

Vraag 1

a. JAK is belangrijk voor het dempen (remmen) van het signaaltransductie route. JAK inactivatie Kan de sterkte en de duur van het signaal reguleren. (3 punten)

b. JAK verwijdert de fosfaatgroep, en daarmee de mogelijkheid om de receptor te activeren. (3 punten)

c. Een van de navolgende mogelijkheden is correct en levert het volledige aantal punten (4 punten):

- JAK antagoneren
- STAT antagoneren
- Antagonist voor de cytokine-receptor, waardoor dimerisatie van de receptor wordt verhinderd.

Vraag 2

a. Indirect actief transport (1 punt); actief transport (0.5 punt)

b. Er is sprake van direct actief transport van H^+ van het cytosol naar de dopaminevesicle (de protonpomp). Dit betekent dat er energie nodig is om H^+ van het cytosol naar de vesicle te transporteren. De concentratie H^+ is dus hoger in de dopaminevesicle.(4 punten)

c. Het transport van dopamine vanuit de cytosol naar de dopaminevesicle neemt af. Dopamine wordt naar de vesicle getransporteerd met behulp een antiport dopamine- H^+ transporteiwit. Dit transporteiwit wisselt dopamine uit voor een H^+ . De energie die hiervoor nodig is wordt geleverd door de protongradiënt die in stand wordt gehouden door de protonpomp (indirect actief transport). Wanneer de protonpomp geremd wordt, neemt de concentratie H^+ in de vesicle af. Hierdoor verdwijnt de protongradiënt die de energie moet leveren voor het opnemen van dopamine. (5 punten)

Vraag 3

Voor elke verklaring kan maximaal 5 punten (3 punten voor de verklaring en 2 punten voor de oplossing) worden behaald.

Verklaring 1: de zinkvingers herkennen een DNA-sequentie die bestaat uit zes nucleotiden. Deze volgorde van zes nucleotiden komt kennelijk ook voor in de promotor van andere genen. De kunstmatige transcriptiefactor kan dus ook binden aan het DNA in de promotor van deze andere genen, en de transcriptie van deze genen activeren.

De onderzoeker kan dit probleem oplossen door het aantal zinkvingers in het DNA-bindend-domein uit te breiden. Drie zinkvingers herkennen negen nucleotiden, 4 zinkvingers herkennen twaalf nucleotiden et cetera. Hierdoor wordt de kans kleiner dat de te herkennen nucleotidenvolgorde ook in de promotor van andere genen aanwezig is.

(Het kiezen van 2 andere zinkvingers is half goed. De kans dat deze andere zes-nucleotidenvolgorde ook in de promotor van andere genen voorkomt is namelijk weer aanwezig. Ook het kiezen van een ander DNA-bindend domein is half goed.)

Verklaring 2: Transcriptie-activatie van gen X leidt tot de synthese van eiwit X. Eiwit X is zelf een transcriptiefactor. Eiwit X zal vervolgens de transcriptie van andere genen activeren.

De onderzoeker kan dit probleem niet oplossen door de transcriptiefactor aan te passen. Elke kunstmatige transcriptiefactor zal immers de transcriptie van gen X activeren, waarna transcriptiefactor X gevormd wordt. Deze transcriptiefactor zal vervolgens in de cel zijn functie uitvoeren.

Vraag 4

Elk antwoord dient vergezeld te gaan met een correcte verklaring. Is de verklaring fout dan worden er geen punten toegekend.

- a. Blauw: Vorming van IP3 resulteert uiteindelijk in de vrijzetting van Ca^{2+} uit het ER. De vrije Ca^{2+} concentratie in de cel gaat omhoog en dus kleuren de cellen blauw. (4 punten)*
- b. Blauw: Calciumionophoor gaat de cel in en maakt de membraan van de ER permeabel voor Ca^{2+} . De vrije Ca^{2+} concentratie in de cel gaat omhoog en dus kleuren de cellen blauw. (3 punten)*
- c. Blauw: Onder normale omstandigheden zorgen calcium ATPases in de celmembraan er voor dat Ca^{2+} concentratie in de cel laag blijft doordat Ca^{2+} de cel uit wordt gepompt. Blokkade hiervan zal dus leiden tot stijging van Ca^{2+} in de cel en dus kleuren de cellen blauw. (3 punten)*

Vraag 5

- a. Bij chromosomale translocatie wordt er een stuk van een chromosoom verwijderd en aan een ander chromosoom geplakt. Als twee genen fuseren dan kan er een abnormaal fusie-eiwit ontstaan. (3 punten)*
- b. Het gaat hier om een oncogen. Vorming van het eiwit resulteert in het ontstaan van kanker. (3 punten)*
- c. Doordat Imatinib gebonden is aan het bcr-abl eiwit, kan ATP niet meer binden. De kinase kan dus niet een fosfaatgroep van ATP aan het doeleiwit plakken. (4 punten)*

Vraag 6

- a. Palmitinezuur. Vloeibaarheid (T_m) wordt bepaald door de lengte van de vetzuurketen. Hoe langer de keten, des te hoger de T_m . Palmitinezuur heeft 16 koolstofatomen, stearinezuur heeft er 18. [Hoe korter de hydrocarbonketen hoe minder hydrofobe interacties.] (4 punten)*
- b. Onverzadigd oleinezuur. Vloeibaarheid (T_m) wordt ook bepaald door het aantal onverzadigde verbindingen. Hoe meer dubbele bindingen des te lager de T_m . Een dubbele binding in een vetzuur van een membraanlipide [is altijd in de cis configuratie en] leidt [daardoor] tot een 'kink' in de vetzuurketen. Hierdoor zal het vetzuur van het lipide minder goed kunnen samenpakken (met het andere vetzuur van de lipide of de vetzuren van naburige lipiden). Onverzadigd oleinezuur heeft een dubbele binding, stearinezuur heeft er geen, is verzadigd. (6 punten)*

Vraag 7

- a. Voor binding aan een intercellulaire receptor moet het ligand (thyroid hormoon) de lipofiele celmembraan kunnen passeren. Het thyroid hormoon moet dus lipofiel en niet te groot zijn. (2 punten)*
- b. Een complex bestaande uit twee verschillende moleculen. (2 punten)*

c. Het heteromeer bindt aan een hormoonresponse element (HRE). Expressie van meerdere genen kan tot stand worden gebracht doordat het dimeer bindt aan een DNA (control) sequentie die in de promoter (proximal control element) van meer dan één gen voorkomt. (6 punten)

Vraag 8

a. Een GPCR bestaat uit 7 transmembraan-eiwitten. Deze vormen op het cel-oppervlak de bindingsplaats voor het ligand. Na binding van een ligand (in dit geval epinefrine) verandert de conformatie van de receptor waardoor het G-eiwit-complex bindt aan de receptor. Hierna stimuleert de receptor de alfa-subunit van het G-eiwit GDP los te laten en GTP te binden. Vervolgens laat het complex los van de receptor. Vervolgens splitsen de bèta en gamma-subunit van het G-eiwit af, waarna de alfa-unit (incl GTP) aan het enzym adenylyclase bindt, welke vervolgens weer de vorming van cAMP uit ATP stimuleert. cAMP bindt daarna aan de "regulatory" delen van PKA. Vervolgens verandert de conformatie en laten de "regulatory" delen los van de catalytische subunits. Een maal los van de regulatory subunits worden de catalytische subunits van PKA geactiveerd. PKA zorgt weer voor activatie van fosforylase kinase, welke vervolgens weer leidt tot activatie van glycogeenfosforylase. Dit zorgt er voor dat glycogeen wordt omgezet in glucose. (7 punten)

b. Elke stap in de signaaltransductie-cascade (zie a) duurt zo lang, dat elke gevormde messenger (id AC, cAMP, PKA) voldoende tijd heeft om vele moleculen te produceren die nodig zijn voor de volgende stap in de signaaltransductie-route. Op deze manier wordt het effect van 1 ligand/receptor interactie miljoenen malen vergroot. Er ontstaat signaalversterking. (3 punten)

Vraag 9: A

Vraag 10: C

Vraag 11: C

Vraag 12: B

Vraag 13: C