

# Eindtoets FA-103 "Celbiologie"

maandag 29 januari 2007, 14.00 - 17.00 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.
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. Mocht je telefoon toch afgaan dan word je verwijderd van de toets
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 15 vragen. Bij elke vraag staat vermeld hoeveel punten een goed antwoord oplevert. In totaal zijn 105 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

De figuur hiernaast is een sterk vereenvoudigde schematische weergave van een maagzuur secreterende cel. De geactiveerde proteïen kinases stimuleren de secretie van maagzuur. NB: in de weergave is informatie weggelaten.

a) Beschrijf stapsgewijs de processen die plaatsvinden van binding van histamine aan de histamine-receptor tot en met het effect op proteïen kinase A. [2 pnt]

De histamine receptor heeft constitutieve receptoractiviteit. Cimetidine is een inverse agonist en burimamide is een antagonist voor deze receptor.

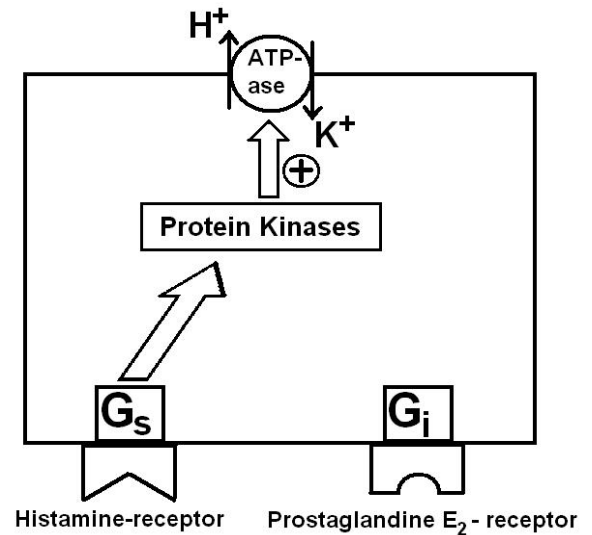
b) Geef aan of in afwezigheid van histamine de zuursecretie (theoretisch) minder, evenveel of meer zal zijn bij toediening van cimetidine ten opzichte van burimamide. Leg uit waarom. [3 pnt]

Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) zijn pijnstillers die werkzaam zijn door o.a. de synthese van prostaglandines te remmen. Als gevolg daarvan hebben zij als belangrijke bijwerking maagklachten.

c) Leg uit welk effect toediening van een NSAID heeft op de zuursecretie. [3 pnt]

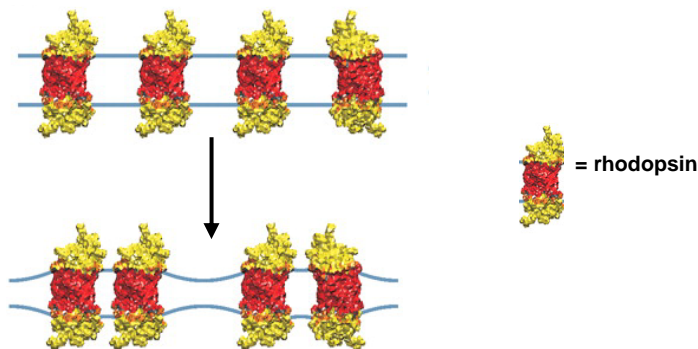
Remmers van  $H^+/K^+$ -ATP-ase (de zgn. protonpompremmers) zijn veel voorgeschreven middelen die de maagzuursecretie remmen. De farmaceutische industrie is nog steeds op zoek naar geneesmiddelen die sterker en langer werkzaam zijn dan de huidige protonpompremmers.

d) Zou een fosfodiësterase-remmer als een potentieel zuursecretieremmend middel kunnen worden ingezet? Motiveer je antwoord. [2 pnt]



### Vraag 2

Rhodopsine is een 7-TM receptor eiwit in de retina van het oog, waar het betrokken is bij het omzetten van licht naar beeldvorming.



Rhodopsine is alleen actief als dimeer, en uit recent onderzoek is gebleken dat dit gestuurd wordt door veranderingen in de celmembraan. Hierbij wordt de lipide-bilaag lokaal dunner, waardoor dimerisatie van rhodopsine gestimuleerd wordt zoals weergegeven in bovenstaande figuur.

a) Geef aan wat er in de membraan zou kunnen veranderen waardoor deze plaatselijk dunner wordt. [2 pnt]

Na binding van een ligand activeert rhodopsine een G-eiwit, waarvan de  $\alpha$ -subunit GDP uitwisselt voor GTP. Deze  $\alpha$ -subunit activeert vervolgens fosfodiësterase, dat cGMP omzet in GMP. De daling van de hoeveelheid cGMP leidt er toe dat specifieke ionkanalen sluiten, waardoor  $\text{Na}^+$  en  $\text{Ca}^{2+}$  de cel niet meer in kunnen en polarisatie van de membraan optreedt (=verschil in lading aan beide zijden van de membraan).

b) Wat is in deze cascade de second messenger van rhodopsine? [2 pnt]

c) Het is bekend dat slechts weinig licht nodig is om toch te kunnen zien. Geef een manier waarop het signaal dat de receptor ontvangt in bovenstaande cascade versterkt kan worden. [2 pnt]

Aan de andere kant is het ook belangrijk dat het signaal niet te lang aanhoudt, en er een terugkoppeling plaatsvindt, waardoor het signaal uitdooft. In het rhodopsine-systeem wordt dit o.a. gereguleerd door guanylyl cyclase.

d) Wat doet guanylyl cyclase? [2 pnt]

e) Leg uit waarom door toedoen van guanylyl cyclase het signaal van rhodopsine afzwakt. [2 pnt]

### **Vraag 3**

Er zijn verschillende vormen van kanker waarvan is aangetoond dat er een virus-infectie aan ten grondslag ligt. De gedachte is dat sommige virussen bepaalde eiwitten in het lichaam brengen waardoor kanker kan ontstaan. Zo is aangetoond dat het E6 eiwit, afkomstig van Humaan Papilloma Virussen (HPV), een interactie aangaat met p53. Hierdoor wordt p53 geubiquitineerd en getransporteerd naar het proteasoom.

a) Kan het virale gen coderend voor E6 een oncogen genoemd worden? Leg uit. [2 pnt]

b) Leg uit hoe door binding van het E6 eiwit aan p53 kanker kan ontstaan. [5 pnt]

Van het E6 eiwit is ook aangetoond dat het de transcriptie activeert van het gen dat codeert voor telomerase.

c) Leg uit of de beide activiteiten van E6 (binding aan p53 en activatie van het telomerase-gen) tegenstrijdig zijn of elkaar juist versterken in het ontstaan van kanker. [3 pnt]

### **Vraag 4**

Een wetenschapper wil messenger RNA isoleren uit cellen. Hiervoor gebruikt hij kleine bolletjes die gecoat (omhuld) zijn met stukken enkelstrengs DNA, dat uitsluitend bestaat uit één soort nucleotide. Hij heeft de keuze tussen poly-dA, poly-dT, poly-dC of poly-dG. Wat is de juiste keuze? Verklaar je antwoord. [5 pnt]

### **Vraag 5**

Van bepaalde geneesmiddelen die werken op de  $\beta$ -adrenerge receptor (een G-eiwit gekoppelde receptor) is bekend dat herhaaldelijke toediening kan leiden tot tachyfylixie (uitdoving van het effect). Een van de mechanismen die hieraan ten grondslag ligt is receptordesensitisatie.

a) Bij receptordesensitisatie kan er sprake zijn van homologe en heterologe desensitisatie. Leg uit wat het verschil is tussen deze twee vormen van receptordesensitisatie. [5 pnt]

b) Een genetische variant van de  $\beta$ -adrenerge receptor, waarbij een serine in een intracellulair gedeelte van de receptor (Ser-355) is vervangen door arginine, bleek aanzienlijk minder onderhevig te zijn aan receptordesensitisatie. Andere varianten, waarbij een ander aminozuur was vervangen, bleken nog wel onderhevig te zijn aan desensitisatie. Geef hiervoor een verklaring. [5 pnt]

### Vraag 6

Het nieuwe geneesmiddel bij niet-kleincellig longcarcinoom, erlotinib, is een specifieke en krachtige remmer van een humane epidermale-groefactorreceptor (EGF-receptor). Erlotinib schermt de receptor af op het tyrosine kinase domein.

a) Beschrijf het proces van activatie van de receptor na binding van EGF en leg hierbij uit wat het gevolg is van de afscherming van het tyrosine-kinase-domein. [4 pnt]

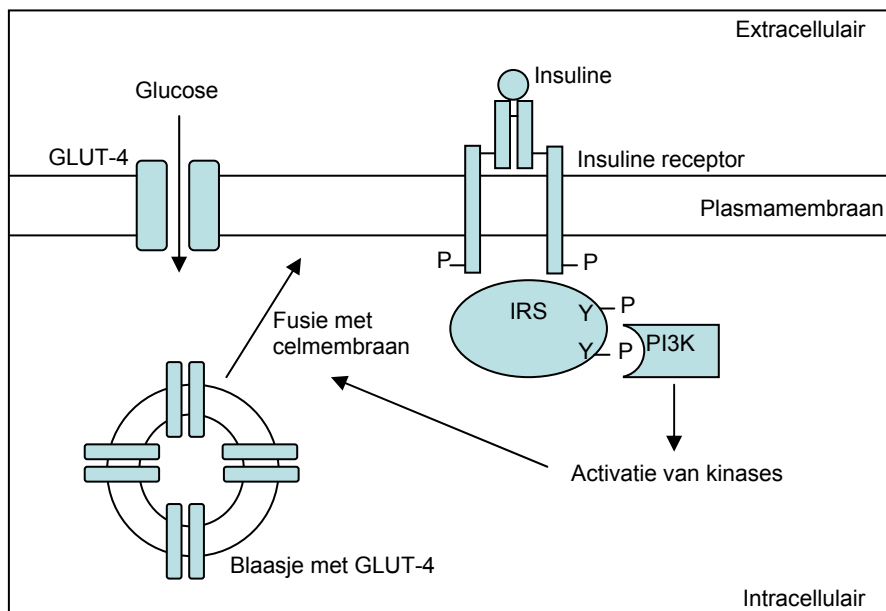
Erlotinib werkt bij niet-kleincellig longcarcinoom o.a. doordat de stof via bovengenoemde receptor een pathway remt waardoor cellen in de G1-fase worden gehouden.

b) Om welke pathway gaat het hier? [2 pnt]

c) Welke eindproducten van deze pathway zijn van belang voor cellen om de G1-fase te kunnen verlaten en waarom? [4 pnt]

### Vraag 7

Rosa is geïnteresseerd in het werkingsmechanisme van insuline. Zij weet dat stimulatie van spiercellen met insuline leidt tot een verhoogde expressie van GLUT-4 moleculen in de celmembran van de spiercel. Dit heeft tot gevolg dat in aanwezigheid van insuline de spiercel in staat is om glucose op te nemen. Na een uitgebreide literatuurstudie vindt zij de volgende figuur van de intracellulaire signaaltransductieroute van de insuline receptor.



*Binding van insuline aan de insulinerceptor leidt tot autofosforylering. Hierdoor kan IRS (insuline receptor substraat) binden aan de receptor. IRS wordt ook gefosforyleerd, waardoor PI3K (phosphatidylinositol-3 kinase) kan binden. Dit leidt tot een sequentiële activatie van kinases. Deze zorgen ervoor dat intracellulaire blaasjes met GLUT-4 kunnen fuseren met de membraan. Y: tyrosine residu.*

a) Waarom heeft glucose GLUT-4 nodig om de cel in te komen? [2 pnt]

b) Wat voor een receptor is de insuline receptor? [1 punt]

Als insuline aan de receptor bindt, vindt er autofosforylering plaats. Het IRS (insuline receptor substraat) gaat een interactie aan met de insulinerceptor en wordt gefosforyleerd waardoor PI3K kan binden aan het IRS.

c) Wat is autofosforylering? En hoe zorgt binding van een ligand hiervoor? [2 punt]

d) Hoe heet het gedeelte van het PI3K dat de binding met IRS kan veroorzaken? [1 punt]

Nu Rosa dit weet, wil ze nagaan wat de invloed is van een aantal stoffen op de glucose influx in de spiercellen. Ze heeft hiervoor spiercellen gekweekt. Als ze aan deze cellen insuline toevoegt, zal de intracellulaire glucose concentratie stijgen. Op deze spiercellen wil ze de stoffen gaan testen door te bepalen wat het effect is op de influx van glucose.

SOCS is een stof die ubiquitinatie van het IRS bevordert. Rosa behandelt de cellen met SOCS.

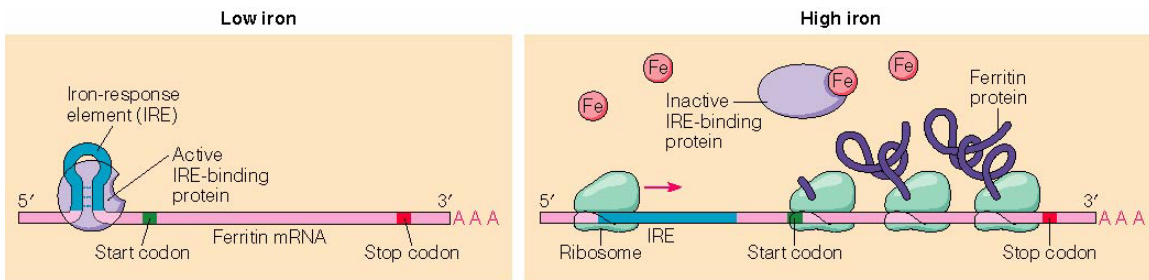
e) Wat gebeurt er met de intracellulaire glucose concentratie (toenemen/afnemen of gelijk blijven) als Rosa de cellen die met SOCS zijn behandeld, stimuleert met insuline? Verklaar. [2 punt]

Andere cellen behandelt Rosa met fosfotyrosine fosfatasen en voegt vervolgens insuline toe.

f) Wat verwacht je dat er met de intracellulaire glucose concentratie gebeurt in deze cellen? Verklaar. [2 punt]

### Vraag 8

Ferritine is een eiwit dat in alle lichaamcellen zorgt voor een veilige opslag van overtollig ijzer. Neemt de hoeveelheid ijzer in het lichaam toe, dan gaan de cellen meer ferritine produceren. In onderstaande figuur wordt uitgelegd hoe ijzer de vorming van ferritine kan regelen. Geef in eigen woorden weer hoe dit plaatsvindt. [10 punt]



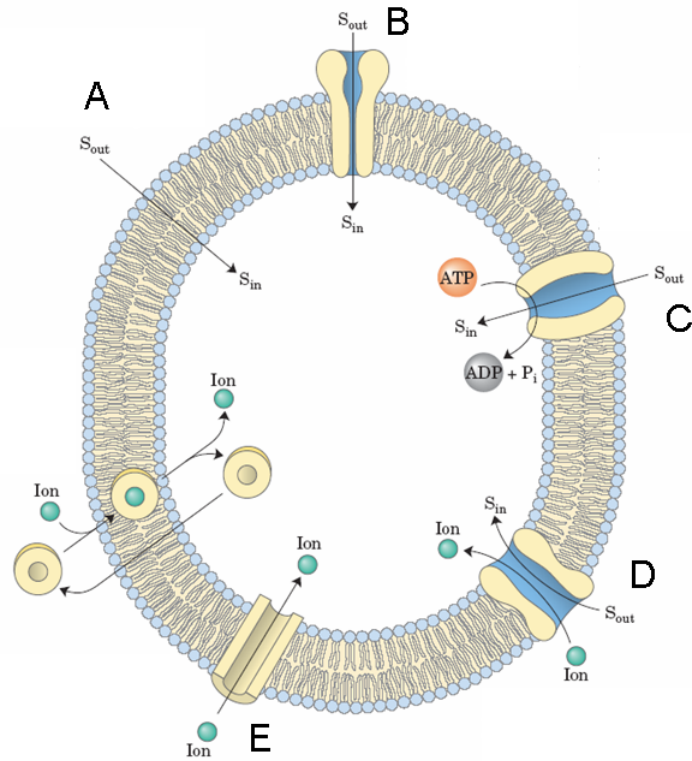
### Vraag 9

Met het risico op baarmoederhalskanker wordt iedere vrouw ouder dan 30 elke vijf jaar geconfronteerd. Dan krijgt ze een oproep om een uitstrijkje te laten maken. Het is een vervelend onderzoek en brengt elke keer weer spanning met zich mee.

Bij baarmoederhalskanker (en alle andere soorten kanker) is de celdeling verstoord. De celdeling wordt gereguleerd door cyclines en Cdk's. Leg uit wat cyclines en Cdk's zijn en op welke wijze ze de celcyclus reguleren. [10 punt]

### Vraag 10

In de figuur hiernaast wordt een aantal vormen van membraanpassage getoond. Geef voor elk van de met een letter aangemerkte vorm (A t/m E) aan van welk proces sprake is (1 t/m 4) en in welke richting het transport plaatsvindt (a of b). [10 pnt]



#### Aard van de membraanpassage

1. primair actief transport
2. secundair actief transport
3. gefaciliteerde diffusie
4. simpele diffusie

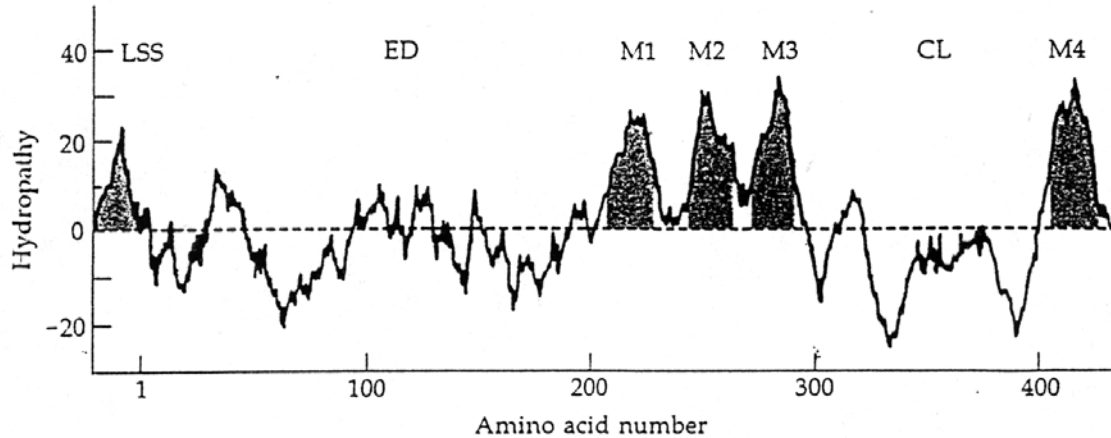
#### Richting van het membraantransport

- a. met de concentratiegradiënt mee
- b. tegen de concentratiegradiënt in

De vragen 11 t/m 15 zijn meerkeuzevragen. Slechts één antwoord is hierbij telkens mogelijk. Elk goed antwoord levert 2 punten op. Noteer je antwoord in blokletters.

### Vraag 11

In onderstaande figuur wordt een hydrophathie plot weergegeven van een membraaneiwit.



*Abbreviations:* LSS-leader signal sequence; ED-extracellular domain; CL-cytoplasmic domain; M1-M4-transmembrane spanning segments; positive hydrophathy means non-polar, negative values polar domains

Welke van de volgende beweringen is **onjuist**:

- a) Het eiwit is een integraal membraaneiwit
- b) Het eiwit is geen G-eiwit gekoppelde receptor
- c) Het eiwit bevat hydrofobe en hydrofiele aminozuren
- d) Het eiwit is een G-eiwit

### Vraag 12

Welk mechanisme wordt door eukaryote cellen vaak gebruikt om vanuit één gen verschillende eiwitten te genereren?

- a) RNA editing
- b) alternative splicing
- c) toevoeging van een 5' cap en een 3' poly(A) staart
- d) genamplificatie

### Vraag 13

Activatie van adenylyl cyclase door  $G_{s,\alpha}$  wordt beëindigd doordat:

- a)  $G_{s,\alpha}$  wordt gefosforyleerd door PKA
- b)  $G_{s,\alpha}$  door het enzym fosfodiësterase van adenylyl cyclase wordt afgesplitst
- c)  $G_{s,\alpha}$  GTPase activiteit bezit
- d)  $G_{s,\alpha}$  door het enzym fosfolipase C van adenylyl cyclase wordt afgesplitst

**Vraag 14**

Voor een optimale activatie van een GPCR door een agonist is een bepaalde interactie gewenst. Geef aan welke van de onderstaande krachten meestal GEEN rol speelt bij de interactie tussen de receptor en de agonist.

- a) hydrofobe interacties
- b) covalente binding
- c) waterstofbruggen
- d) vanderwaals krachten

**Vraag 15**

Bij de erfelijke aandoening sikkelcelanemie is er sprake van een puntmutatie in het gen voor hemoglobine. Hierdoor is het aminozuur glutaminezuur (glutamic acid) vervangen door valine. Geef aan welke mutatie in het DNA is opgetreden (ga uit van de situatie in de 'template strand') en maak daarbij gebruik van bijgaande tabel.

		SECOND POSITION					
		U	C	A	G		
FIRST POSITION	U	phenyl-alanine	serine	tyrosine	cysteine	U	THIRD POSITION
		leucine		stop	stop	A	
			stop	tryptophan	G		
	C	leucine	proline	histidine	arginine	U	
				glutamine		C	
					A		
	A	isoleucine	threonine	asparagine	serine	U	
		* methionine		lysine	arginine	A	
					G		
G	valine	alanine	aspartic acid	glycine	U		
			glutamic acid		C		
					A		
					G		

\* and start

- a) A → U
- b) T → A
- c) U → A
- d) A → T