

Aanvullende toets FA-103 "Celbiologie"

Dinsdag 14 april 2009, 14-17 uur

Aanwijzingen:

1. Schrijf je naam, voorletter(s) en studentnummer op alle vellen.
2. Leg je bewijs van inschrijving (collegekaart) op je tafel. Dit wordt direct na de start gecontroleerd.
3. Op de tafel ligt verder niets anders dan het uitgereikte materiaal en schrijfmateriaal.
4. Schakel je mobiele telefoon uit en doe hem in je tas.
5. Het eerste half uur mag de zaal niet verlaten worden; dit om laatkomers de gelegenheid te geven alsnog deel te nemen.
6. Blijf niet bij de uitgang staan praten. Dat stoort de nog werkenden.
7. In geval van vragen: hand opsteken. In geval van toiletbezoek gaat een surveillant mee tot aan de deur.
8. **De toets bestaat uit 11 vragen. Voor de vragen 1 t/m 8 geldt dat elke vraag 10 punten waard is. Voor de vragen 9 t/m 12 geldt dat elke vraag 2 punten waard is. In totaal zijn 88 punten te behalen.**
9. Schrijf duidelijk. Onduidelijkheden worden fout gerekend.
10. De gecorrigeerde toets en de antwoorden kunnen worden ingezien binnen 30 dagen na bekendmaking van de uitslag. Op WebCT zullen plaats en tijden hiervoor worden bekendgemaakt.
11. Succes.

Vraag 1 (10 punten)

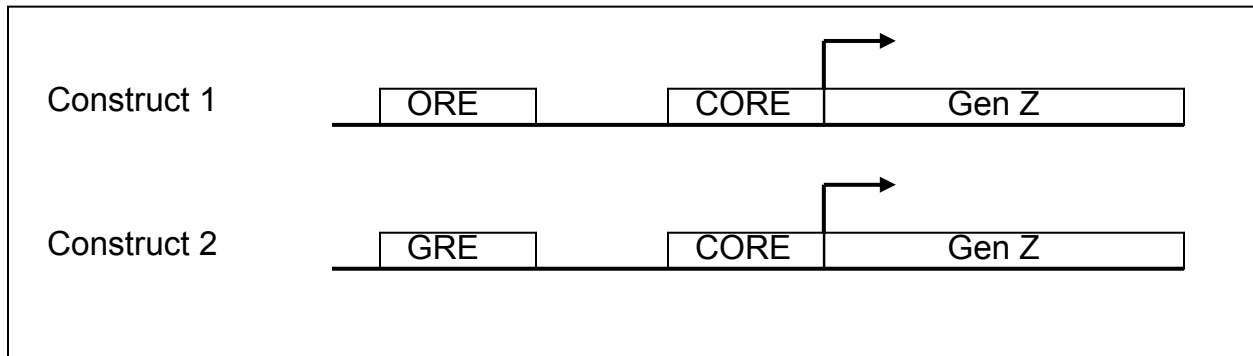
De bacterie *A. laidawii* kan niet zijn eigen vetzuren synthetiseren. Het plasmamembraan wordt dus opgebouwd uit vetzuren die in de omgeving (bijvoorbeeld kweekmedium) aanwezig zijn. De bacteriën groeien op kamertemperatuur als er zowel verzadigde als onverzadigde vetzuren aanwezig zijn.

De bacteriën groeien niet op kamertemperatuur in een medium waarin alleen verzadigde vetzuren aanwezig zijn (de rest van het medium blijft hetzelfde, er zijn voldoende groeifactoren aanwezig).

- A) Verklaar waarom de bacterie niet groeit bij kamertemperatuur als er geen onverzadigde vetzuren meer in het kweekmedium aanwezig zijn.
- B) Hoe kan de bacterie weer gaan groeien zonder het medium te veranderen?

Vraag 2 (10 punten)

In een experiment wordt het DNA-bindend domein van de glucocorticoidreceptor vervangen door het DNA-bindend domein van de oestrogeenreceptor (ook een nucleaire receptor). Vervolgens wordt dit samengestelde eiwit getest in acht verschillende transcriptiereacties (tabel 1). In deze transcriptiereacties wordt telkens gebruikgemaakt van één van twee mogelijke DNA-constructen (een DNA-construct = een stuk DNA). Deze DNA-constructen zijn weergegeven in figuur 1.



Figuur 1

In DNA-construct 1 bevindt zich in het promotergebied de core promoter (CORE) en een oestrogeen response element (ORE).

In DNA-construct 2 bevindt zich in het promotergebied de core promoter (CORE) en een glucocorticoid response element (GRE).

Beide constructen bevatten ook het DNA van gen Z. Het pijltje geeft de transcriptiestartplaats aan. Wanneer een transcriptiereactie plaatsvindt zal er mRNA van Z gevormd worden.

Ook wordt in deze transcriptiereacties het aanwezige hormoon gevarieerd (zie tabel 1).

De reacties worden uitgevoerd

- in aanwezigheid van oestrogeen alleen
- in aanwezigheid van cortisol alleen
- in aanwezigheid van zowel cortisol als oestrogeen
- zonder aanwezige hormonen

In tabel 1 zijn de acht transcriptiereacties die worden uitgevoerd weergegeven. Deze acht transcriptiereacties worden uitgevoerd in cellen, waarin het bovengenoemde samengestelde eiwit aanwezig is.

tabel 1:

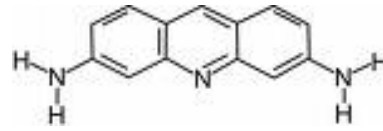
nummer transcriptie-reactie	aanwezig DNA-construct	aanwezig hormoon
1	1	oestrogeen
2	1	cortisol
3	1	oestrogeen + cortisol
4	1	-
5	2	oestrogeen
6	2	cortisol
7	2	oestrogeen + cortisol
8	2	-

Vervolg vraag 2:

In welke transcriptiereactie(s) is **geactiveerde** transcriptie van gen Z mogelijk?
Geef het nummer / de nummers van deze transcriptiereactie(s) en verklaar je antwoord.

Vraag 3 (10 punten)

Proflavine (zie figuur 2) is een stof die kan worden gebruikt in aquaria bij bacteriële besmetting van het water. Het is een mutatie-inducerende stof die door binding aan DNA, een frameshift mutatie kan veroorzaken.



Figuur 2 Structuurformule Proflavine

- A) Naast frameshift mutaties zijn er ook puntmutaties, waarbij 1 base wordt vervangen door een andere. Leg voor beide mutaties het effect voor de te vormen polypeptide uit en geef hierbij aan of je verwacht dat het polypeptide nog functioneel zal zijn.

Onderzoekers ontdekten dat wanneer je aan wild-type (= normale) bacteriën in plaats van de normale dosis extra proflavine toediende, er naast de mutanten tevens “normale” bacteriën voorkwamen. Nader onderzoek toonde aan dat hoewel deze “normale” bacteriën er het zelfde uitzagen als de oorspronkelijke wildtype bacteriën er toch een minimaal verschil was.

- B) Leg uit hoe het mogelijk is dat er bij een extra toediening van proflavine “normale” bacteriën konden ontstaan.

Vraag 4 (10 punten)

‘Nieuwe klasse oncolytica in aantocht’. Zo kopt het Pharmaceutisch Weekblad op 14 november 2008 over de toelating van vorinostat in de Verenigde Staten voor de indicatie cutaan T-cellymfoom. Vorinostat is een histondeacetylaseremmer. Beredeneer hoe vorinostat kankergroei kan remmen.

Vraag 5 (10 punten)

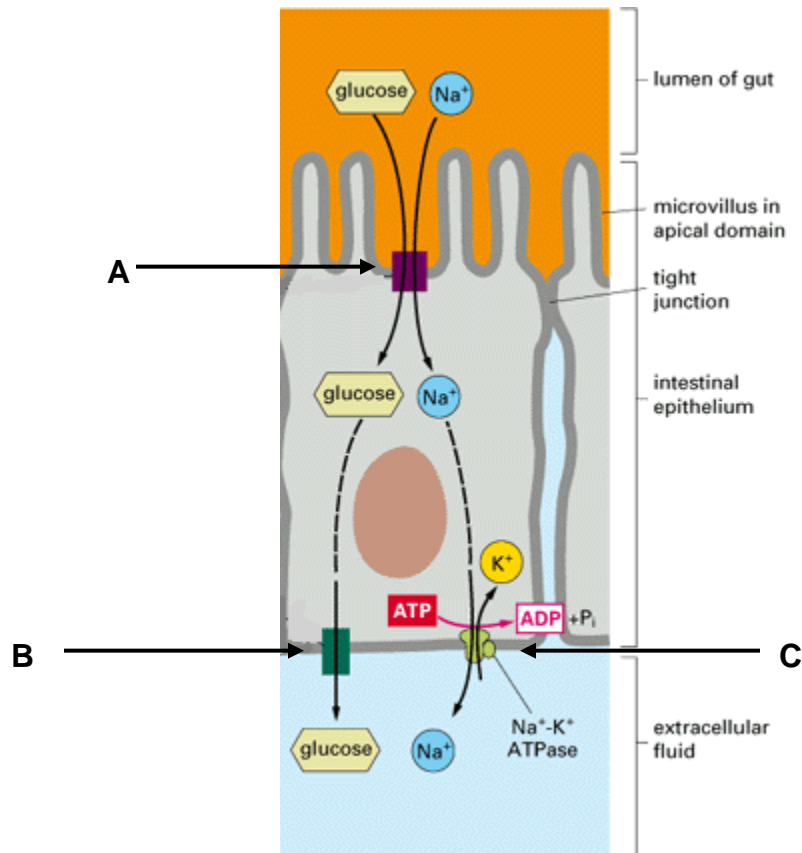
Adrenaline is een neurohormoon dat vrijkomt in het lichaam tijdens stressvolle situaties. Van adrenaline is bekend dat het GPCR's kan activeren. Activatie van een GPCR door adrenaline leidt tot stijging van de IP_3 concentratie in de cel waardoor een gladde spier kan contraheren (samentrekken). Adrenaline kan echter ook voor relaxatie (ontspanning) van deze spiercellen zorgen. Hoe zou dit effect op subcellulair nivo kunnen worden verklaard?

Vraag 6 (10 punten)

Het gen SMYD3 komt tot verhoogde expressie in tumoren bij darm- en leverkanker. Er is ontdekt dat het genproduct van SMYD3 een rol speelt bij de transcriptionele regulatie van het telomerase gen. Bedenk op basis van deze gegevens wat de werking van het genproduct van SMYD3 zou kunnen zijn en verklaar hoe dit genproduct bijdraagt aan tumorgroei.

Vraag 7 (10 punten)

Orale rehydratievloeistof (ORS) is een oplossing van zouten en glucose en wordt gebruikt wanneer een patiënt uitgedroogd is. In onderstaand schema wordt de membraanpassage vanuit de darm naar de extracellulaire vloeistof getoond van moleculen en ionen, die aanwezig zijn in ORS.



A) Geef voor elk van het met een letter gemerkt transport aan van welk soort transport er plaatsvindt.

B) Waar is de glucoseconcentratie het hoogst? Is dit de darm, de epitheelcel of de extracellulair vloeistof. Leg uit waarom.

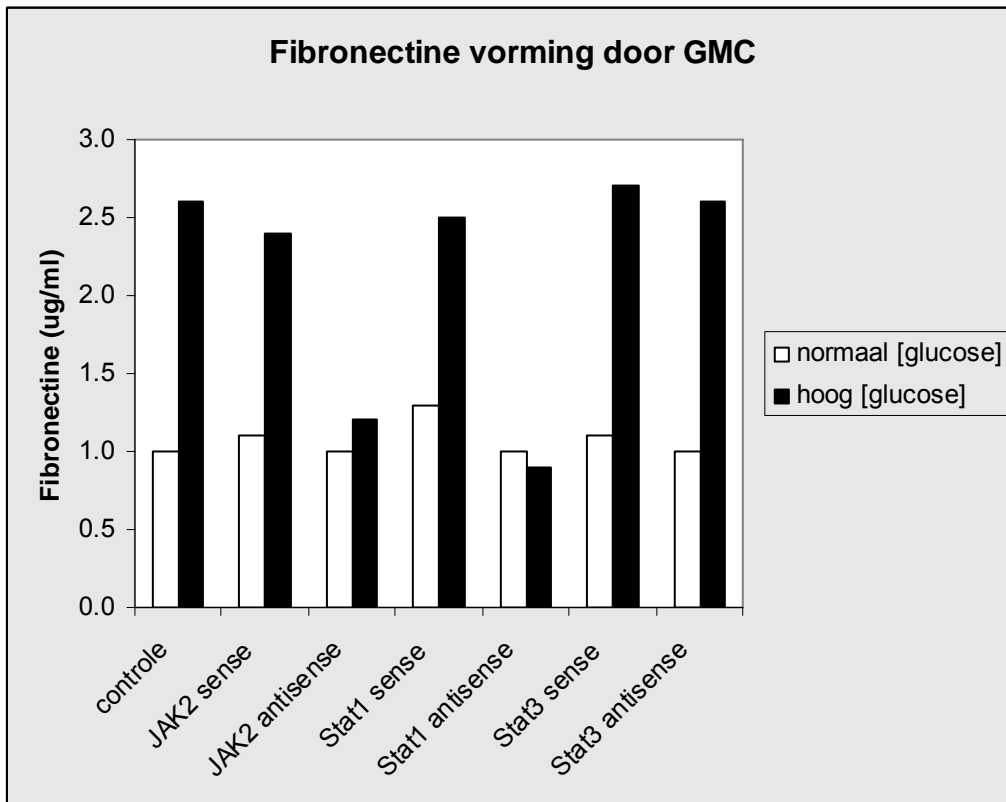
Hartglycosiden (o.a. digoxine en digitoxine) zijn middelen die worden gebruikt bij hartpatiënten. Deze middelen remmen het transport van Na⁺ en K⁺ via remming van het Na⁺/K⁺-ATPase.

C) Doe een voorspelling van de glucosewaarde van de extracellulaire vloeistof van patiënten die worden behandeld met digoxine. Hebben deze patiënten een hogere, lagere of eenzelfde glucosewaarde in hun extracellulaire vloeistof dan patiënten die niet worden behandeld met digoxine. Geef een duidelijke verklaring voor jouw voorspelling.

Vraag 8 (10 punten)

Diabetische nefropathie is een complicatie van diabetes die wordt gekenmerkt door schade aan de nieren veroorzaakt door langdurige hoge glucose concentraties. Bepaalde cellen in de nieren, glomerulaire mesangiale cellen (GMC), produceren dan o.a. te veel van het eiwit fibronectine waardoor er schade ontstaat aan het omliggende weefsel.

In onderstaande figuur zijn resultaten weergegeven van Wang et al. (Diabetes 51:3505–3509, 2002), die met gebruik van sense en antisense oligonucleotiden hebben getracht een beter begrip te krijgen van het effect van hoge concentraties glucose in de GMC.



Interpreteer deze resultaten en leg dan uit hoe glucose de productie van fibronectine kan regelen. Beschrijf daarbij in detail de signaal-transductie route die in deze cellen wordt geactiveerd en die verantwoordelijk is voor de toename in fibronectine.

De vragen 9 t/m 12 zijn meerkeuzevragen. Slechts één antwoord is hierbij telkens mogelijk. Noteer je antwoord in blokletters.

Vraag 9 (2 punten)

Lactose intolerantie is een vaak voorkomende aandoening, waarbij milde tot ernstige darmklachten kunnen optreden na het consumeren van melk of lactose bevattende producten. Het staat vast dat dit bijna volledige te wijten is aan twee puntmutaties (resp. -13910 T→C en -22018 A→G) upstream van het lactase (LCT) gen. Het meest waarschijnlijke gevolg van deze puntmutaties kan zijn dat:

- A) er in het lactase eiwit 1 of 2 verkeerde aminozuren zijn ingebouwd
- B) er in het lactase eiwit meer dan 2 verkeerde aminozuren zijn ingebouwd
- C) dat het mRNA gevormd van het lactase gen te snel wordt afgebroken en er dus te weinig lactase wordt gevormd
- D) dat het mRNA coderend voor het lactase eiwit minder of niet wordt gevormd

Vraag 10 (2 punten)

Bij het beëindigen van transcriptie speelt (onder andere) de zogenaamde “*hairpin loop*” een rol bij het losmaken van het mRNA van het DNA. De *hairpin loop* is het gevolg van opeenvolgende guanine-cytosine sequenties in de DNA aan het (5') eind van een gen. De guanine-cytosine sequenties worden vervolgens gevolgd door een serie adenines. Het *hairpin loop* beëindigingsmechanisme van transcriptie berust op:

- A) Dat het hier gaat om onbelangrijke delen in het DNA die niet coderen voor functionele eiwitten (introns). Deze worden door middel van *splicing* uit het mRNA geknipt.
- B) Het feit dat zich tussen guanine en cytosine drie waterstof bindingen vormen, terwijl er tussen adenine en thymine zich maar twee waterstofbindingen vormen.
- C) Dat het RNA polymerase eiwit de sequenties herkent als stopcodon en daarom de transcriptie beëindigt.
- D) Dat bepaalde eiwitten binden aan deze specifieke sequenties en zodanig het RNA polymerase eiwit blokkeren zodat dit stopt met de transcriptie.

Vraag 11 (2 punten)

De signaaltransductie via GPCRs en de cascade die in gang wordt gezet door G-eiwitten loopt via een groot aantal tussenstappen. Dit is belangrijk, omdat dit leidt tot

- A) een verhoging van de specificiteit van het signaal
- B) een versterking van het signaal
- C) een verlaging van de gevoeligheid van de cel
- D) alle bovengenoemde mogelijkheden (A t/m C)

Vraag 12 (2 punten)

Een gen bevat 3 exonen. Twee van deze exonen kunnen alternatief gepliced worden. Hoeveel verschillende eiwitten kunnen er maximaal gevormd worden, wanneer dit gen tot expressie komt?

- A) 1 eiwit
- B) 3 eiwitten
- C) 4 eiwitten
- D) 7 eiwitten