skjuta upp barnafödandet kan ha kraftiga effekter på fruktsamheten.

Orsaker till ofrivillig barnlöshet kan vara många. Hos mannen kan det bero på försämrad spermieproduktion och/eller dålig kvalitet på spermier. Det kan också bero på störningar som uppstått på grund av läkemedel, andra sjukdomsbehandlingar eller infektioner. Ett annat välkänt exempel är påsjuka som kan leda till inflammation i bitestiklarna och göra mannen steril. Det kan också finnas direkt fysiska missbildningar såsom hinder i sädesgångarna.

Behandling av cancer i underlivet leder ofta till infertilitet. Fruktsamheten minskar dessutom kraftigt med ökad ålder. En gemensam faktor för båda könen är miljö- och livsstilsfaktorer. Detta kan till exempel vara psykisk stress som kan få kvinnans ägglossning att försvinna och hos mannen leda till impotens. Rökning kan försämra såväl kvinnans förmåga att bli gravid som mannens spermieproduktion. Att vad vi får i oss genom födan och vår omgivande miljö påverkar vår fruktsamhet har det spekulerats i en hel del och forskare världen över söker svar på dessa frågor.

30. (3p) Vilken typ av celledelning leder till produktion av gameter (könsceller)? Beskriv denna typ av celledelning med betoning på skillnader och likheter med den typ av celledelning som sker i kroppens övriga celler. I de flesta situationer där spermier eller ägg har ett felaktigt antal kromosomer kommer embryot inte alls att överleva de första celledelningarna. Spekulera över hur aneuplodism (onormalt kromosomantal) kan uppträda under bildandet av ägg och spermier.

Svar: Meios är den typ av celldelning som leder till produktion av gameter. Olikheter: Meios är två på varandra följande celldelningar utan mellanliggande S-fas (DNA-syntes eller replikation). Under meiosens första del paras de homologa kromosomerna ihop och utbyte av genetiskt material sker mellan homologerna. Systerkromatiderna i respektive kromosom hålls ihop och en slumpvis fördelning av kromosomer med maternellt respektive paternellt ursprung till dottercellerna. Likheter: den därpå följande celldelningen är i alla väsentliga delar lik den typ av celldelning som sker i alla övriga celler i kroppen, d.v.s. mitos då systerkromatiderna i varje kromosom separeras. På detta vis skapas de haploida könscellerna.

Aneuploidism kan bero på att de homologa kromosomerna inte paras korrekt, med den effekt att de då inte heller kan sorteras riktigt vid celldelningen. Möjligheten finns att dottercellerna därmed får olika antal kromosomer. Även under meiosens andra del, då systerkromatiderna ska hållas ihop tills dess att anafas 2 inleds, finns risk att felsortering av systerkromatider till dottercellerna sker till exempel på grund av bristande funktion i cohesinkomplexet. Detta kommer också att leda till felaktigt antal kromosomer, eller aneuploidism.

31. (2p) Vilken/vilka varianter av DNA-reparation skulle du föreslå för att åtgärda DNA dubbelsträngsbrott som inducerats i en oocyt? Fundera över hur stor sannolikheten är att denna typ av reparation skall vara lyckosam och alternativa lösningar för organismen att minimera följderna.

Svar: Mutationer i könsceller kommer att överföras till avkomma till skillnad från mutationer i somatiska celler som i de flesta fall inte får några konsekvenser och endast i värsta fall drabbar individen i form av t. ex. en tumör. DSB repareras via "non-homologous end joining" (NHEJ) eller homolog rekombination (HR). Eftersom spermier och ägg har gått igenom S-fas kan HR användas eftersom det då finns templat (mall) för korrekt reparation nära till hands, i form av systerkromatiden. Det är en fördel om HR används eftersom det leder till en mer korrekt reparation, NHEJ anses vara "error-prone". För att vara helt säker på att inte felaktig genetisk information överförs till avkomma vore det kanske allra mest fördelaktigt för artens fortlevnad om den drabbade könscellen istället dör genom inducerad celldöd eller apoptos.

Hos kvinnan är rubbningar i ägglossningen en vanlig orsak till infertilitet. Dessa rubbningar kan bero på till exempel hormonella störningar, kraftig över- eller undervikt eller polycystiskt ovarialsyndrom (PCO) vilket ger cystor i äggstockarna och få eller inga ägglossningar. Orsaken kan också vara skadade (blockerade) äggledare liksom förändringar, missbildningar eller godartade tumörer (myom) i livmodern.

32. (3p) Beskriv i stora drag händelserna från ägglossning till implantation av embryot i livmodern. Ange även ungefärliga tidpunkter.

Svar: Efter ägglossningen, sker befruktningen i äggledaren dit spermatoocyterna har vandrat. Befruktning av ägget sker ungefär mitt i äggledaren. Det befruktade ägget börjar dela på sig och vandra mot livmodern. De första stadierna kallas "klyvningsembryot" eftersom ingen ökning av den totala cellmassan sker – däremot sker det celldelning vilket innebär att cellerna blir mindre. När embryot har vuxit till 16 celler kallas den "morula". Morula utvecklas vidare till blastocyst som består av inre cellmassa som utvecklas till embryo samt trofoblast som blir extraembryonal vävnad inklusive placenta. Under dag 6 implanteras embryot i livsmoderslemhinnan (endometriet). Implantationen fullbordas under dag 8-10 samtidigt som epiblast och hypoblast samt amnionhålan och gulesäcken utvecklas. Embryot är helt inbäddat i endometriet under dag 10.

Enzymet acrosin, som tillhör enzymklassen serinproteaser, är ett av de enzymer som frisätts för att en spermie skall kunna penetrera oocytens *zona pellucida*. Vid en eventuell mutation av någon av de aminosyrarester, som bygger upp det aktiva centrat hos acrosin, skulle man kunna tänka sig att infertilitet skulle kunna bli resultatet. Om den normala metabolismen av glukos till spermimens huvudsakliga energisubstrat fruktos inte fungerar på ett normalt sätt kan även detta teoretiskt resultera i infertilitet.

33. (2p) Redogör för de fyra funktionella enheterna, som bygger upp det aktiva centrat i ett serinproteas.

Svar: a) ospecifika bindningsställen som känner igen en proteinkedja; b) specificitetsficka som bidrar med bindningsenergi för att förankra ett specifikt substrat; c) katalytisk triad (Ser-His-Asp) – där Ser utför den nukleofila attacken, d) oxianjonficka där specifika glycinrester stabiliserar övergångstillståndet – oxianjonen.

34. (3p) Redogör för hur glukos kan omvandlas till fruktos och den fortsatta metabolismen av fruktos till två trioser i glykolysen, som sedan i glykolysen kan metaboliseras vidare. Substrat, produkter, enzymer och coenzymer skall anges.

Svar: glukos + NADPH + H⁺ → sorbitol + NADP⁺ (enzymnamn: *aldosreduktas*);
sorbitol + NAD⁺ → fruktos + NADH + H⁺ (enzymnamn: *sorbitoldehydrogenas*);
fruktos + ATP → fruktos-1-fosfat + ADP + Pi (enzymnamn: *fruktokinas*)
fruktos-1-fosfat → DHAP + glyceraldehyd [enzymnamn: *aldolas B*]
glyceraldehyd + ATP → glyceraldehyd-3-fosfat [enzymnamn: *trioskinas/glyceraldehyd-fosfat-kinas*].

Pass 1

För CSOF

Allmänna frågor

Frågorna 35-39 ersätter frågorna 7, 10 och 11 på tentamen DFM1.

35. (2p) Brist på vitamin B₁₂ skulle teoretiskt kunna ge upphov till ryggmärgsbråck vilket kan bero på THF-brist. Redogör kortfattat för den molekylära och metabola orsaken till detta.

Svar: Detta beror på den s.k. folatfällan. Den enzymatiska omvandlingen av homocystein + N⁵-metylTHF till THF och metionin, med hjälp av enzymet *metioninsyntas*, kräver vitamin B₁₂ som cofaktor. Vid B₁₂-brist sker ingen regenerering av THF (folatfälla) och därmed minskar syntesen av puriner och TMP som behövs för delande celler.

36. (1p) Vad har cofaktorerna NAD och FAD gemensamt med avseende på struktur och funktion?

Svar: Båda är dinukleotider med fosfat-ribos-adenin som en nukleotid, och båda hjälper till att katalysera elektronöverföringar.

37. (1p) Beskriv kortfattat hur du experimentellt skulle avgöra om en inhibitor (hämmare) till ett enzym, som följer Michaelis-Menten-kinetik, är kompetitiv eller icke-kompetitiv.

Svar: Om man vid kinetisk mätning visar att vid närvaro av inhibitorn påverkas K_m men inte V_{max} är inhibitorn kompetitiv. Om däremot V_{max} påverkas men inte K_m är inhibitorn icke-kompetitiv.

38. (1p) Hur livnär sig en osteocyt, det vill säga den mogna bencellen som ligger inbäddad i sin egen matrix?

Svar: Osteocyter extraherar näring från blod i den Haverska kanalen och genom utskott som går i s.k. canaliculi kan osteocyterna ha kontakt med varandra och utbyta näringsämnen via gap junctions.

39. (1p) Vad är den utseendemässiga skillnaden mellan en vit och en brun fettcell?

Svar: I den vita fettcellen ligger lipiderna unilokulärt (på ett ställe) och i den bruna fettcellen ligger lipiderna multilokulärt (på flera ställen).

Pass 2

För CSOF

Tema 1: Tyreoideahormon: trijodtyronin - T₃

Frågan 40 nedan, ersätter motsvarande fråga 14 på tema 1 (DFM1)

40. (1p) Upptaget av jod i tyreoidea sker med hjälp av proteinet NIS. NIS är avlägset besläktat med proteinet SGLT1, som ombesörjer glukosupptaget från tarmlumen. Både NIS och SGLT1 verkar på principiellt samma sätt, sekundär aktiv transport. Upptaget drivs genom att ett Na/K-ATPas spjälkar ATP. Beskriv varför spjälkning av vissa specifika bindningar i ATP kan frigöra extra mycket energi som kan utnyttjas för att pumpa Na⁺/K⁺ och därmed driva symportprocessen.

Svar: Hydrolys av fosfatgrupperna ger extra mycket energi eftersom det leder till ökad möjlighet för resonans och till separation av negativa laddningar.

[Jodupptaget sker genom sekundär aktiv transport och symport med natriumjoner som pumpas genom cellen m.h.a. ett *Na/K-ATPas*. Den intracellulära natriumjonkoncentrationen kommer därigenom att hållas låg. Natriumjonen går med en kemisk och elektrisk gradient vilket möjliggör transport av jod in i cellen mot en koncentrationsgradient.]

Pass 3

För CSOF

Tema 2: Tarmcancer

Frågorna 41 och 42 ersätter frågorna 22-26 på tentamen DFM1

Cancersjukdomar som tarmcancer handlar om okontrollerad celltillväxt. Cancerceller bär på mutationer som sätter regleringen av cellcykeln ur spel.

41. (4p) Cellcykeln reglerar produktionen av nya celler. Redogör kortfattat för cellcykelns olika faser (namn och funktion). Förklara vad "check points" har för funktion och var de finns cellcykeln. Rita gärna en bild och komplettera med förklaringar.

Svar: Cellcykeln består av följande faser: G₁ – celltillväxt, S – DNA replikation, G₂ – kontroll av DNA replikation, M – kromosomsegregation och celledelning, G₀ – vilofas.

En check point är en kvalitetskontroll i cellcykeln. Är kvalitetskravet inte är uppfyllt så blockeras cellcykeln.

Checkpoint i G₁- läser av ogynnsamm miljö (skadat DNA), checkpoint i G₂ – läser av oreplikerat eller skadat DNA, ogynnsamm miljö och checkpoint i mitosens metafase känner av om alla kromosomer är fasta vid mitotiska spolen (ligger på "metafasplattan") inför separationen av kromosomerna (anafas).

Vid vissa typer av cancer, såsom koloncancer, kan den histologiskt identifierbara blod bilden förändras.

42. (3p) I ett Giemsa-färgat blodutstryk från en frisk individ kan fem huvudtyper av vita blodkroppar identifieras. Namnge fyra av dessa huvudtyper. Markera den hos en vuxen person mest frekventa och minst frekventa blodkroppen.

Vid koloncancer är det vanligt med blod i faeces. I blodutstryk kan man då se att antalet röda blodkroppar minskar, och en annan celltyp ökar. Vilken celltyp ökar i antal vid anemin, som kan uppkomma på grund av blödningarna från kolon?

Svar: Huvudtyperna av vita blodkroppar är: neutrofil granulocyt (vanligast), lymfocyt, monocyt, eosinofil granulocyt och basofil granulocyt (sällsyntast). Vid den uppkomna anemin ökar retikulocyterna.