

Oppgave 1 (10 poeng)

Enzymer fungerer som biologiske katalysatorer i cellen.

- a) Enzymer: beskriv hva slags biokjemiske forbindelser de er, gjør rede for deres funksjon i biologiske systemer og for virkningsmekanismen for denne funksjonen. (6p)
- b) Gi eksempler på tre hovedgrupper av enzymer og deres funksjon (2p)
- c) Hva slags kjemiske og fysiske faktorer påvirker reaksjonshastigheten i den katalyserte prosessen? (2p)

Sensurveiledning

a)

Enzymer er stoffer som dannes i levende celler og som setter cellen i stand til å utføre og regulere det tusentall av kjemiske reaksjoner som er nødvendige for dens livsprosesser.

De fleste enzymer er proteiner, noen er RNA (også kalt ribozym; f.eks. i RNA spleising eller i protein-translasjon).

Bare ved hjelp av sine enzymer kan cellene holde stoffskifteprosessene i gang og avpasse deres hastigheter. Enzymer inngår i praktisk talt alle prosesser i en levende celle.

Enzymene er katalysatorer. En katalysator er i kjemisk forstand et stoff som deltar i en prosess og øker dens hastighet uten selv å bli forbrukt. Katalysatoren gjendannes eller frigjøres uforandret og blir ikke bundet i de produktene som den medvirker til å danne. På samme måte fungerer enzymene i cellen: De er biologiske katalysatorer som katalyserer (fremskynder) cellens stoffskifteprosesser.

Aktiveringsenergi er den formen for ekstra energi som kreves for å starte en reaksjon. Den kan oppfattes som en prosess hvor reaktantene får et ekstra puff (dvs. en energitilførsel og økning i fri energi hos reaktantene) for å komme over en energibarriere (dvs. en ustabil tilstand kalt en overgangstilstand "Transition state") slik at en "nedoverbakke-reaksjon" kan komme i gang med dannelse av produktene. For noen reaksjoner vil romtemperatur gi tilstrekkelig termisk energi til at reaktantene når overgangstilstanden på kort tid. I de fleste reaksjoner vil dette imidlertid først kunne skje etter oppvarming.

Enzymet virker ved å nedsette aktiveringsenergi-barrieren slik at reaksjonen kan foregå ved normal temperatur. Enzymet kan ikke endre ΔG for en reaksjon dvs. kan ikke gjøre en endergon reaksjon

exergon.

Enzymer er spesifikke dvs. de virker kun på bestemte reaktanter eller substrater. Enzymet får ofte navn etter substratet ved tillegg av endelsen "- ase" (f.eks. virker enzymet sukrase på disakkaridet sukrose). Men - mange enzymer har navn som ikke følger dette mønster (f.eks. trypsin som er et fordøyelsesenzym som nedbryter proteiner)

Enzymenes tredimensjonale struktur danner såkalte aktive sentra som interagerer særlig hensiktsmessig med overgangstilstanden av substratet/reaktantene. Substratmolekylene/reaktantene, som i forhold til enzymene er meget små molekyler, tiltrekkes av de aktive sentrene og fastholdes av fysiske eller kjemiske krefter mens de «overvinner» aktiveringsenergi-barrieren for den katalyserte biokjemiske reaksjonen.

b)

nukleaser, syntaser, polymeraser, kinaser, fosfataser, ATPase

c)

Reaksjonshastigheten er påvirket av konsentrasjonen av substratet(-ene) og av enzymet

som virker på det. I tillegg vil en rekke kjemiske og fysiske faktorer - som endrer enzymets 3D-form - påvirke aktiviteten:

- temperatur
- pH
- enzym-cofaktorer
- inhibitorer og aktivatorer

Enzym-hastigheten øker med temperaturen opp til et punkt (temperatur-optimum), for så å falle. Årsaken er at her er den induerte tilpassing (induced fit) optimal

for enzymets funksjon. Ved høye temperaturer denaturerer enzymet. I kroppen vår er optimums-temperaturen 37.5°C.

Oppgave 2 (10 poeng)

Karsten, 69 år ble innlagt i sykehuset med økende plager i form av tung pust ved lettere anstrengelse og økende hevelse i beina, først omkring ankene og etter hvert opp til knærne. Karsten hadde fra før kjent hjertesvikt etter gjennomgått hjerteinfarkt 8 år tidligere.

- a) Kan du nevne tre andre vanlige årsaker til utvikling av hjertesvikt ? (3 poeng)

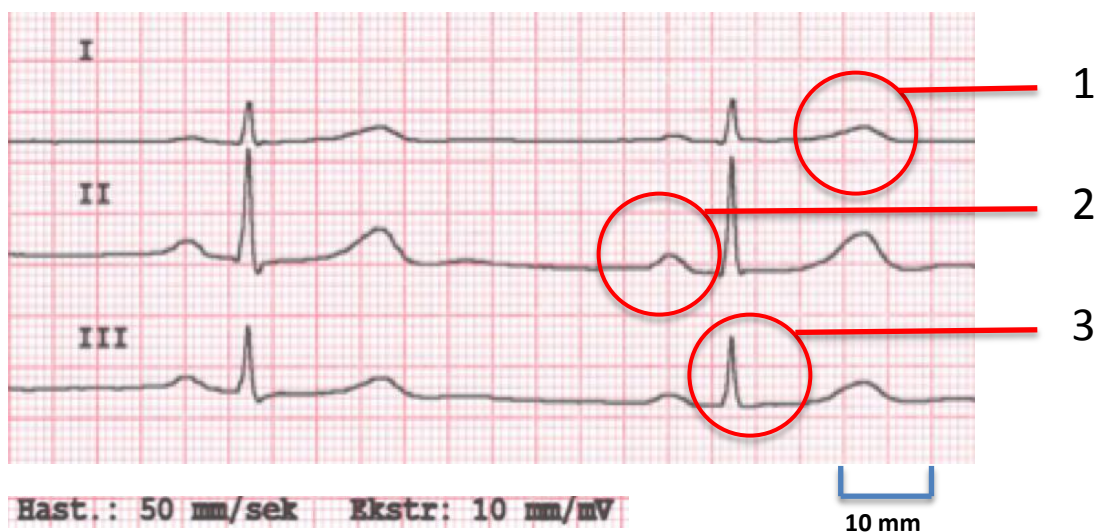
Karstens hjertesvikt med tung pust begrenset hans aktivitetsnivå. Like før han ble lagt inn i sykehuset klarte han ikke å gå en hel etasje i trapp uten å måtte stoppe opp for å hvile en liten stund før han kunne gå videre.

Hjertesvikt klassifiseres ofte i henhold til funksjonsklasser, som oftest ved hjelp av kriteriene beskrevet av New York Heart Association (NYHA).

- b) Hvilken NYHA-klasse passer best Karstens funksjonsnivå slik det var like før han ble lagt inn i sykehuset? (2 poeng)

Ved innkomst i sykehuset ble det foretatt en registrering av hjertets aktivitet med et elektrokardiogram (EKG).

- c) Hva er benevnelsen på de markerte elementene 1, 2 og 3 i elektrokardiogrammet som vist nedenfor? (2 poeng)



- d) Hvilke elementer i elektrokardiogrammet markerer depolariseringen av myokard henholdsvis i ventriklene og i atriene? (2 poeng)

Spørsmål 5: (1 poeng)

Standardavledningene i et 12-kanalers EKG blir registret fra elektroder plassert henholdsvis på høyre og venstre over- og underekstremitet.

- e) Mellom hvilke elektroder registreres elektrisk aktivitet i standardavledning I ?

Sensorveiledning for oppgave 2:

Karsten, 69 år ble innlagt i sykehuset med økende plager i form av tung pust ved lettere anstrengelse og økende hevelse i beina, først omkring anklene og etter hvert opp til knærne. Karsten hadde fra før kjent hjertesvikt etter gjennomgått hjerteinfarkt 8 år tidligere.

- a) Kan du nevne andre vanlige årsaker til utvikling av hjertesvikt ? (3 poeng)

Svar: (Hypertensjon, kardiomyopater, hjerterytmeforstyrrelser, thyreotokose, anemi, kronisk lungesykdom, alkohol, NSAIDS)

Karstens hjertesvikt med tung pust begrenset hans aktivitetsnivå. Like før han ble lagt inn i sykehuset klarte han ikke å gå en hel etasje i trapp uten å måtte stoppe opp for å hvile en liten stund før han kunne gå videre.

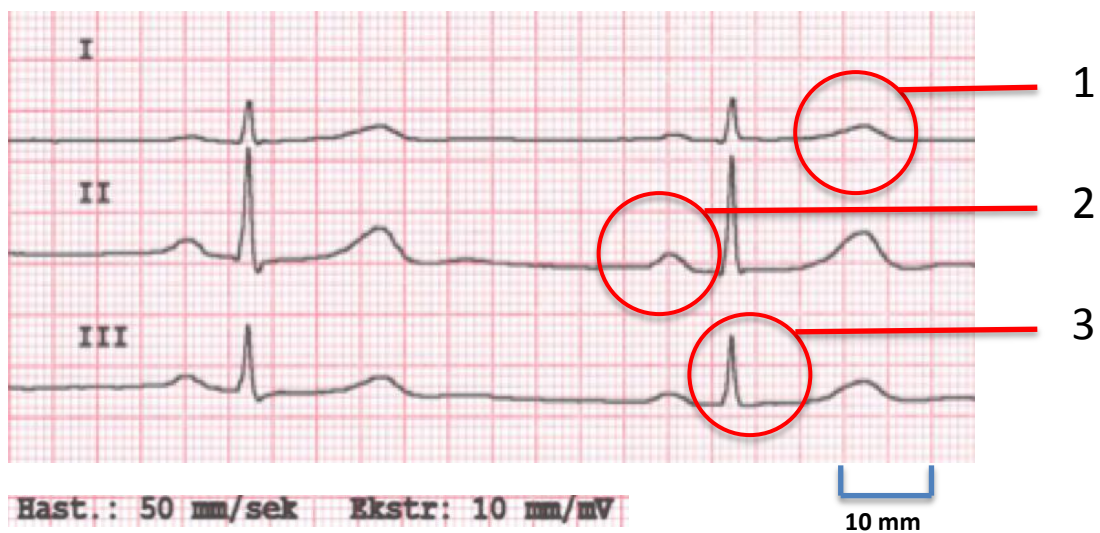
Hjertesvikt klassifiseres ofte i henhold til funksjonsklasser, som oftest ved hjelp av kriteriene beskrevet av New York Heart Association (NYHA).

- b) Hvilken NYHA-klasse passer best Karstens funksjonsnivå slik det var like før han ble lagt inn i sykehuset? (2 poeng)

Svar: (NYHA-klasse III helt korrekt og gir 2 poeng, NYHA-klasse II gir 1 poeng)

Ved innkost i sykehuset ble det foretatt en registrering av hjertets aktivitet med et elektrokardiogram (EKG).

- c) Hva er benevnelsen på de markerte elementene 1, 2 og 3 i elektrokardiogrammet som vist nedenfor? (2 poeng)



Svar: (a = T-bølge, b = P-bølge, c = R-takk, subsidiært QRS-kompleks)

- d) Hvilke elementer i elektrokardiogrammet markerer depolariseringen av myokard henholdsvis i ventriklene og i atriene? (2 poeng)

Svar: (QRS og P)

Standardavledningene i et 12-kanalers EKG blir registret fra elektroder plassert henholdsvis på høyre og venstre over- og underekstremitet.

- e) Mellom hvilke elektroder registreres elektrisk aktivitet i standardavledning I ? (1 poeng)

Svar:(Mellom venstre overekstremitet og høyre overekstremitet)

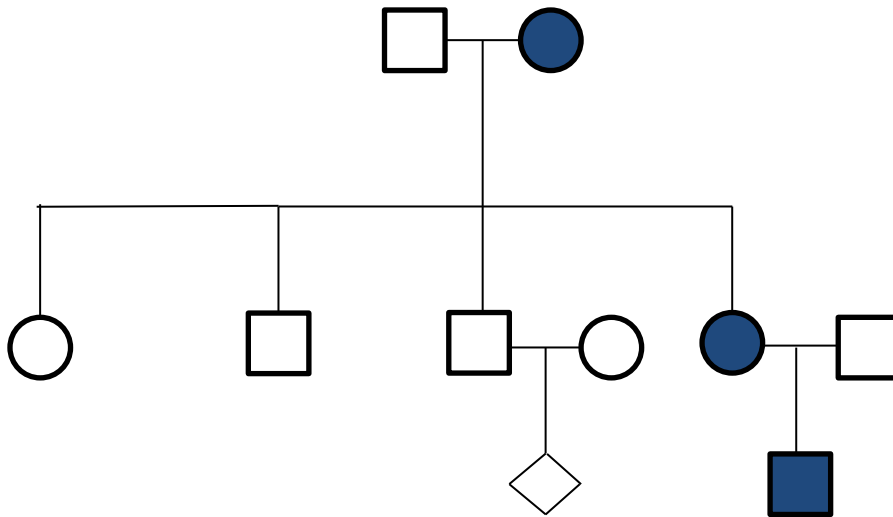
Oppgave 3 (10 poeng)

Siri og Rolf har 4 barn. Datteren Kari fikk en gutt, Ole, som ble født med en muskelsykdom. Ole er mentalt tilbakestående og han har myotoni (forsinket avstiving av muskler) og muskelsvakhet. Etter utredning hos pediater og genetiker, får han diagnosen dystrofia myotonika. På konsultasjon med utredende lege, kommer det frem at Kari også har myotoni og Siri har grå stær. Kari har en søster og to brødre.

- Tegn familietre. Kan Oles diagnose skyldes arv, eller er det noe som er nyoppstått i fosterutviklingen? (3 poeng)
- Dystrofia myotonika er en triplettekspansjonssykdom. Hva er dette og hva menes med at det er en tilstand med antisipering? (3poeng)
- En av Karis brødre ønsker å få barn. Hva er risikoen for at han også skal få et barn med dystrofia myotonika? (2 poeng)
- Hva betyr det at dystrofia myotonika er en tilstand med locus heterogenisitet? (2 poeng)

Sensorveiledning oppgave 3:

- Dystrofia myotonika (DM) er en autosomt dominant arvelig tilstand som kan forverres fra generasjon til generasjon.



- b) DM skyldes mutasjoner som kan endres fra generasjon til generasjon. Antisipering betyr at sykdom i en familie opptrer ved stadig yngre alder og gir alvorligere sykdom for hver generasjon. Dette skyldes økende antall av en repeterende enhet – tripletter av nukleotider. DM type 1 er den vanligste formen av DM, og den skyldes en repetisjon av CTG i DMPK genen. Normalt er det mellom 5-37 repetisjoner, mens 50 til tusener av repetisjoner gir sykdom. Dess flere repetisjoner, dess alvorligere sykdom.
- c) Risiko for at barnet til Karis bror skal få DM er 25%. Det er 50% risiko for at broren skal ha arvet DM fra mor Siri. Videre er det 50% sannsynlighet for at hans barn igjen skal arve genfeilen. Dette gir $0,5 \times 0,5 = 0,25$.
- d) Locus heterogenisitet betyr at mutasjoner i forskjellige gener kan føre til den samme fenotypiske sykdommen.

Oppgave 4 (10 poeng)

En 30 år gammel dame kommer til deg som fastlege på grunn av vedvarende tendens til diaré og diffuse magesmerter, slapphet og 3 kg vekttap over de siste 6 månedene. Endoskopisk biopsi fra tolvfingertarmen viser uttalt ødeleggelse av tarmtottene (totteatrofi) og kronisk betennelse.

- a. Forklar hvorfor en slik ødelagt slimhinne kan gi redusert absorpsjon av næringsstoffer (malabsorpsjon). Nevn to andre prinsipielle grunner relatert til magetarm-systemet som kan gi malabsorpsjon. (2,5 p)

Videre undersøkelser påviser malabsorpsjon og mangel av blant annet jern.

- b. Beskriv mekanismene for fordøyelse og absorpsjon av proteiner i tarmen. (2,5 p)
c. Beskriv kort mekanismene for absorpsjon av jern i tarmen. Hvilket hormon regulerer i stor grad denne absorpsjonen? (2,5p)

Jern er en essensiell komponent i mange biologiske prosesser, og transport av oksygen ved hjelp av binding til den jernholdige heme-gruppen i hemoglobin er en av de viktigste.

- d. Beskriv kort hvordan heme brytes ned og skilles ut fra kroppen. Hvilke andre typer hemeproteiner finnes i kroppen? (2,5p)

Sensor veiledning for oppgave 4

Læringsmål:

7.1.10 gjøre rede for jernmetabolismen, metabolismen av heme og hematopoiesen

7.1.13 gjøre rede for motiliteten i fordøyelseskanalen, produksjon av fordøyelsessekret, samt fordøyelse og absorpsjon av viktige næringsstoffer.

7.1.14 gjøre rede for leverens funksjon

10.1.7 definere og gi en enkel karakteristikk av:....., malabsorpsjon.

En 30 år gammel dame kommer til deg som fastlege på grunn av vedvarende tendens til diaré og diffuse magesmerter, slapphet og 3 kg vekttap over de siste 6 månedene. Endoskopisk biopsi fra tolvfingertarmen viser uttalt ødeleggelse av tarmtottene (totteatrofi) og kronisk betennelse.

- a. Forklar hvorfor en slik ødelagt slimhinne kan gi redusert absorpsjon av næringsstoffer (malabsorpsjon). Nevn to andre prinsipielle grunner relatert til magetarm-systemet som kan gi malabsorpsjon. (2,5 p)

Redusert overflate av slimhinnen på grunn av totteatrofien, betennelsen gir ødeleggelse av enterocytene og manglende «brush border» med alle fordøyelsesenzymene lokalisert der, manglende kontakt mellom innholdet i tarmlumen og enterocytene på grunn av betennelsen hindrer også selve opptaket over enterocytene. Manglende enteropeptidase(/kinase) fra enterocytene vil også hemme aktiveringen av de pankreatiske proteasene

Andre prinsipielle grunner i tillegg til ødeleggelse/betennelse av tarmslimhinne:

- *Reduksjon eller mangel på fordøyelsesenzym; medfødt mangel av enzym (eks laktasemangel), mangel av pankreasenzym på grunn av pankreassvikt (i tillegg til mangel av enzym pga ødelagt slimhinne som nevnt over)*

- Reduksjon eller mangel på andre nødvendige faktorer som gallesalter (nedsatt galleproduksjon eller avløp, eller manglende enterohepatisk resirkulasjon) eller intrinsisk faktor fra parietalceller i magesekken (Vit B12 mangel)
- Endret miljø i tarmen; redusert pH i duodenum (eks pga manglende nøytralisering, økt syreproduksjon), bakterieovervekst i tynntarm
- For lite tarm («short bowel syndrome» etter reseksjoner av tarm)

Videre undersøkelser påviser malabsorpsjon og mangel av blant annet jern.

- b. Beskriv mekanismene for fordøyelse og absorpsjon av proteiner i tarmen. (2,5 p)

Ingen direkte lagring av protein i kroppen, har et visst dagsbehov. Inntaket er ca likt fordelt mellom proteiner i kosten og proteiner i utskilt mage/tarmsekret og avskalling av epitel. Nedbrytningen skjer ved proteaser som alle skilles ut som inaktive proenzym; starter i magesekken der pepsinogen skilles ut fra hovedceller («chief cells») i corpus/fundus-slimhinnen. Dette aktiveres i den sure pH i magesekken ved auto-proteolyse. Den største mengden proteaser skilles ut i tarmen fra eksokrine celler i pankreas. Disse aktiveres av et enzym som kalles enterokinase (eller enteropeptidase) som produseres i enterocytene og skilles ut i lumen/sitter i mikrovilli. Dette enzymet spalter trypsinogen fra pankreas til aktivt trypsin, som igjen spalter de andre pankreatiske proenzymene, inkludert flere trypsinogen til flere trypsin som igjen spalter flere osv («positiv feed-forward»). Pepsin og pankreasenzymene har alle proteinkjeder/polypeptider som substrat, med noe ulik spesifisitet på hvilke type bindinger de helst spalter (kalles endo- eller eksopeptidase avhengig av om de spalter inni eller på endende), og spalter de ned til peptider, oligopeptider, dipeptider og noe aminosyrer. I tillegg sitter det en mengde ulike enzym (peptidase, aminopeptidaser, dipeptidaser, dipeptidyl aminopeptidaser) i mikrovilli og i cytoplasma på innsiden av cellemembranen som spalter disse mindre produktene videre ned til aminosyrer, som i all hovedsak er det som transporteres ut i blodet fra den basolaterale siden av enterocytene. Det finnes flere ulike system i både luminal og basolateral membran som transporterer produktene over membranene. Aminosyrer diffunderer også i stor grad ut av enterocytene til blodet. Både i mengde og effektivitet er transporterne for di-, tri- og oligopeptider og de cytoplasmiske peptidasene som spalter videre ned til aminosyrer viktigst. (Så i motsetning til karbohydrater som må spaltes ned til minste enhet, monomer, før de kan absorberes til enterocytene, tas proteiner opp som mellomprodukter og spaltes til minste enhet, aminosyrer, inni cellen før de går ut i blodet).

- c. Beskriv kort mekanismene for absorpsjon av jern i tarmen. Hvilket hormon regulerer i stor grad denne absorpsjonen? (2,5p)

Jern finnes som heme-jern (ca 10 %) og som treverdig jern (hydroksider) (ca 90%) i kosten. Treverdig jernhydroksid må ioniseres til Fe^{3+} og reduseres til Fe^{2+} før det kan tas opp. Finnes enzym (ferroreduktasen Dcytb) i brushborder av enterocytene som katalyserer dette,

men denne prosessen blir også godt hjulpet av magesyre og for eksempel askorbinsyre, eller også hemmet av for eksempel stoffer i te, kaffe, kornprodukter. Den spesifikke Fe^{2+} transporteren (metalliontransportør 1, DMT1) frakter jernet inn i enterocytene der det kan lagres bundet til ferritin og som lavmolekylære ferroforbindelser i cellens «labile jern-pool» (og dermed tapes igjen når epitelcellene avskalles), eller transporteres til den basolaterale membranen hvor det transporteres ut via transporteren ferroportin, oksideres tilbake til Fe^{3+} via ferrioksidasen hefeestin og raskt bindes til transferrin i blodet og transporteres til alle cellene i kroppen. Heme-jern spaltes fra globinet i magesekken og tas effektivt opp i enterocytter via en spesifikk hemetransporter. Heme spaltes i cytoplasma og frigjort jern inngår deretter i cellens labile jern-pool sammen med annet absorbert jern.

Jernabsorpsjonen er i prinsippet avhengig av kostens innhold av jern (og andre påvirkende faktorer) og kroppens behov for jern. Små jernlagre eller økt produksjon av røde blodlegemer fremmer absorpsjon ved å regulere proteinnivået av de ulike enzymene og transporterne involvert i prosessen, og dette styres av peptidhormonet hepcidin som produseres i leveren. Normale eller store jernlagre gir høy transferrinmetning i blodet som stimulerer hepatocytene til å produsere mer hepcidin. Dette binder seg ferroportin på enterocytter, makrofager og hepatocytter til et kompleks som internaliseres og degraderes slik at eksporten av jern til plasma går ned.

Jern er en essensiell komponent i mange biologiske prosesser, og transport av oksygen ved hjelp av binding til den jernholdige heme-gruppen i hemoglobin er en av de viktigste.

- d. Beskriv kort hvordan heme brytes ned og skilles ut fra kroppen. Hvilke andre typer hemeproteiner finnes i kroppen? (2,5p)

Store mengder heme, først og fremst fra hemoglobin, brytes ned i kroppen daglig. Røde blodceller har kort levetid (ca 120 dager) og gamle og ødelagte tas opp av det retikuloendoteliale systemet (RES) som er makrofager diffust spredt i vev som milt, lymfeknuter, tonsiller, lever osv. Det skjer også noe hemolyse i blodbanen. I RES brytes hemoglobin ned til globiner som degraderes videre til aminosyrer og til fritt jern som inngår i cellens jern-pool, og til heme som brytes ned til pigmentstoffene biliverdin og videre til bilirubin av enzymene heme oxidase og biliverdin reduktase. Dette ukonjugerte bilirubinet er fettløselig og vanskelig for kroppen å bli kvitt via nyrene. Derfor fraktes det i plasma bundet til albumin til lever og tas opp av hepatocytter via ulike mekanismer med høy kapasitet. Der konjugeres bilirubin hovedsakelig til to glukuronat og blir konjugert bilirubin (bilirubin diglukuronat) som er mer vannløselig, slik at det kan skilles ut i gallen. Dette skjer via aktive pumpemekanismer. Nedover i tarmen dekonjugeres bilirubin og omgjøres til urobilinogener av bakterieenzyme, hvorav det meste (ca 90%) oksideres videre til brunfarget sterkobilin som gir farge til og forsvinner ut av kroppen med avføringen. Resten (ca 10%) reabsorberes i terminale ileum og kolon og inngår i enterohepatisk resirkulasjon, men en liten andel av dette (ca 1-4%) går ut i blodsirkulasjonen og til nyrene hvor det omdannes til gulaktig urobilin som gir farge til og skilles ut av kroppen i urin.

Heme finnes først og fremst i hemoglobin i erythrocytter, men også i myoglobin i skjelettmuskulatur og i enzymer som catalase, peroksidase og cytokromer i lever.

Ikke nødvendig at studentene har med absolutt alle detaljer for å få full score, viktigst er de mest sentrale detaljene og at studentene beskriver og forstår hovedprinsippene.