

BESVARELSE I EKSAMEN I CELLEBIOLOGI 1

17. august 1996

Oppgave 1

a) Strukturen av plasmamembranen

- Plasmamembranen består av lipider, proteiner og karbohydrater.
- De finnes tre grupper av lipider: fosfolipider/fosfoglycerider (forventer ikke at de skal kunne navnene på fosfolipidene), kolesterol og glykolipider.
- Lipidene er amfipatiske, og de danner spontant et dobbeltlag i vannløsning. Lipidene orienterer seg slik at det polare hodet vender utover mot membranens overflate, dvs mot vannoppløsningen i cellens ekstracellulære omgivelser eller cytosol. De hydrofobe halene vender innover i membranen.
- Fosfolipidene består av et polart hode forbundet til to fettsyre kjeder med en fosfatgruppe og glycerol.
- Proteinene "flyter" i lipidlaget.
- Proteinene er integral proteiner eller perifere proteiner.

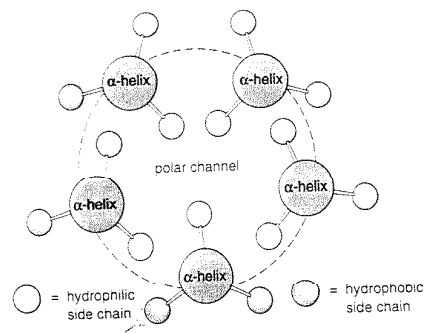
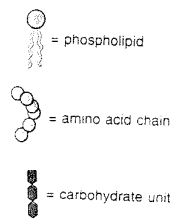
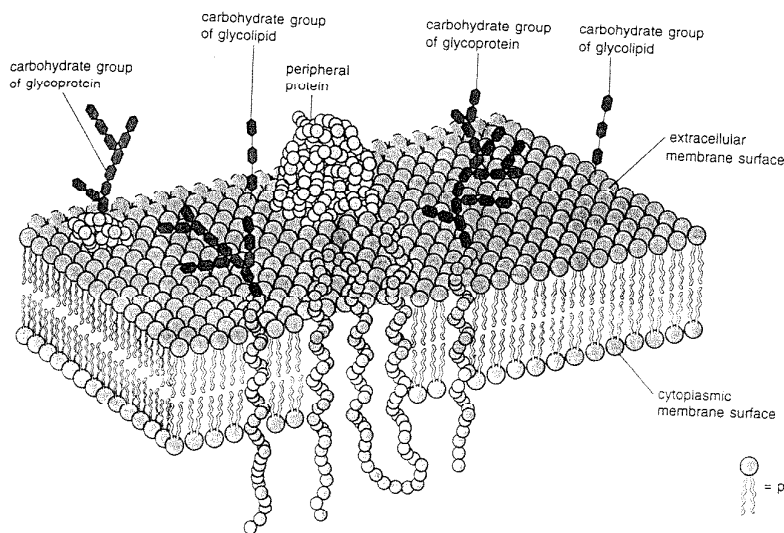
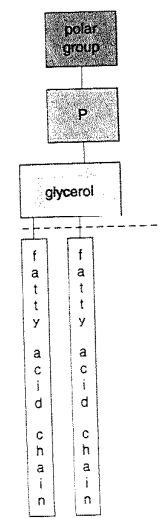
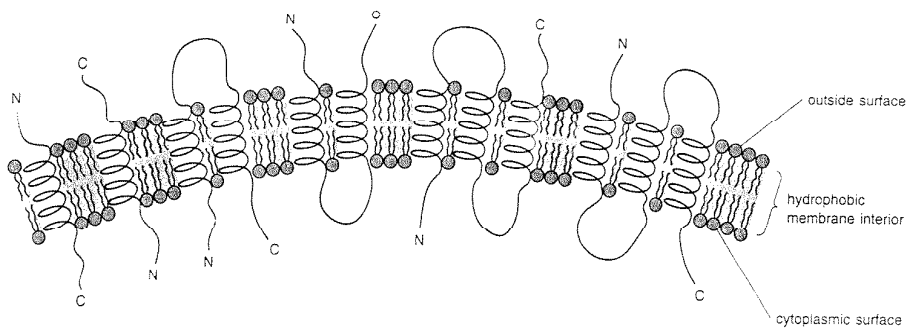
Integral proteiner er amfipatiske og det hydrofobe området strekker seg inn i lipid-dobbeltlaget, enten delvis inn i lipid-dobbeltlaget, eller gjennom hele, såkalt transmembran proteiner. Den hydrofobe delen av proteinet danner som regel en α -helix som strekker seg tvers over hele membranen. Transmembranproteinene kan bestå av mange hydrofobe områder som danner α -helixer som strekker seg mange ganger gjennom membranen. Hver α -helix er forbundet med en hydrofil del som befinner seg ekstracellulært eller i cytosol. Slike multiple transmembran proteiner kan danne en polar membrankanal idet proteinet orienterer seg slik at hydrofile aminosyresidekjeder vender inn mot en polar kanal, og hydrofobe sidekjeder innover i membranen.

- Perifere proteiner er hydrofile og binder seg ikke-kovalent til polare membran overflater. Perifere proteiner kan også være forankret i membranen med en fettsyrekjede.

- Plasmamembranen er asymmetrisk.

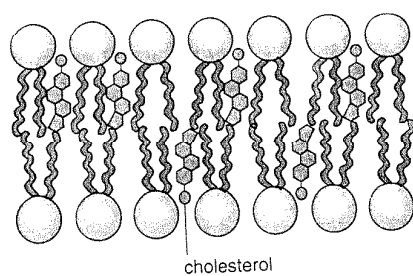
Sammensetningen av lipider i de to monolagene i lipid-dobbeltlaget er forskjellig. Lipid-monolaget som vender inn mot cytosol er negativt ladet (fosfatidylserin som er negativt ladet befinner seg bare i monolaget mot cytoplasma). Proteinene har en bestemt orientering som også bidrar til asymmetrien.

Karbohydratene befinner seg utelukkende på ekstracellulær side av plasmamembranen. Karbohydrater er bundet til lipider eller proteiner, hhv glykolipider eller glykoproteiner. Karbohydrater kan festes til fosfolipidene og danne nøytrale glykolipider eller negativt ladete gangliosider. Et glykoprotein består av bare en oligosakkarid-kjede, mens et glykoprotein kan bestå av mange oligosakkarid-kjeder. Glykoproteinene kan også være et proteoglykanmolekyl.



Kolesterol består av et polart hode, en stiv plan stereoide ring-struktur og en hydrokarbonhale. Kolesterol orienterer seg i lipidlaget slik at det polare hodet vekselvirker med det polare hodet på fosfolipidene, ringstrukturen vekselvirker med fosfolipidenes fettsyrehale slik at bevegelsen hemmes. Dette medfører to ting:

- fosfolipidenes fettsyrehaler kan ikke pakkes tett sammen, og dermed hemmes faseovergangen fra flytende til krystallinsk tilstand.
- ved temperaturer over faseovergang forhindrer kolesterol den raske bevegelsen til fosfolipidenes fettsyrehale slik at membranens fluiditet reduseres.



b) Ionetransport

Ioner diffunderer passivt gjennom ionekanalene med sin elektrokjemiske gradient, dvs med sin konsentrasjonsgradient og elektriske gradient (som avhenger av konsentrasjonen av ioner ekstracellulært og intracellulært). Ionefluxen avhenger derfor av:

- elektrokjemiske gradient
- permeabiliteten k som blant annet avhenger av antall ionekanaler i membranen.

Diamteren av ionekanalene og ladningen og polariteten av proteinene som utgjør kanalen, bestemmer hvilke ioner som kan passere.

De tre typer ionekanaler er:

1. reseptor/ligand operative

Åpnes/lukkes ved at en ligand (f.eks. hormon, neurotransmittor) bindes til sin reseptor på plasmamembranen

Finnes på nerveceller, epitelceller i nyrer

2. spennings operative

Åpnes/lukkes når membranpotensialet over plasmamembranen endres

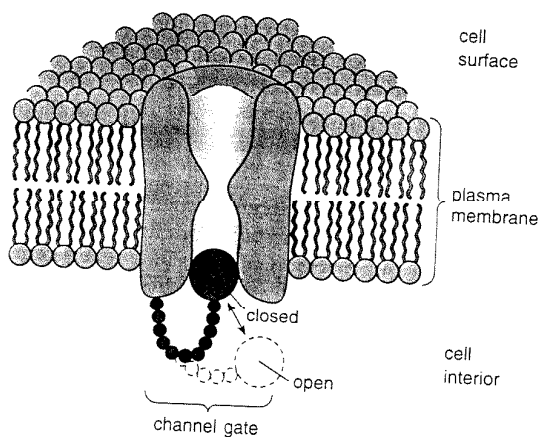
Finnes på nerveceller, muskelceller

3. Mekaniske/strekkfølsomme

Finnes på muskelceller, hårceller i indre øret

Åpnes/lukkes når plasmamembranen utsettes for mekanisk stress.

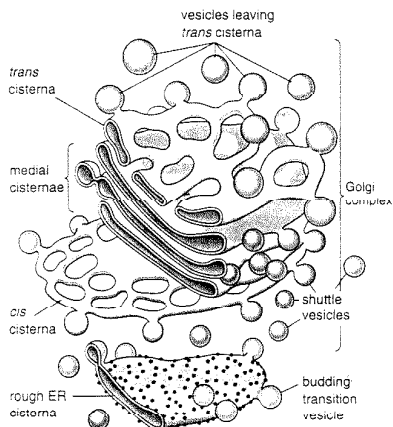
Antar at proteinene som utgjør slike ionekanaler har en aminosyrekjede på cytoplasmatiske side som folderes som en ball og passer inn i kanalen som figuren viser. Når kanalene aktiveres ved ett av de tre typer stimuli, vil proteinene som danner ionekanalene endre konformasjon slik at "ballen" fjernes fra kanalen som dermed åpnes, eller plasseres i kanalen som dermed lukkes.



OPPGAVE 2

a) Oppbygging av Golgi apparatet

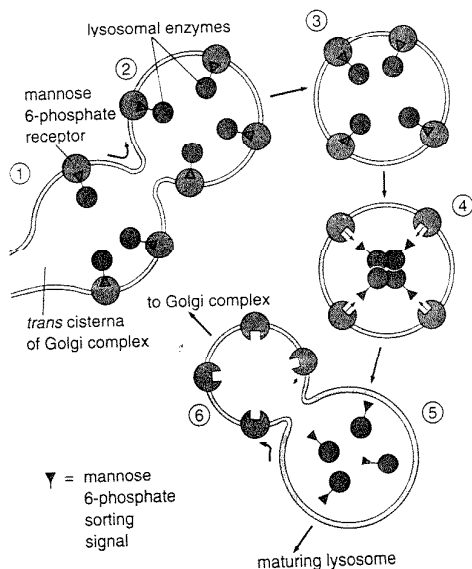
Golgi apparatet består av en rekke stabler av flate sekker omgitt av en membran. Sekkene kalles cisterner. Cisternene innen en stabel deles inn i: cis Golgi nettverk/cis cisternen som vender mot endoplasmatisk reticulum, etterfulgt av medial cisternene, trans cisternen / trans Golgi nettverk. Rundt cisternen befinner det seg mange vesikler som transporterer materiale fra endoplasmatisk reticulum til cis Golgi nettverk, og mellom cisternene i Golgi apparatet.



b) Enzym fra Golgi apparatet til lysosom

Mange enzymer som skal til lysosomer får en mannose 6-fosfat bundet til seg i cis-cisternen. Mannose-6-fosfat fungerer som et signal om hvor enzymet skal. I membranen rundt trans cisternen finnes det en reseptor for mannose 6-fosfat som binder enzymet.

En vesikkel dannes som "avknepet skudd" av membranen med disse reseptorene. Vesikkelen er dekket av en kappe av proteinet klattrin som bidrar til at membranen bøyes og vesikkelen dannes. Enzymet vil befinne seg inne i vesikkelen, bundet til reseptoren som sitter i vesikkelmembranen. pH i vesiklene er surt, og det medfører at affiniteten mellom enzymet og reseptoren reduseres slik at enzymet faller og er fritt inne i vesikkelen.



Klatrin kappen faller av når vesikkelen er dannet. Reseptorer kalt v-SNARE kommer da til syne og gjenkjennes og bindes til reseptorer kalt t-SNARE på membranen rundt lysosomet. Vesikkelen bindes til lysosomet, de to membranene smelter sammen og enzymene tømmes inn i lysosomet. Reseptoren for mannose 6-fosfat befinner seg i membranen rundt lysosomet og returneres til Golgi apparatet ved at en vesikkel med reseptoren i membranen dannes.

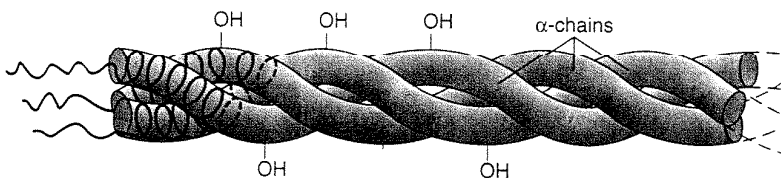
OPPGAVE 3

a) Oppbyggingen av ekstracellulær matrix

Ekstracellulær matrix består av et nettverk av proteiner og polysakkarider.

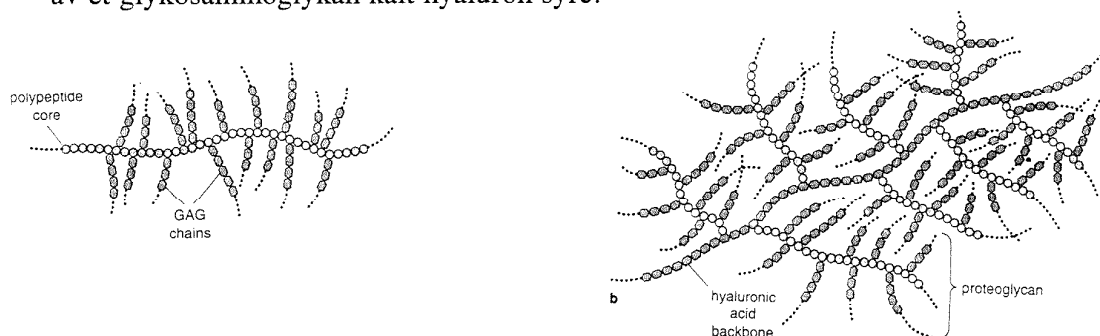
Det viktigste struktur proteinet er collagen. Et annet struktur protein er elastin.

Collagen molekylet består av 3 α -helix polypeptidkjeder. α -helixen har en aminosyre sekvens karakterisert ved $(\text{Glycine-X-Y})_n$, glycine befinner seg altså i hver 3. posisjon. De 3 α -helixene holdes sammen av hydrogen bindinger. Collagen molekyler går sammen og danner fibre av ulik diameter og lengde. Det er påvist 25 forskjellige α -helixer som danner 16 forskjellige collagen molekyler. Collagen type I, II og III er de vanligste fiber proteinene i ekstracellulær matrix. Collagen IV danner et 2-dimensjonalt nettverk i basal lamina.



Fiber proteinen befinner seg i en gel av polysakkarider, hovedsakelig proteoglykaner. Proteoglykaner består av et kjerne protein med lange sidearmer av glykosaminoglykaner. Glykosaminoglykaner er lange polysakkarid-kjeder uten sidearmer, bestående av en repeterende di-sakkarid enhet der ett av de to sukkerene alltid er enten acetyl-glukosamin eller acetyl-galactosamin.

Proteoglykaner kan danne store kompleks der proteoglykanen er bundet til en akse bestående av et glykosaminoglykan kalt hyaluron syre.



b) Funksjonen til bestandelene i ekstracellulær matrix

Collagen: Gi vevet mekaniske stryke slik at det tåler strekk. Bidrar også til vevets elastisitet. Er også involvert i celle bevegelse og utvikling.

Elastin: Gi vevet elastisitet.

Proteoglykaner: Danner en gel som kan fange og begrense strømmen av vann molekyler

⇒ består av mye vann

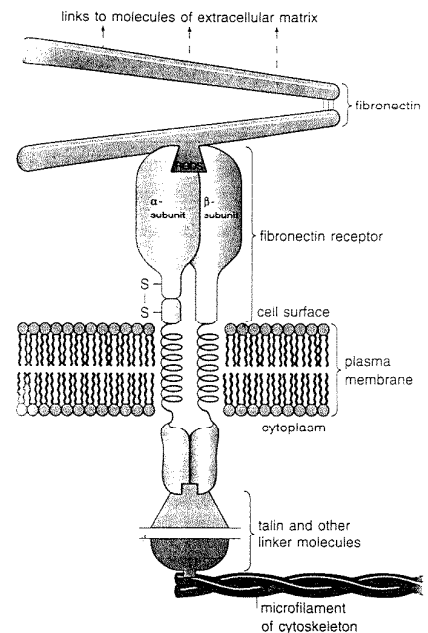
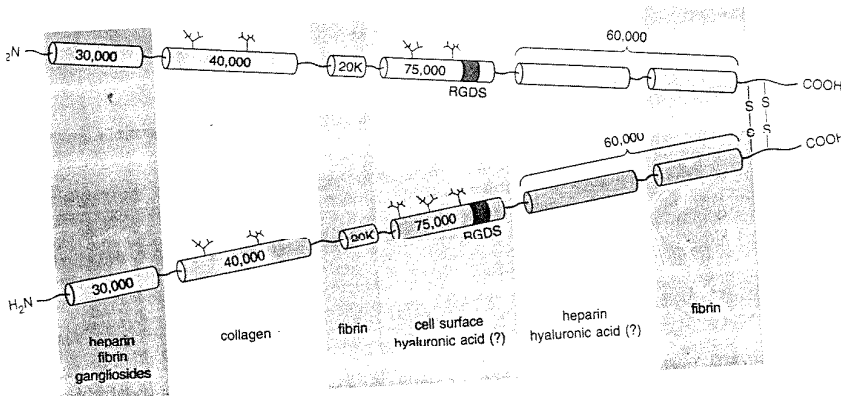
⇒ motstand mot trykk og deformasjon(fungerer som en svamp)

Også viktig for midlertidig og varig forankring av celler og proteiner, f.eks under utvikling av embryo.

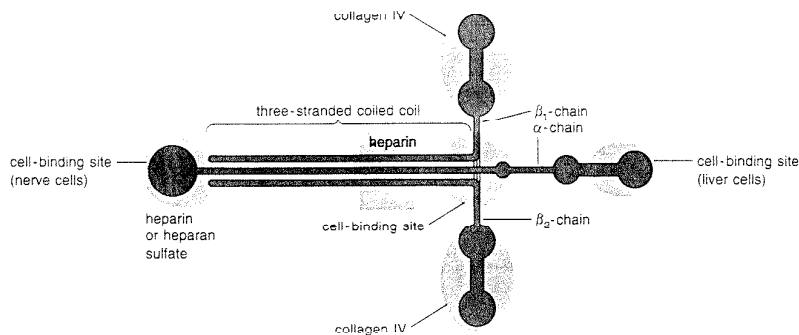
c) Celler forankret til ekstracellulær matrix

Celler er forankret til ekstracellulær matrix via proteinet fibronectin, og i basal lamina via laminin.

Fibronectin består av to nesten identiske polypeptidkjeder som har bindingssteder for blant annet reseptorer på plasmamembranen, og for komponenter i ekstracellulær matrix som collagen, glykosaminoglykaner og andre fibronectin molekyler. Reseptoren for fibronectin i plasmamembranen er et såkalt integrin, et transmembran glykoprotein, bestående av to polypeptidkjeder. På cytoplasmatisk side bindes fibronectin reseptoren til cellens cytoskjelett, til aktin-filament. På ekstracellulær side bindes det til fibronectin. Fibronectin har en spesiell aminosyresekvens kalt RGDS som gjenkjennes og bindes til fibronectin reseptoren. Til fibronectin kan så collagen og proteoglykaner bindes.



Celler bindes til basal lamina via proteinet laminin som har bindingssteder til reseptorer på celleoverflaten, og til collagen IV.



OPPGAVE 4

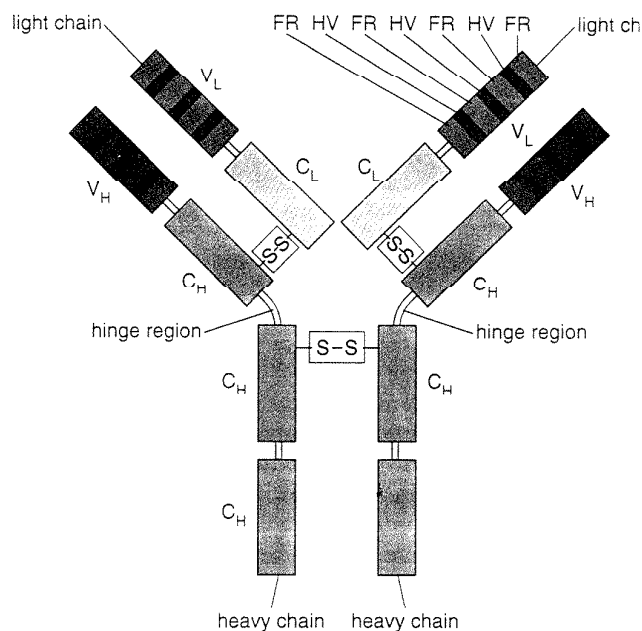
a) Strukturen av et immunoglobulin

To lett kjeder κ eller λ og to tunge kjeder α , γ , δ , ϵ , eller μ , holdt sammen av di-sulfat bruer. Et immunoglobulin består av ett par κ kjeder eller ett par λ kjeder (ingen kombinasjon) og ett par tungkjeder.

De to lette kjedene består av ett konstant og ett variabelt område.

De tunge kjedene består av ett variabelt område og 3-4 konstante områder.

De variable områdene består av 3 hypervariable segmenter og 4 framework segmenter med lite variasjon i aminosyresekvensen. Det variable domenet er foldet slik at de hypervariable segmentene danner en kløft på enden av Y-armen av immunoglobulinet. Kløften er bindingsstedet for antigenet.



b) Aktivering av B-celler

B-celler gjenkjenner fremmede antigen som bindes til immunoglobulin på overflaten. Antigen/antistoff komplekset tas inn i cellen ved endocytose. I endocytotiske vesikler brytes antigenet ned i fragmenter av proteolytiske enzymer. Vesikler med ny-syntetisert MHC klasse II molekyler (syntetisert i endoplasmatisk retikulum, modifisert gjennom Golgi apparatet, og sortert i trans Golgi nettverk til endocytotisk vesikkel) smelter sammen med de endocytotiske vesiklene. Antigen fragmenter bindes til MHC klasse II molekyler og transporteres til celleoverflaten i vesikkelen. Vesikkelen smelter sammen med plasmamembranen slik at MHC klasse II molekyler med antigen-fragmenter befinner seg på celleoverflaten.

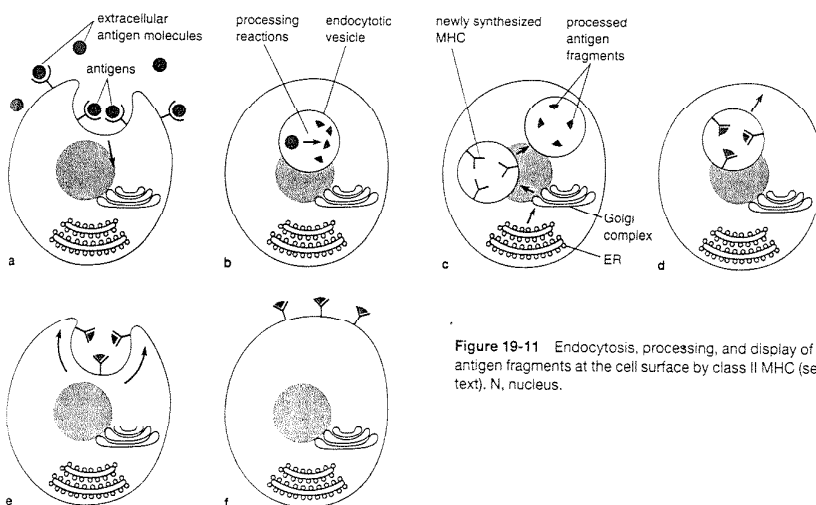
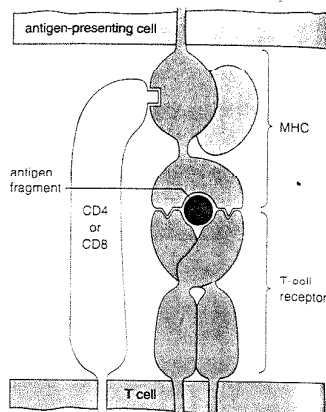


Figure 19-11 Endocytosis, processing, and display of antigen fragments at the cell surface by class II MHC (see text). N, nucleus.

Aktivering av B celler krever aktiverte T_{helper} celler. T_{helper} celler aktiveres ved at T celle reseptor bindes til MHC klasse II molekyler på overflaten av B celler, (makrofag ved primær immunrespons, B-celle ved sekundær immunrespons). MHC klasse II molekylet må ha antigen/fremmede protein-fragmenter bundet til seg, for at T_{helper} celle skal bindes. Denne bindingen er svak og stabiliseres ved at antigenet CD4 på overflaten av T_{helper} celler bindes til MHC klasse II molekylet.

(Aktivering av T_{helper} celler krever også et annet signal: enten ved interleukin (IL-1) som skilles ut av antigen presenterende celle, eller ved binding mellom B7 på overflaten av antigen presenterende celle og CD28 på T_{helper} celle.) (Kravet om dette andre signalet står ikke i læreboka, men er omtalt og beskrivende figur er utdelt i forelesning).



Aktiverte T_{helper} celler skiller ut vekstfaktorer, såkalte interleukiner. Interleukinene virker på B cellene slik at de aktiveres, dvs deler seg og modnes til plasmaceller som produserer antistoffer mot det samme antigenet som genererte immunresponsen.

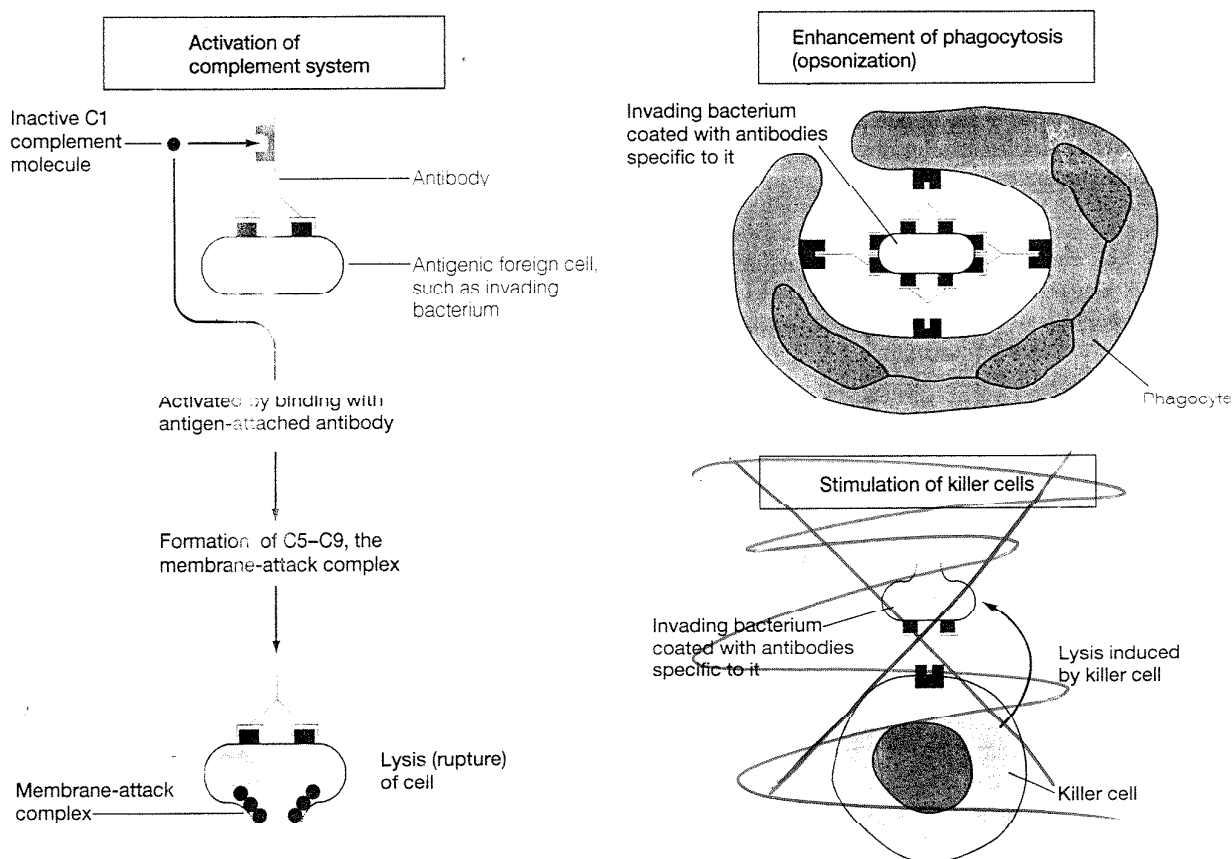
Antistoffene sirkulerer i blodbanen. Når de møter bakterier med antigen som genererte immunresponsen vil bakteriene angripes ved en av følgende mekanismer:

Aktivering av komplement systemet:

Antistoffet bindes til antigen på overflaten av bakteriner. Proteinet C1 i komplementkaskaden bindes til Fc delen av antistoffet. Dette igangsetter komplementkaskaden der sluttproduktet er dannelse av en protein kanal (membrane-attack-kompleks). Protein-kanalen dannes ved at proteinet C9 polymeriseres av C8 slik at en proteinkanal dannes. Dermed vil vann strømme inn i cellen ved osmose, og cellen sprekker (lyser).

Aktivering av antistoff-mediert fagocytose:

Antistoffet bindes til antigenet på overflaten av bakterien. Fc delen av immunoglobulinet bindes til Fc reseptorer på overflaten av fagocytterende celler. Dermed trigges fagocytosen, og bakterien "spises opp".



STUDENTNR.....

FAKULTET.....

SIDE.....

Oppgave 3 (Vekttall 2)

- a) Beskriv oppbyggingen av ekstracellulær matrix.

- b) Angi funksjonene til de ulike bestanddelene i ekstracellulær matrix.

- c) Forklar hvordan celler er forankret i ekstracellulær matrix.

Alle delspørsmål vektlegges likt.

Oppgave 4 (Vekttall 2)

- a) Beskriv strukturen av et immunoglobulin. (Vekttall 1)

- b) Forklar hvordan B celler aktiveres (fra ett fremmed antigen gjenkjennes til og med aktiveringen), og hvordan antistoffer kan bidra til å angripe og drepe bakteriene som aktiverte immunsystemet. (Vekttall 2)

Oppgave 5 (Vekttall 1)

I denne oppgaven får dere angitt 3 svar, hvorav ett er riktig. Sett kryss ved siden av det riktige svaret.

- a) ATPsyntetase befinner seg i:
 - plasmamembranen
 - membranen rundt endoplasmatisk reticulum
 - indre membranen i mitochondria

- b) Fosfolipidet cardiolipin befinner seg i:
 - plasmamembranen
 - membranen rundt endoplasmatisk reticulum
 - indre membranen i mitochondria

c) Desmosomer er på cytoplasmatisk side forankret i:

intermediært filament

aktin filament

mikrotubulus

d) Cellens amøbeliknende bevegelser skyldes:

intermediært filament

aktin filament

mikrotubulus

e) Mikrovilli på celleoverflaten består av:

intermediært filament

aktin filament

mikrotubulus

f) Flimmerhår på epitelceller består av:

intermediært filament

aktin filament

mikrotubulus

g) Proteinfilament-nettverket på innsiden av kjernemembranen består av:

intermediært filament

aktin filament

mikrotubulus

h) Funksjonen til nucleosomer er:

organisering av DNA

rRNA syntese

sette sammen de to ribosom-enhetene

i) 3' enden av mRNA tråden består av :

terminator codon

metylerte nucleotider

polyA-hale ✕

j) Karbohydrater festes til proteiner:

kun i endoplasmatisk reticulum

kun i Golgi apparatet

Både i endoplasmatisk reticulum og Golgi apparatet ✕

k) Proteiner syntetiseres i:

G1

G2

Interfase ✕

l) Kromatidtrådene trekkes til hver sin spindelpol i:

metafase

anafase ✕

telofase

m) Spindelpolene dubliseres i:

S og G2 fase ✕

Bare G2 fase

Profase

n) Cytokinesen starter i:

interfase

anafase ✕

etter telofasen