

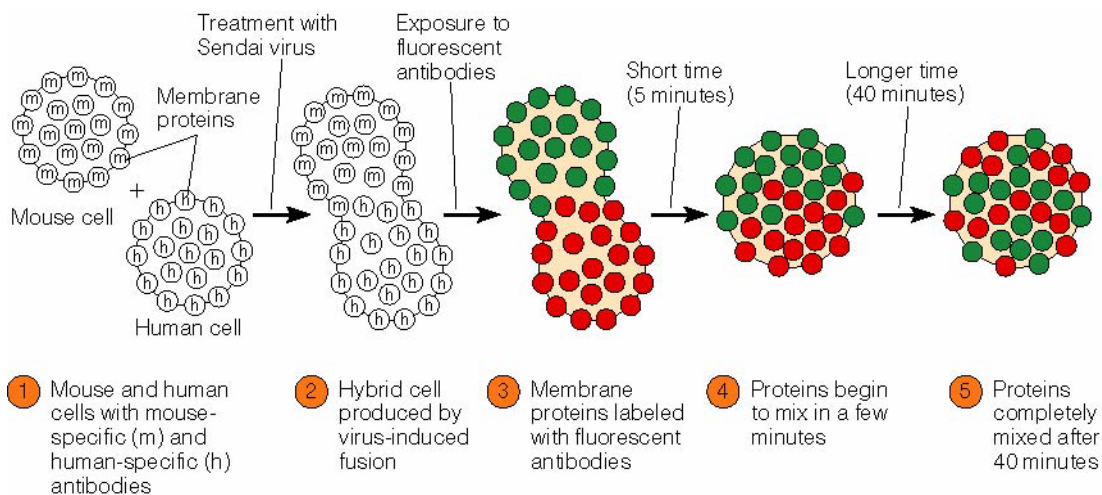
Eindtoets FA-103 "Celbiologie"
donderdag 2 februari 2006, 9.00 - 12.00 uur

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. Op de tafel ligt verder niets anders dan het uitgereikte materiaal en schrijfmateriaal.
3. Schakel je mobiele telefoon uit en doe hem in je tas.
4. Het eerste half uur mag de zaal niet verlaten worden; dit om laatkomers de gelegenheid te geven alsnog deel te nemen.
5. Blijf niet bij de uitgang staan praten. Dat stoort de nog werkenden.
6. In geval van vragen: hand opsteken. In geval van toiletbezoek gaat een surveillant mee tot aan de deur.
7. **De toets bestaat uit 11 vragen. Voor de eerste 10 vragen kun je elk 1 punt krijgen. De punten die je krijgt voor de bonusvraag (vraag 11) worden gewoon bij je andere punten opgeteld.**
8. 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.
9. Succes.

Vraag 1

In onderstaande figuur is een zogenaamd celfusie-experiment beschreven, waarin een muizencel en een menselijke cel samensmelten onder invloed van een virus (stap 1 en 2). Eiwitten in de celmembraan van de muizencel (m) en de menselijke cel (h) worden vervolgens zichtbaar gemaakt met behulp van fluorescerende antilichamen (respectievelijk lichtgrijs en donkergrijs). Eerst zijn de muizen en menselijke eiwitten nog gescheiden (stap 3), maar na verloop van tijd gaan deze eiwitten zich vermengen (stap 4 en 5). Bij herhaling van dit experiment bij een lagere temperatuur treedt de vermenging veel later of zelfs niet op. Verklaar deze waarnemingen. (1.0 pt)



Vraag 2

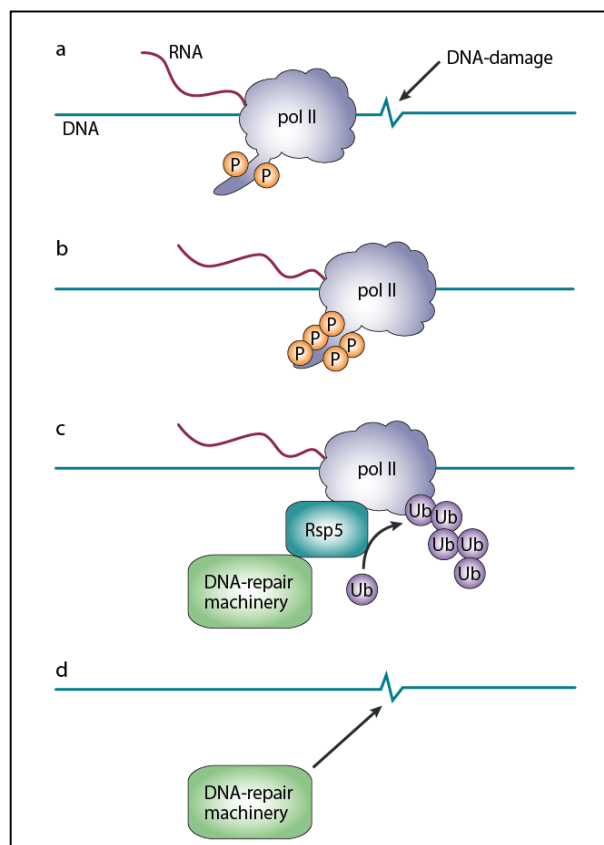
De celmembraan is selectief permeabel. Sommige stoffen kunnen slechts via actief transport de membraan passeren.

(a) Leg uit wat actief transport is. (0.4 pt)

(b) Geef aan onder welke condities stoffen via actief transport moeten worden getransporteerd (en andere vormen van membraanpassage dus niet mogelijk zijn). (0.6 pt)

Vraag 3

In eukaryote cellen bestaat een mechanisme waarin transcriptie gekoppeld is aan het opsporen en herstellen van schade aan DNA. Dit mechanisme is weergegeven in de onderstaande figuur. Tijdens transcriptie (a) stopt pol II op de plek waar DNA schade is opgetreden (b). Dit is het signaal voor Rsp5 om aan pol II te binden. Rsp5 is een ubiquitine ligase, en koppelt ubiquitine (Ub) aan pol II (c). Rsp5 is ook gebonden aan de enzymen, in de figuur aangeduid met 'DNA-repair machinery', die de DNA schade uiteindelijk kunnen herstellen (d). Beantwoord nu de volgende vragen:



a) Wat is de volledige naam van pol II? (0.1 pt)

b) Leg uit waarom het beschreven mechanisme van groot belang is voor de cel. Beschrijf o.a. wat de directe en indirecte gevolgen zouden kunnen zijn als dit mechanisme niet zou bestaan. (0.3 pt)

c) Wat zou, volgens de figuur, de aanleiding kunnen zijn voor Rsp5 om aan pol II te binden? (0.3 pt)

d) Wat is ubiquitine, en wat zou het belang van ubiquitineren van pol II kunnen zijn in het beschreven proces? (0.3 pt)

Vraag 4

Een onderzoeker is geïnteresseerd in een bepaald gen. Allereerst onderzoekt hij het eiwit dat via dit gen tot expressie komt. Tot zijn verbazing vindt hij dat er twee eiwitten van verschillende grootte tot expressie komen.

a) Wat is een mogelijke verklaring voor deze observatie. (0.4 pt)

De onderzoeker wil ook graag weten hoe de promotor van dit gen eruit ziet. Daartoe besluit hij de nucleotidenvolgorde van het mRNA nader te onderzoeken.

b) Zal hij met deze aanpak de promoterstructuur van dit gen kunnen ophelderen. Verklaar je antwoord. (0.3 pt)

Na verder onderzoek vindt de onderzoeker dat het kleinste eiwit dat gevormd wordt een transcriptiefactor is. Deze transcriptiefactor stimuleert transcriptie van andere genen door het chromatine te beïnvloeden via acetylering.

c) Leg uit hoe beïnvloeding van het chromatine via acetylering kan leiden tot activatie van transcriptie. (0.3 pt)

Vraag 5

Veel hormonen en neurotransmitters beïnvloeden celactiviteit via activatie van G-eiwit gekoppelde receptoren (GPCR). Activatie van een GPCR leidt tot activatie van G-eiwitten.

a) Beschrijf de structuur van de GPCR en geef daarbij duidelijk aan welke structurelementen welke functies vervullen bij receptoractivatie. (0.6 pt)

b) De concentratie van GTP in cellen is veel hoger dan die van GDP. Toch vindt er alleen maar uitwisseling van GDP plaats voor GTP aan een G_{α} subunit nadat het G-eiwit aan een geactiveerde GPCR is gebonden. Welke conclusie trek je hieruit? (0.4 pt)

Vraag 6

Astma patiënten kunnen snelwerkende luchtwegverwijders gebruiken indien ze een aanval van benauwdheid krijgen. Deze zogenaamde 'rescue medication' bestaat vaak uit de kortwerkende β -adrenerge agonist salbutamol. Indien je salbutamol veelvuldig en langdurig gebruikt, wordt de werking in de loop van de tijd minder. Aan dit fenomeen ligt desensitisatie van de β -adrenerge receptor, een GPCR, ten grondslag.

a) Wat is receptor desensitisatie? (0.4 pt)

b) Via welke cellulaire mechanismen verloopt desensitisatie van een GPCR? (0.6 pt)

Vraag 7

Als apotheker ontvang je een reclamefoldertje van een (nogal obscure) producent van 'revolutionaire cosmetica'. In het foldertje wordt beweerd dat met behulp van humane groeifactoren (EGF: Epidermal Growth Factor) een ongekende regeneratie van de huid verkregen kan worden. Rimpels verdwijnen en de huid lijkt na enkele weken al tientallen jaren jonger!

a) Leg kort uit hoe het wondermiddel zou moeten werken. Op wat voor type receptor zal de groeifactor aangrijpen? (0.5 pt)

Bovendien beweert het foldertje dat de groeifactor op volledig natuurlijk wijze (dus geen biotechnologie) is verkregen uit eencellige algen die alleen voorkomen in een uniek bergmeer in het Andes gebergte.

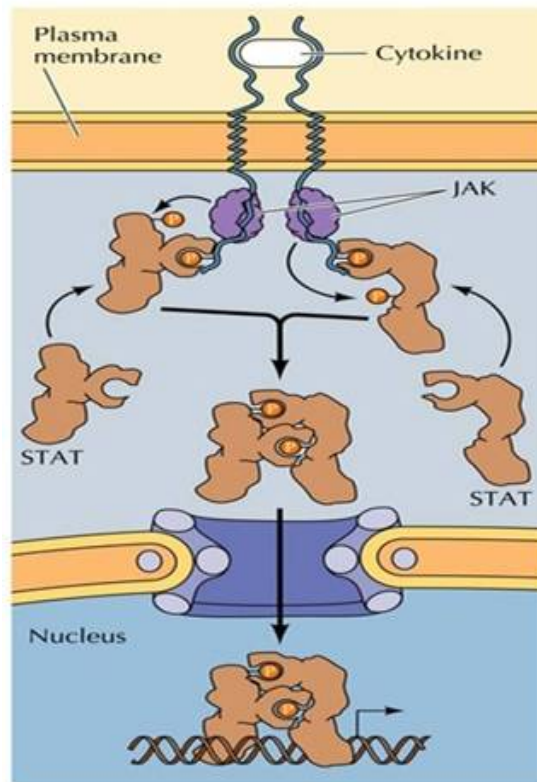
b) Waarom is het nogal onwaarschijnlijk dat dit het geval is? (0.3 pt)

Het blijkt dat het wondermiddel eenvoudig toe te dienen is door het dagelijks innemen van een pil.

c) Wat voor gevolg zal dit hebben voor het werkzame bestanddeel, de groeifactor? (0.2 pt)

Vraag 8

In onderstaande figuur wordt schematisch de signaal-transductie weergegeven die optreedt wanneer een cytokine-receptor wordt geactiveerd.



Leg zo gedetailleerd mogelijk uit welke processen optreden en beschrijf daarbij de werking van de receptor en de JAK en STAT eiwitten. (1.0 pt)

Vraag 9

Youp doet onderzoek naar celdeling. In het kader van dit onderzoek gaat hij cellen kweken. Hij doet de cellen in een kweekfles en voegt er medium met voldoende voedingsstoffen (suikers, zouten) aan toe. Hij plaatst de cellen onder de juiste condities. Helaas willen de cellen toch niet groeien. Een collega van Youp zegt dat hij nog iets moet toevoegen aan de cellen voordat ze gaan groeien.

a) Wat moet Youp nog toevoegen voordat de cellen gaan groeien? (0.2 pt)

Na de tip van de collega te hebben opgevolgd, gaan de cellen eindelijk groeien. Dan voegt Youp een remmer toe die ervoor zorgt dat DNA replicatie niet wordt afgrond.

b) Leg uit wat er gebeurt met het mitotisch Cdk-cycline complex en wat de gevolgen zijn voor de celgroei. (0.3 pt)

Een andere batch cellen wil Youp transformeren tot kankercellen. Daarom brengt hij een gemuteerd RAS gen in de cellen. Hierdoor brengen de cellen het gemuteerde ras eiwit tot expressie.

c) Leg uit hoe een gemuteerd ras eiwit kan zorgen voor het ontstaan van kanker. (0.3 pt)

Tot zijn verbazing ziet hij dat de cellen NIET in tumorcellen zijn veranderd, hoewel ze wel het gemuteerde eiwit produceren.

d) Hoe kan het dat de cellen van Youp niet in tumorcellen zijn veranderd? (0.2 pt)

Vraag 10

Een gezwel, tumor, is een ophoping van zich abnormaal snel delende cellen. Voor de prognose is het van belang om het percentage cellen in de S-fase van de celcyclus te kunnen bepalen. Kwaadaardige tumoren met een hoge S-fase-fractie hebben meestal een slechtere prognose dan tumoren met een lage S-fase-fractie. Het aantal cellen in de S-fase kan worden bepaald door meting van de hoeveelheid DNA in de kern.

a) Verklaar waarom de hoeveelheid DNA in de kern een maat is voor het aantal cellen in de S-fase. (0.4 pt)

Voor de volumetoename van een tumor is met name het tijdsverloop tussen 2 celdelingen van belang. De duur van bijvoorbeeld de G_2 is redelijk constant.

b) In welke 2 fasen liggen met name de grote verschillen. Verklaar waarom en beschrijf hierbij de beide fasen en vermeld wat bepaalt dat de cellen deze fasen binnengaan, dan wel deze verlaten c.q. de volgende fase binnengaan. (0.6 pt)

Vraag 11 – bonusvraag

Cystic fibrosis (taaislijmziekte) is een ernstige aangeboren aandoening die (vooralsnog) niet te genezen is. De gemiddelde levensverwachting is momenteel rond de dertig jaar. Een aantal van de belangrijkste verschijnselen die kunnen duiden op cystic fibrosis zijn: aanhoudend hoesten en slijm opgeven, stinkende vette ontlasting, sterk zout smakend zweet en terugkerende luchtweginfecties. De oorzaak van cystic fibrosis is een mutatie in een enkel gen, gelokaliseerd op chromosoom 7, welke codeert voor een chloride ionkanaal (CFTR, Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator).

a) Leg uit waarom een ionkanaal nodig is om chloride ionen de cel in te laten komen. (0.3 pt)

b) Overerving van cystic fibrosis is recessief. De meest voorkomende mutatie is de $\Delta F508$ mutatie. Wat kun je zeggen over de vorming van het CFTR eiwit bij personen met een keer of twee keer de $\Delta F508$ mutatie? (0.5 pt)

c) Eén op de dertig mensen in Nederland is drager van het defecte "CF-gen". Wat is de kans dat twee willekeurige mensen bij wie geen cystic fibrosis in de naaste familie bekend is, een kind krijgen met cystic fibrosis? (0.2 pt) *De uitkomst is niet belangrijk, laat wel zien hoe je er aan komt.*