

HerTENTAMEN VAN HET THEORIEDEEL VAN DE NIVEAU-3 CURSUS

Endocrinologie en Metabolisme (B-B3ENDO07)

5 januari 2009, Kruytgebouw O123, 14.00 -17.00 uur

- 1.** Het tentamen bestaat uit 8 vragen (over elk hoorcollege van 2 uur wordt 1 vraag gesteld).
- 2.** Gebruik voor het beantwoorden van de vragen een apart antwoordformulier per docent: 1, 2, 3 (vragen over de colleges door docent Schulz), 4 (Bogerd), 5, (Burger), 6 (Rodenburg) en 7 en 8 (van der Horst) (in totaal 5 formulieren).
- 3.** Schrijf op ieder antwoordformulier rechtsboven je familienaam, voorletters en studentnummer.
- 4.** Let op: niet alle vragen tellen even zwaar mee in de eindbeoordeling (totaal 80 punten). Bij de vragen 5, 7 en 8 is geen puntenverdeling aangegeven.

Veel succes!

1. Matching vraag (15 punten; docent Schulz)

Hieronder volgt een opsomming van een aantal hormonen die betrokken zijn bij de voortplanting. Zoek in de lijsten daaronder naar het bijpassende celtype of weefsel waarin elk hormoon wordt geproduceerd, waarop elk hormoon aangrijpt, en welke bewering over de regulatie of activiteit past bij elk hormoon.

Het kan vóórkomen dat er meerdere mogelijkheden uit een lijst juist zijn. Vul dan 2 of meer letters in. Het kan ook vóórkomen dat bepaalde mogelijkheden meerdere malen 'gebruikt' moeten worden, of juist helemaal niet.

| Hormoon | Geproduceerd in: (vul letter in uit lijst 1) | Grijpt aan op: (vul letter in uit lijst 2) | Bewering over regulatie/ activiteit: (vul letter in uit lijst 3) |
|--------------|--|--|--|
| Activine | | | |
| FSH | | | |
| GnRH of LHRH | | | |
| hCG | | | |
| Inhibine | | | |
| LH | | | |
| Oestrogeen | | | |
| Progesteron | | | |
| Testosteron | | | |

lijst 1 – wordt geproduceerd in:

- A. Leydig cel
- B. Sertoli cel
- C. Granulosa cel
- D. Theca cel
- E. Corpus luteum
- F. Uterus/Placenta
- G. Hypothalamus
- H. Adenohypofyse
- I. Neurohypofyse

lijst 2 – grijpt aan op:

- A. Leydig cel
- B. Sertoli cel
- C. Granulosa cel
- D. Theca cel
- E. Corpus luteum
- F. Uterus/Placenta
- G. Hypofyse
- H. Hypothalamus

lijst 3 – bewering over regulatie/activiteit:

- A. productie wordt onderdrukt door inhibine
- B. productie wordt onderdrukt door progesteron

- C. productie wordt gestimuleerd door LH of hCG
- D. stimuleert hormoonproductie door corpus luteum
- E. spiegel begint op te lopen vlak voor het begin van de menstruatie
- F. een piek resulteert in ovulatie
- G. regelt zijn eigen productie via een positieve feed-back loop in de granulosa cellen
- H. piek wordt veroorzaakt door stijgende oestrogeen concentraties
- I. remt LH uitscheiding
- J. remt FSH uitscheiding
- K. activeert LH uitscheiding
- L. activeert FSH uitscheiding
- M. behoort tot de TGF β familie van groeifactoren
- N. oefent zijn werking uit via een nucleaire receptor
- O. oefent zijn werking uit via een G-protein-coupled transmembrane receptor (GPCR)
- P. wordt gevormd onder invloed van het enzym aromatase
- Q. stimuleert de expressie van het enzym aromatase

2. Hypothalamus/Hypofyse (4 punten; Docent Schulz)

INFORMATIE: LH en FSH worden in één celtype aangemaakt, die onder invloed staat van één GnRH. Desalniettemin kan aanmaak en afgifte van FSH specifiek gereguleerd worden.

OPDRACHT: Beschrijf met behulp van welke mechanismen en signaalstoffen aanmaak en afgifte van FSH specifiek gereguleerd wordt.

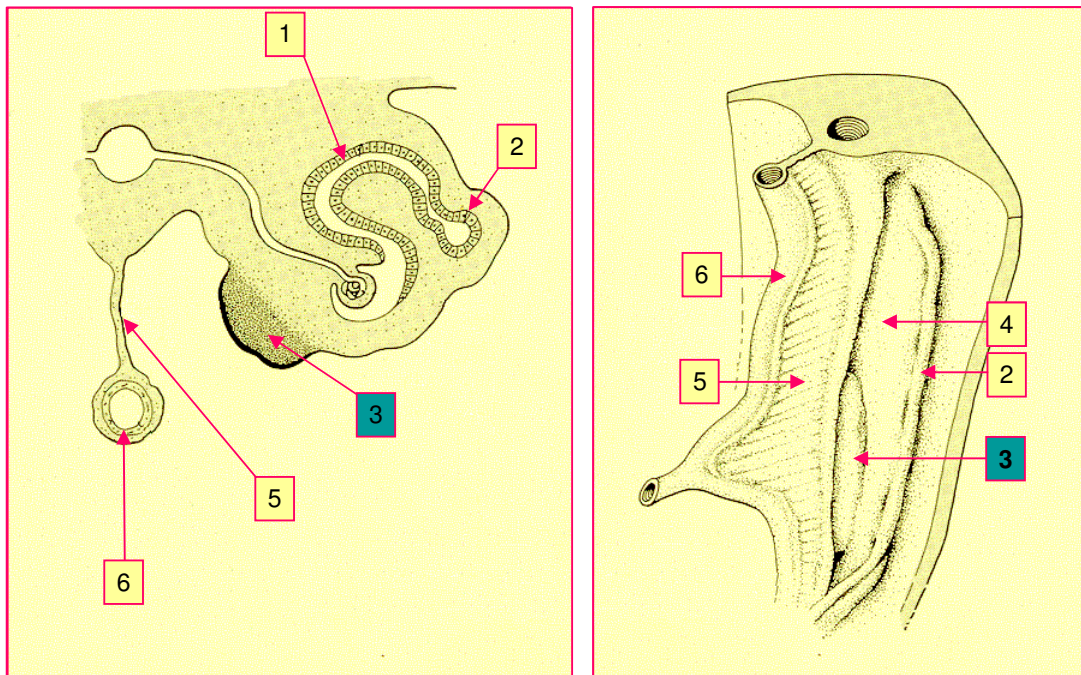
3. Kiemcelontwikkeling (6 punten: 3 + 3; docent Schulz)

a. **INFORMATIE:** Leydigcellen produceren androgeen onder invloed van LH. De zaadbuizen liggen vrijwel direct naast de Leydigcellen. Derhalve is in de zaadbuizen van volwassen zoogdieren de androgeen concentratie ca. 20 keer hoger dan in het bloed. De plaatselijk hoge androgeen concentratie is nodig voor de spermatogenese. Als de androgeen concentratie in het bloed kunstmatig verdubbeld wordt, dan wordt de spermatogenese sterk afgeremd. **VRAAG:** Verklaar de remming van de spermatogenese door verdubbeling van de androgeenconcentratie in het bloed.

b. Benoem de ontwikkelingsstappen die een follikel doorloopt en beschrijf de kenmerkende veranderingen in de granulosa en de theca cellagen tijdens deze stappen?

4. Geslachtsdeterminatie/differentiatie (7,5 punten, docent Bogerd)

Vanaf week 5 begint bij de mens de (zichtbare) ontwikkeling van het genitale systeem, voordat de primordiale geslachtscellen (oergeslachtscellen) daar arriveren. Benoem de zes verschillende onderdelen in onderstaande figuur (bijv. #4 = mesonefros).



5. Geslachtsdeterminatie/differentiatie (7,5 punten, docent Bogerd)

- a. Beschrijf zo gedetailleerd mogelijk de testis-ontwikkeling bij de mens vanaf week 7. Zorg dat in ieder geval de volgende punten worden behandeld:
 - * In welk celtype komt het SRY gen (het testis-determinerende gen) tot expressie?
 - * Welke hormonen worden gevormd, in welke celtypen, en waar zijn deze hormonen verantwoordelijk voor tijdens de testis-ontwikkeling?

De transcriptiefactor SF-1 heeft een belangrijke functie bij de aanleg van de gonaden, nl. totaan het moment dat SRY wel (in XY individuen) of niet (want afwezig in XX individuen) betrokken is bij de geslachtsdeterminatie.

Daarnaast gaan de expressienivo's van SF-1 omhoog in de testis (als voor het mannelijke ontwikkelingspad is gekozen), maar dalen deze in het ovarium (als voor het vrouwelijke ontwikkelingspad is gekozen).

De verhoogde SF-1 expressienivo's in de testis worden met name in de Leydigcellen gevonden. Daarnaast heeft SF-1 nog een andere belangrijke rol op het moment van testisdeterminatie.

- b. Wat is deze rol van SF-1 op het moment van testisdeterminatie in de pre-Sertoli cellen?
- c. Wat voor cascade van gebeurtenissen heeft de actie van SF-1 ten gevolge in de pre-Sertoli cellen in de zich ontwikkelende testis waardoor de Leydig cellen zich daarna kunnen ontwikkelen?

6. (10 punten: Docent Burger)

Glycogeen in lever en spier vormt een belangrijke energiebron tijdens inspanning. In de glycogenolyse is glycogeenfosforylase (GF) het snelheidsbepalende enzym.

- a. Welke reactie wordt gekatalyseerd door GF, en wat zijn de voordelen van deze fosforolytische t.o.v. een hydrolytische splitsing?
- b. Waarom vindt er in de skeletspier vooral allosterische regulatie plaats van de b-vorm (= niet gefosforyleerd), terwijl de allosterische regulatie van de glycogeenfosforylase in de lever vooral gericht is op de a-vorm (= gefosforyleerd). Wat zijn de voornaamste allosterische regulators in de spier? En in de lever (licht je antwoord kort toe)?
- c. Bij een inspanningsproef aan het linkerbeen van een proefpersoon neemt de glycogeenvoorraad alleen af in de spieren van het linkerbeen, en niet in die van het (rustende) rechterbeen. Geef hiervoor een gedetailleerde verklaring (besteed daarbij aandacht aan de relevante hormonen en second messengers, en het onderliggende mechanisme).

In tegenstelling tot eiwitten en vet, speelt glycogeen geen rol bij langdurig hongeren.

- d. Bij hongeren zijn de glycogeenreserves snel uitgeput, en moeten andere energiesubstraten ("fuels") worden aangesproken. Beschrijf de belangrijkste stromen van "fuels" tussen de organen (vetweefsel, lever, hersenen, spieren, nieren) tijdens langdurig (> 3 weken) hongeren (illustreer je antwoord met een tekening en licht die kort toe).

7. (10 punten: 7 + 3; Docent Rodenburg)

- In (hart)spiercellen wordt de opname van de brandstoffen (*fuels*) glucose en vetzuren georganiseerd door intracellulaire- of plasma-membraan transportsystemen.

- a) Teken de transportorganisatie van de energiehomeostase voor de twee *fuels* (glucose en vetzuur) in spiercellen van binnenkomst tot opslag of verbruik. Geef hierbij al de mogelijke transporters en transporten aan (laat signaaltransductie buiten beschouwing). Teken de transporters met de details die tijdens het college (door Rodenburg) voor de eiwitten gegeven zijn (bv. membraanlocalisatie en globale secundaire eiwitstructuur). Verklaar de in de tekening gebruikte afkortingen. Verwoord de transportorganisatie ook in enkele volzinnen en verwerk hierin de woorden "actieve" en "passieve transporter".
- b) Een arts constateert dat een patiënt een "diabetisch hart" heeft. Wat betekent dit in termen van balans van brandstofopname? Wat zal er, op het niveau van energietransport

over het plasmamembraan en de aansturing (signalering) mis kunnen zijn met hartcellen van de patiënt? Als we in de hartcellen van de patiënt zouden kunnen kijken (met behulp van een "juiste" microscopie-methode waarmee organellen en kleine structuren in cellen kunnen worden waarnemen: bv. elektronenmicroscopie), wat voor afwijking zou je kunnen zien in vergelijking met hartcellen van een gezond persoon? Beargumenteer je antwoord.

8. (10 punten: Docent van der Horst)

In het bloed van de mens wordt cholesterol vooral getransporteerd in low density lipoproteïne (LDL).

a) Hoe wordt LDL gevormd? Beschrijf de daarbij betrokken processen zo nauwkeurig mogelijk, inclusief het proces waardoor LDL aan zijn hoge gehalte aan cholesterol(ester) komt.

b) Wat zijn de effecten van de verhoging van de intracellulaire cholesterolconcentratie in een cel door de opname (endocytose) van LDL?

9. (10 punten: Docent van der Horst)

High-density lipoproteïne (HDLp) is het 'multifunctionele' lipoproteïne in het bloed van insecten. Bij soorten die langdurig kunnen vliegen wordt HDLp gebruikt bij de energievoorziening van de vliegsieren tijdens deze inspanning.

a) Beschrijf het mechanisme waarbij HDLp is betrokken, dat tijdens inspanning de energievoorziening van de vliegsieren verzorgt.

b) Bij belading van HDLp met extra lipid ontstaan in de monolaag die het partikel omgeeft vormt zgn. 'hydrofobe defecten'. Welke rol worden deze 'defecten' verondersteld te spelen in het onder a. beschreven mechanisme?