

Læringsmål for modul 2

Læringsmål for 1. uge (uge 45)

"Fra celle til individ"

- Inddele eukaryot cellecyklus i 4 faser

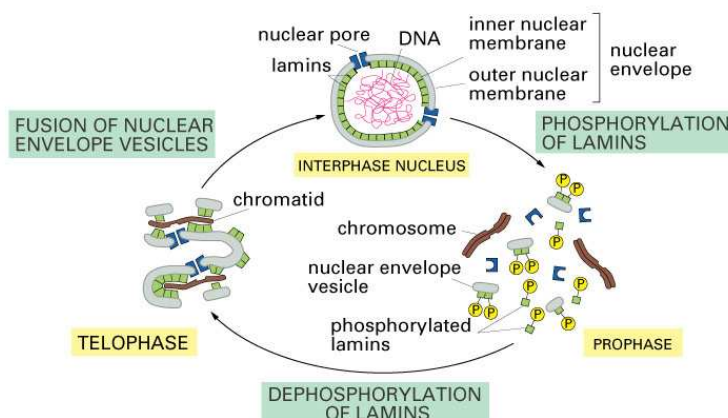
Interfase: G_1, S, G_2 . M-fasen → Celledelingen

- Beskrive kromosomers forskellige tilstande i cellens livscyklus

Interfase er kromosomerne udfoldet som eukromatin og heterokromatin. I denne fase bliver de replikeret. Under profase i mitosen bliver kromosomerne kondenseret (pakket tæt så de kan ses i mikroskop). Prometafasen bliver nuclear envelope nedbrudt og microtubuli binder sig til kinetochore. Metafasen bliver kromosomerne linet op i det ækvatoriale plan. Kromatid bliver delt til hver celle under anafasen så der bliver et datter-kromosom i hver. Telofasen bliver der dannet en ny nuclear envelope om kromosomerne og den kontraktile ring tager form. Cytokinesen er nuclear envelope færdigdannet og den kontraktile ring deler cellen vha. myosin og kromosomerne bliver til kromatin i nucleus.

- Gøre rede for cytoskelettets betydning for mitose, meiose og cytokinesis

Mitose: Intermedier filament → nucleolamina (under nuclear envelope dannelse, ved dephosphorylering i telofasen s.651



), Figure 19-18 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

microtubuli → bruges til at trække chromosomerne til hver celle.

Meiose: Ekstra celle deling, men samme princip som i mitose.

Cytokinese: Actin filament → Kontraktile ring trækker membranen sammen og "klipper" den over så cellen er delt.

- Beskrive mitosens og meiosens klassiske faser

Mitose: Se første læringsmål.

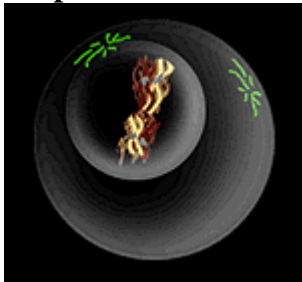
Meiose: Sker kun i kønsceller

DNA Replication



Meiosis I

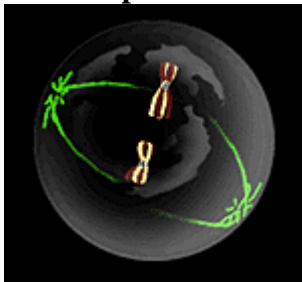
Prophase I



Her danner kromosomerne par som kaldes bivalent. Allerede her starter der med at dannes chaisma (crossing-over).

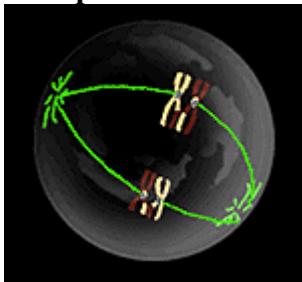
Bivalent er 2 kromosomer og 4 kromatider, som laver chaisma.

Prometaphase I

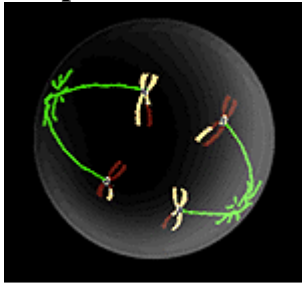


Kernen fragmentere og kinethochore bliver formet pr. kromosom

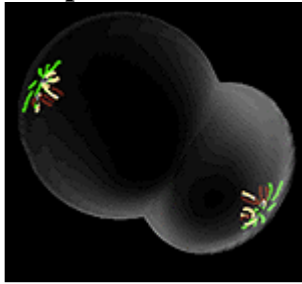
Metaphase I



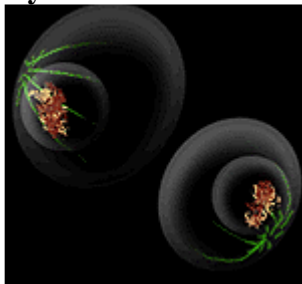
Bivalent placere sig ækvatorialt og bliver knyttet til kinetochore microtubuli.

Anaphase I

Cohesin som holder bivalenten sammen bliver opløst. Kromosomerne bliver nu trukket til hver sin pol.

Telophase I

Kernen bliver samlet igen og contractil ring dannets

Cytokinesis

To diploid celler dannes ved at contractil ring har delt dem

Meiose II

Fasernes gennemgang er det samme, det skal dog tages i betragtning at det nu er to celler som gør det samme, og at det er cromosomer der der deles, og et kromatid føres i en celle, altså fire haploide celler (gameter=kønselle der kun indeholder et sæt kromosomer) dannes ved meiose II.

- Beskrive, at homologe kromosomer parres, udveksler segmenter (overkrydsningsfænomenet) og **adskilles tilfældigt (Mendelsk segregation)** i meiosen og **angive betydningen af seksuel reproduktion for genetisk variation Uge 2**
- Beskrive dannelse af mandlige og kvindelige (haploide) gameter (spermatogenesisen og oogenesisen), samt fertilisationen (befrugtningen)

Dannelsen af maternelle og paternelle haploide gameter er resultatet af meiosen. Når en haploid gamet fra moderen og en haploid gamet faderen går sammen under fertilisation dannes et zygote.

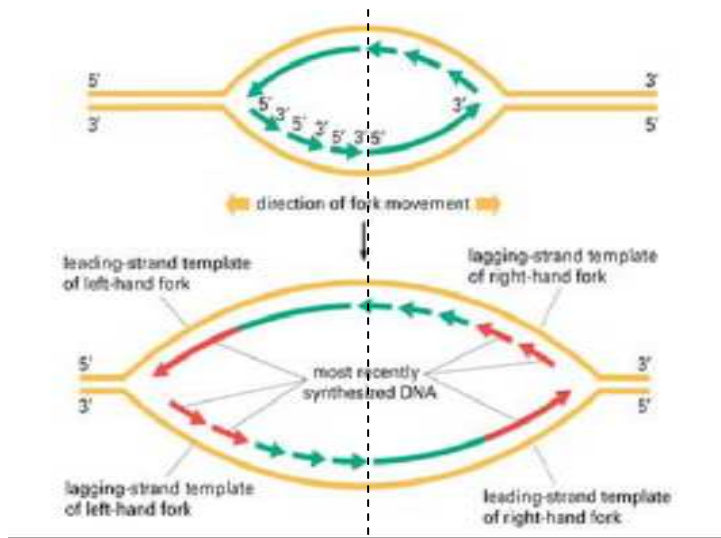
"Bevarelse og kopiering af genomet"

- Angive DNA helix opbygning og kromosompakning

DNA (deoxyribonucleic acid) dobbel helix er opbygget af et backbone som består af skiftevis ribose og phosphat, hvor den ene streng går fra 3'-5' og den anden går fra 5'-3', de er altså antiparallelle. Udfra hver ribose sidder en base, enten G,C,T eller A, som danner hydrogenbindinger med den modsatte streng. G og C danner altid par og laver 3 hydrogenbindinger. A og T danner altid par og laver 2 hydrogenbindinger. Disse er også kaldet watson-crick baseparring. Desuden danner elektronskyerne for baserne en svag binding til hinanden og er kaldet base-stacking. DNA har desuden en major groove og en minor groove.

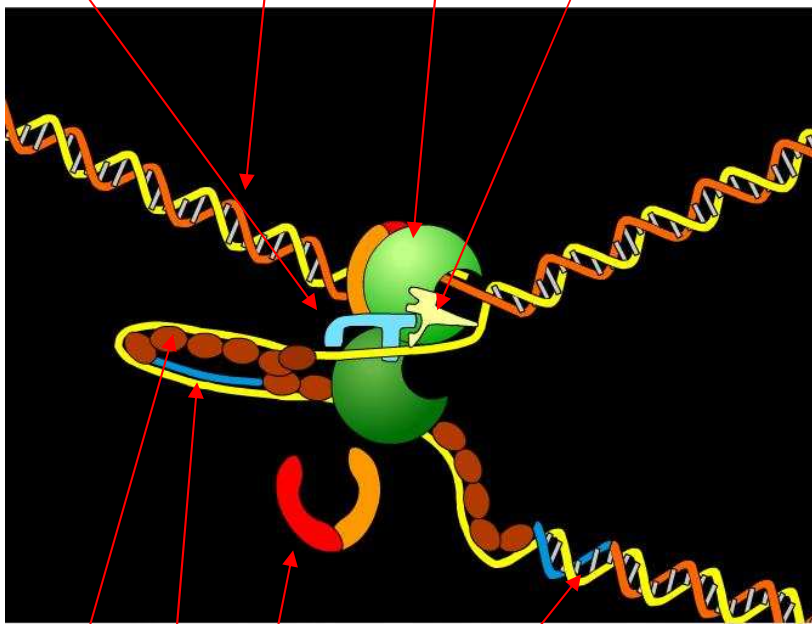
- Redegøre for replikationsprocessen, herunder origins, telomerer og proofreading, og replikationens plads i cellecyklus

Når et DNA skal replikeres og deles starter den fra det der hedder replikations origins. Disse dannes ved at hydrogenbindingerne mellem baserne nedbrydes, som regel ved AT da der kun er to, ved en helicase som bruger et ATP til dette. Replikationsprocessen begynder så herfra, ved såkaldte replikations-gafler, som egentlig trækker fra midten af replikations origin og hver sin vej, så der bliver syntetiseret hver vej. Polymerasen begynder så med at sætte deoxyribonucleic triphosphate på 3' enden, da DNA er syntetiseret fra 5'-3'. Når denne er koblet på fraspaltes pyrophosphat og dette bliver hydroliseret til monophosphat. Strengen der bliver syntetiseret fra 5'-3' er kaldet leading strand og fra 3'-5' er kaldet lagging strand. For den ende der er 3'-5' skal gå diskontinuerligt. Dette sker ved at et hjælpe fragment, RNA primer, laves på 10 nucleotider og polymerasen fortsætter udfra denne og danner DNA. Disse fragmenter hedder okazaki fragmenter og bliver koblet til lagging strand ved at fraspalte RNA (nuclease) og koble den ny syntetiserede DNA til strengen vha. ligase. Under polymerasen er der en sikkerhedsmekanisme kaldet proofreading som sørger for at en rigtig base bliver sat ind på den nye streng, som vil danne binding med template strengen. Altså så C→G og A→T. Telomerer kobler sig på leading strand og forlænger denne, så der er plads på lagging strand til nye okazaki fragmenter.



Replikationsgaffel som trækker i begge retninger fra den stiplede linie. Selve ringen er replikations origin.

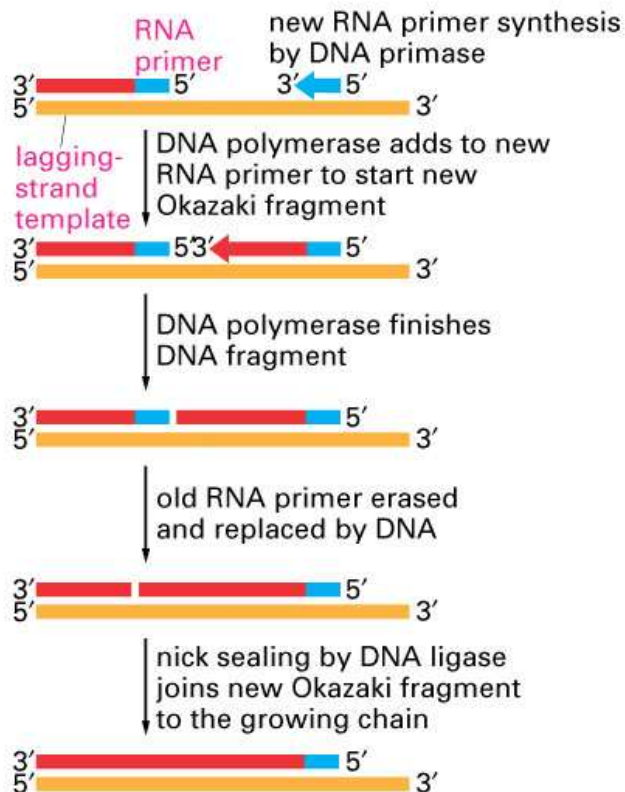
DNA Primase Leading strand DNA polymerase DNA helicase



Binding Protein RNA primer Sliding clamp Lagging strand

Under en DNA replikation vil de to DNA polymeraser arbejde sammen. DNA helicasen sørger her for, at skille de to strenge fra hinanden. På leading strand bliver DNA replikeret uden nogen yderlige faktorer, det eneste er en sliding clamp som sidder bag polymerasen, som sørger for at den fortsætter og ikke stopper eller går modsat retning. På lagging strand vil DNA primase syntetisere en RNA primer på ca. 10 nucleotider, og sker for hver 200 nucleotider (I

eucaryoter). Inden RNA primer bliver syntetiseret afkobler sliding clamp sig og lagging strand bliver løsrevet. Når RNA primeren er syntetiseret, kobler der sig nogle binding proteiner på som sørger for at DNA'et ikke folder sig op i en helix. Sliding clamp sætter sig på bagerst på RNA primer, og replikationen begynder så. Hver binding protein foran RNA primer falder af, og til sidst har man et helt stykke DNA fragment, som også er et okazaki fragment. Dette sættes frast på det tidligere replikerede DNA, og der startes forfra igen.



RNA primer (blå) bliver brugt som en start syntese, som er blevet replikeret af template strengen. Syntese på lagging strand går nu i retning 5'-3'. Når polymerasen er færdig har vi et DNA fragment, eller et okazaki fragment. Dette fragment skal kobles til DNA'et hvor der sidder en gammel RNA primer. Denne primer bliver fjernes ved en nuclease og en DNA ligase kobler okazaki fragment til DNA'et.

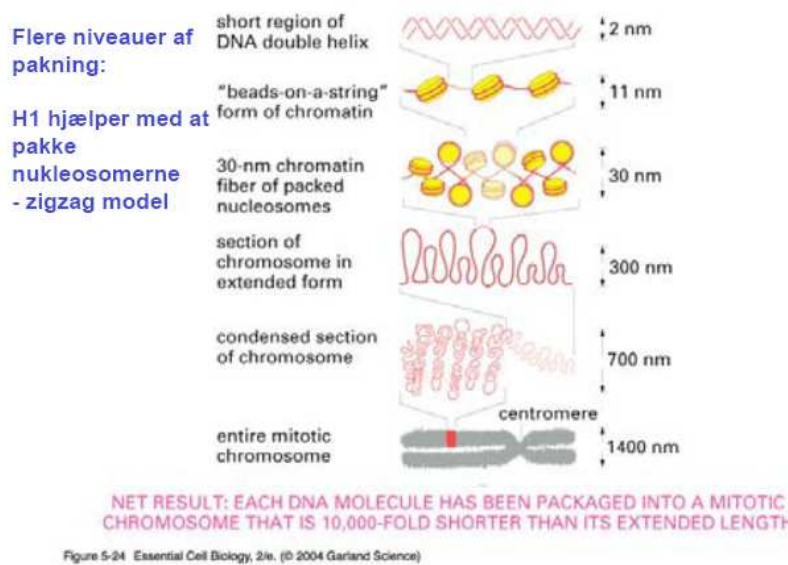
© 2004 Garland Science

- Forklare, hvordan DNA polymerasers fungerer

Se forrige.

- Beskrive DNA's pakning i kromosomer, og redegøre for, at 1 kromosom=1 DNA molekyle samt associerede molekyler

DNA vikler sig om histoner og pakkes tæt og danner til sidst kromosomer.



"Effektorer"

- Redegøre for klasser af enzymer, begrebet "ændringen i fri energi (G", samt kunne beregne (G for en vilkårlig reaktion. Definere begrebet "enzymets aktive site" og redegøre for de forhold, som betinger, at substratet bindes hertil.

Hydrolase, ATPase, Protease, Polymerase, Kinase, Phosphotase, Nuclease, Hydrolase, Synthase, (s.147)

Et enzyms aktive site er der, hvor substratet bindes selektivt til med non-kovalente bindinger. Herfra bliver $E+S \rightarrow ES \rightarrow E+P$.

$\Delta G = \Delta G^\circ + 0,616 * \ln \frac{x}{y}$ fotæller om der er en favorabel reaktion $\Delta G > 0$ altså $Y \rightarrow X$ eller en

ufavorabel reaktion $\Delta G < 0$ altså $X \rightarrow Y$.

- Redegøre for Michaelis-Menten modellen og dens anvendelse samt betydningen af parametrene K_M og V_{max} .

K_M indikere hvor meget substrat der binder til enzymet. Lav K_M har få substrater bundet men en høj affinitet. Høj K_M skal have mange substrater bundet og en lav affinitet. $K_M = \frac{1}{2}V_{max}$

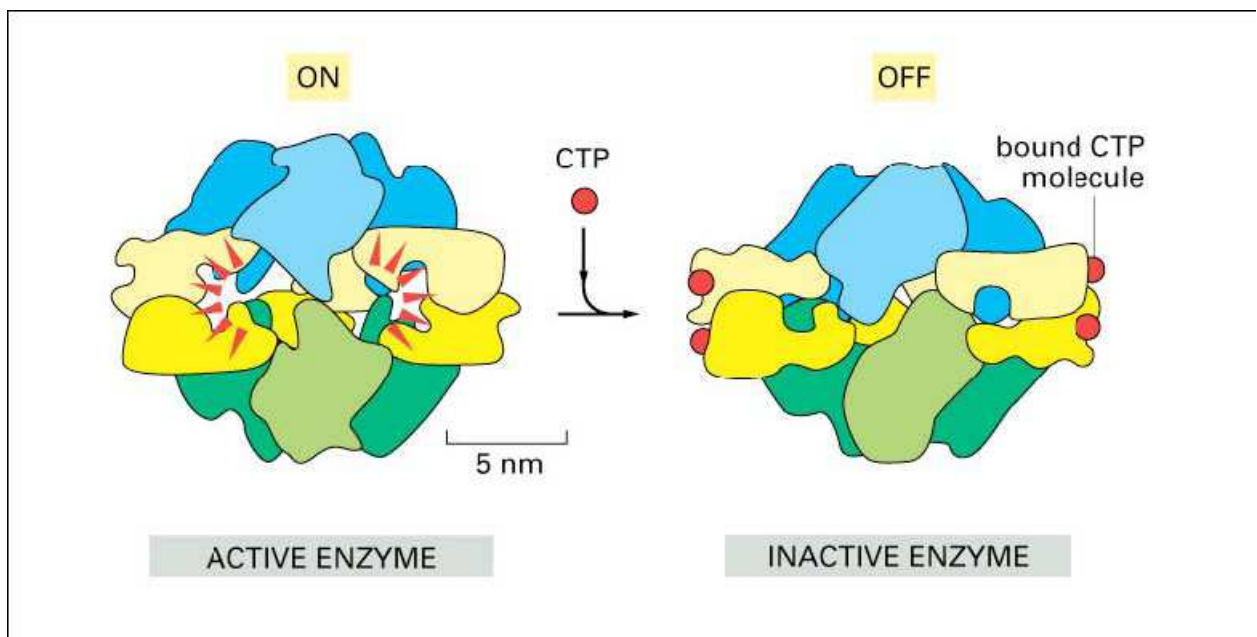
V_{max} indikere hvornår alle aktive sites på enzymerne er optagede. Dette punkt er ligevægtspunktet.

- Redegøre for reversibel/irreversibel kompetitiv/nonkompetitiv hæmning af enzymer, der følger Michaelis-Menten kinetikken.

Kompetitive inhibitorer går ind og optager pladsen for et substrat på enzymets aktive site, og inaktiverer dette enzym. Dog ændres V_{max} ikke.

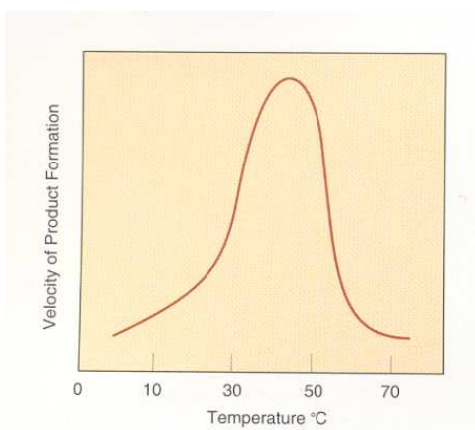
- Redegøre for principperne bag allosterisk regulering af enzymaktiviteten

Allosterisk regulation kan forklares ved fig.:

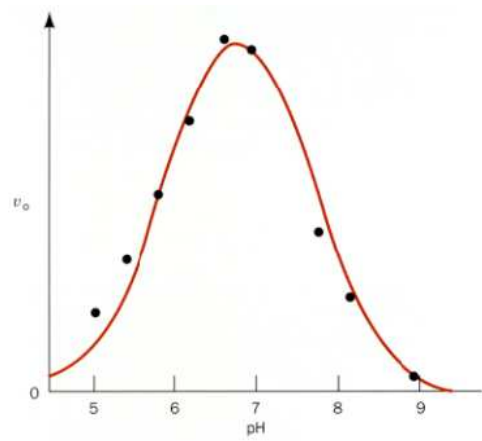


Det aktive enzym her producerer pyrimidin ringe (Forstadiet til C, U og T nukleotider). Når der er nok pyrimidin i en given periode inaktiveres enzymet vha. CTP som binder til nogle aktive sites og lukker enzymet ned.

- Forklare, hvorledes pH og temperatur påvirker et enzyms katalytiske aktivitet.



Til venstre for optimum er hastigheden lav fordi bevægelsesenergien er mindre end aktiverings-energien. Til højre for optimum er hastigheden lav fordi enzymet inaktiveres (denaturerer) af varmen.



Mange enzymer (men ikke alle) har et optimalt pH. Det optimale pH er forskelligt for forskellige enzymer og afhænger bl.a. af enzymets virkemåde og substrates syre/base egenskaber

- Redegøre for den kliniske anvendelse af enzymer.

En række enzymer findes i blodplasma enten naturligt eller fordi de er udskilt til blodet på grund af skader i vævet. De enzymer, der ikke forekommer naturligt i plasma eller kun forekommer i små mængder kan anvendes til diagnostisering af skader eller infektioner i vævene. I nogle tilfælde vil optræden af bestemte enzymer i plasma pege i retning af skader på et bestemt organ.

- Redegøre for reguleringen af enzymaktiviteten.

Se allosterisk kontrol

Læringsmål for 2. uge (uge 46)

"Fra celle til individ"

Redegøre for begivenheder i 1.-3 fosteruge: fertilisering, kløvning, implantation, den bilaminære kimskeive, den trilaminære kimskeive, gastrulationen, notochordens, kimskevns vækst, trophoblasten.

Se embryologi

"Effektorer"

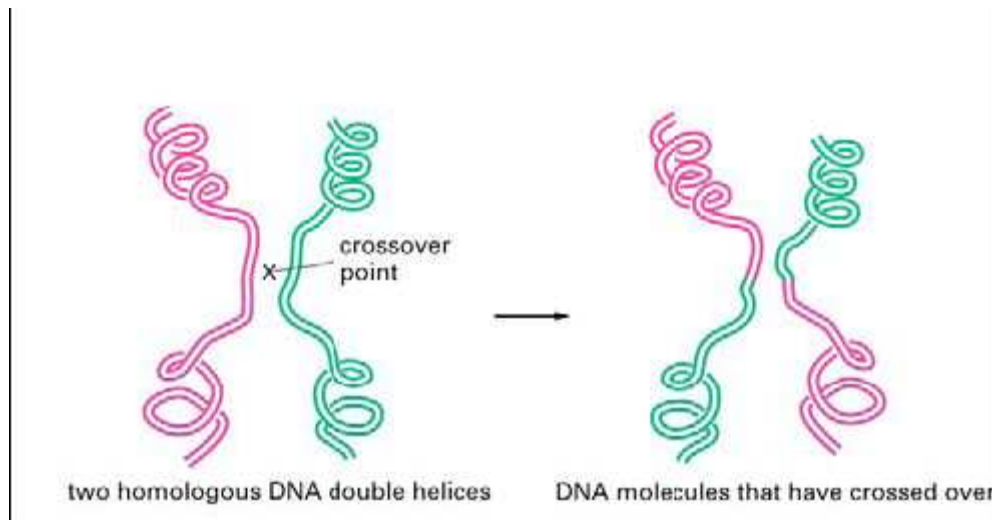
-som beskrevet for uge 1.

"Bevarelse og kopiering af genomet"

som for uge 45, samt

- Redegøre for homolog rekombination, herunder hvornår, hvordan og hvorfor det sker.

Homolog rekombination sker når to DNA moleculer lægger sig tæt opad hinanden, idet de har næsten samme nucleotid sekvens, altså de er homologe. Ved dette crossover punkt vil DNA moleculererne altså mixe med hinanden, og ingen nucleotider går tabt. Dette gør at der er sket en evolution i genetikken, så alle ikke er ens, men at generne er blevet blandet.

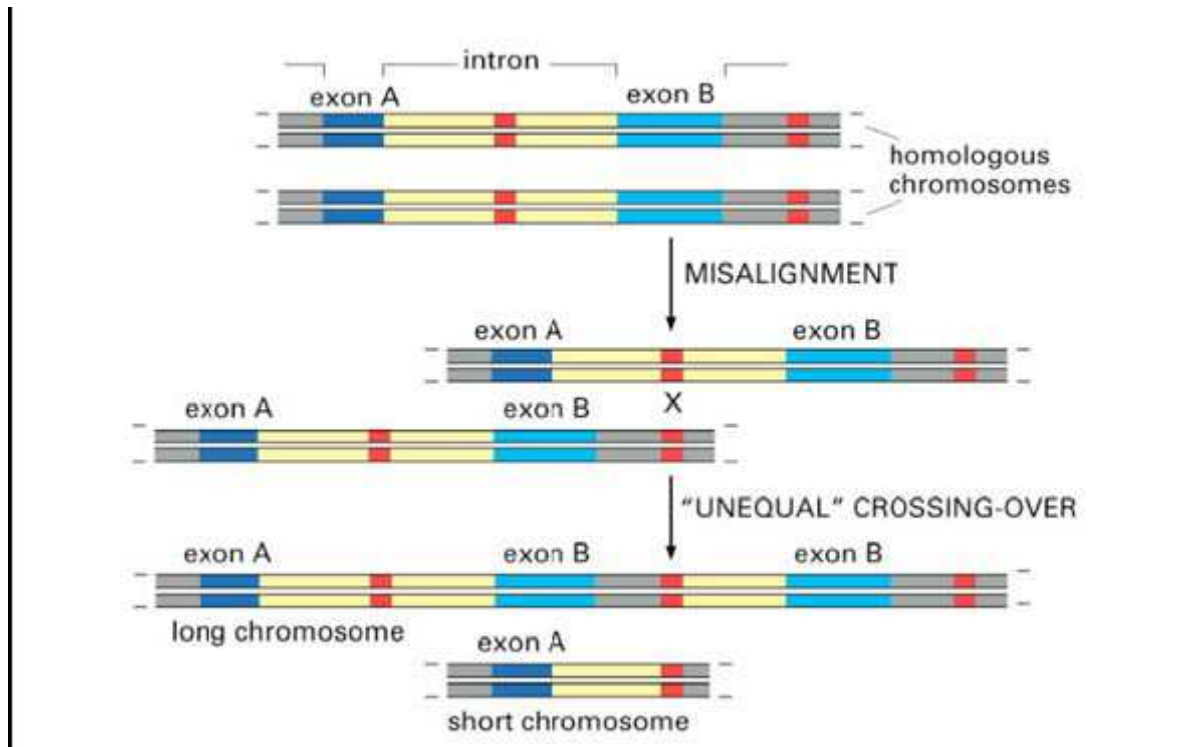


Rekombinationen sker ved at to homologe DNA strenge lægger sig tæt opad hinanden. Ved krydningspunktet unwinder den givne sekvens på begge DNA moleculer, og en streng fra hver bliver klippet over af et enzym, og derefter vil hver af de to strenge, overtage den modsattes plads. Efter dette sker der en rotation i de rekombinerede moleculer, dette er Holiday junctions (Stabiliseret af proteiner). Efter rotation bliver moleculerne klippet over og to "nye" DNA moleculer er dannet.

DNA rekombination kan blive brugt til at reparere skader ved replication.

DNA rekombination bliver også brugt under meiosen, idet vi kender som krydsbindinger af kromosomerne, eller chiasma.

DNA rekombination kan også gå galt ved en misalignment. Denne funktion er dog ophav til nye enzymer og proteiner.



Site specific recombination eller mobile genetiske elementer udgør ca. 45% af vores DNA. I forhold til homolog rekombination, virker dette ved at tage en enkelt sekvens og rekombinere, disse sekvenser skal ikke nødvendigvis være homologe.

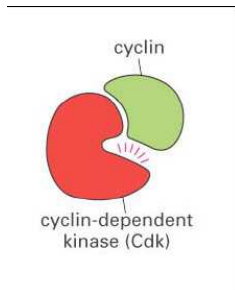
I bakterier er dette element kaldet et transposon. Disse transposoner kan flytte sig fra sted til sted vha. et enzym kaldet en transposase. Transposonerne kan flytte sig ved to mekanismer, ved cut-and-paste metoden, hvor det bliver klippet ud af donor DNA'et, og indsat i target DNA'et. Eller ved at replikere transposonet også derefter indsætte det replikerede transposon i target DNA'et. Fig 6-33.

Retrotransposoner er mest unik for eukaryoter. Denne type transkribere et RNA intermediat og af denne foregår der en reverse transkriptase som bliver katalyseret af forskellige enzymer. Når denne transkriptase er overstået har vi en DNA kopi vi kan sætte in i vores target DNA. Mest kendte retrotransposoner er L1(LINE 1) og Alu. FIG.6-34

Vira er mobile genetic elements. De består af en protein coat og kan kun reproducere inde i en celle, og sprede sig heraf, disse er parasitter. For eukaryoter er det retrovirus (RNA i stedet for DNA, må undergå reverse transcriptase.) fig. 6-37.

- Redegøre for, at celle cyklus kontrol systemet baserer sig på cyklisk aktivering af protein kinaser

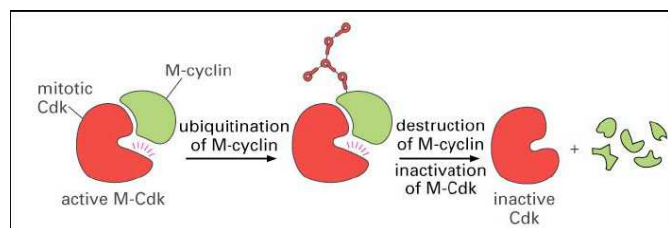
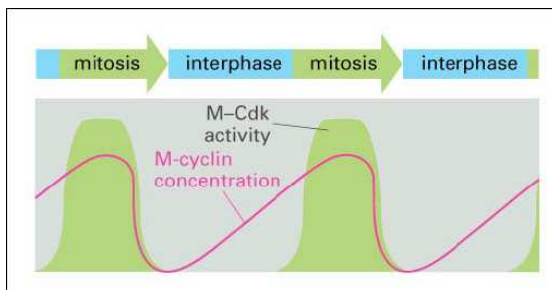
Celle cyklus kontrol kræver aktivering af protein kinaser (Cdk – Cell dependent kinase) for at fortsætte videre i celle cyklussen. Et enzym Cdk skal altså have et cyklin tilsat sig, kinase, hvorved der sker en fosforyleing af ATP, som flyttes til en bestemt aminosyrer i et target protein.



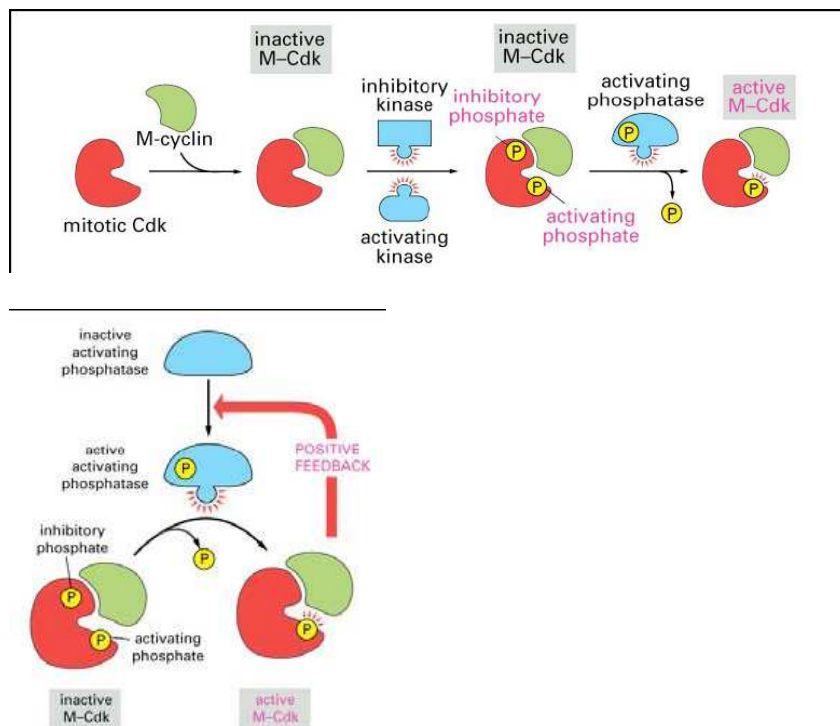
Cykliner er proteiner der aktiverer og inaktiverer nøgleproteiner vigtige for replikation, mitose, cytokinese osv. - de er IKKE enzymer

- Redegøre for, at forskellige cyclin-cdk komplekser udløser forskellige trin i cellecyklus

M-fasen: M-cyclin hjælper med at få celler ind i M-fasen ved at binde sig til M-cdk, dette trigges i G2-fasen. Når cellen er kommet ind i M-fasen bliver M-cyklinet degraderet af ubiquitin. Dette protein binder sig i slutningen af mitosen ved kovalente-bindinger, og cyklinet er fuldstændig degraderet. Et protein kompleks kaldet APC (Anaphase promoting complex) sørger for at få ubiquitin tilføjet til cyklinet. Når cellen indtræder i interfasen igen (G1) begynder syntesen af M-cyclin igen.



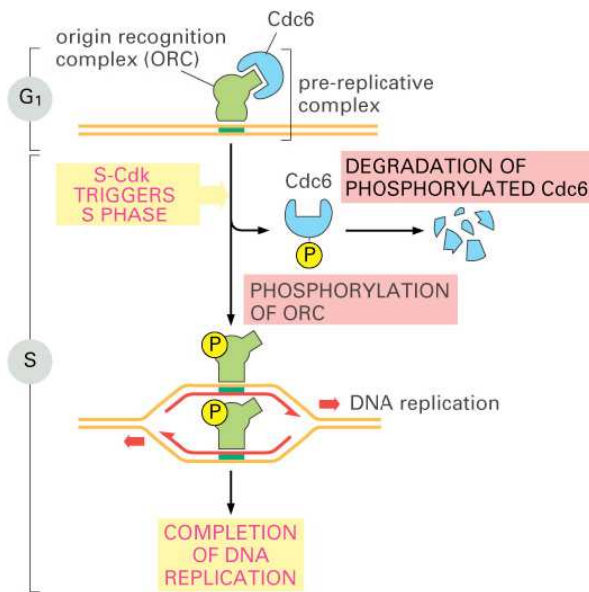
Ved forståelse af at M-cdk activeres ved cyklin, skal der desuden tilføjes at det skal activeres af en kinase og en fosfatase før det bliver endelig aktivt. Dette sker ved at når først M-cdk og M-cyclin er gået sammen, bliver der tilføjet et fosfat ved en aktiverings kinase + en inhibitor kinase, dvs. to fosfat er tilføjet. En aktiverings fosfatase går herefter ind og fjerner inhibitor fosfatet, og M-cdk er nu aktiv. Inhibitor fosfatet som blev fosfolyreret bliver genbrug og aktiverer en ny inaktiv aktiveringsfosfat.



G1/S og S-cyclin fungerer på samme måde som M-cyclin, de trigger dog til S-fasen. G1-cyclin binder til G1-Cdk og sørger for at cellen kommer igennem G1 fasen.

S-fasen: Denne fase sørger for aktivering af DNA replikation. Dog kan nucleotiderne kun replikeres en, for at forhindre mutationer, altså skal dette ske på et præcist tidspunkt.

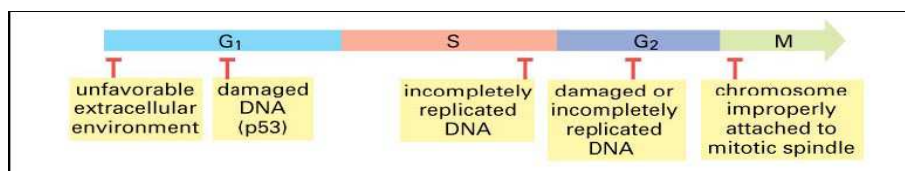
For at DNA replikationen kan gå i gang, vil der i G1-fasen været tilkøbet et multiprotein kaldet ORC (Origin recognition complex), til replication origin på DNA'et. Dette sammen med et regulations protein Cdc6 tilføjet udgør det der hedder et pre-replicative complex. Når S-cdk trigger til S-fasen vil Cdc6 blive fosforyleret og derefter degraderet så den ikke kan blive brugt på et andet ORC. ORC er også markeret med et fosfat så den ikke bliver deaktiveret under replikationen.

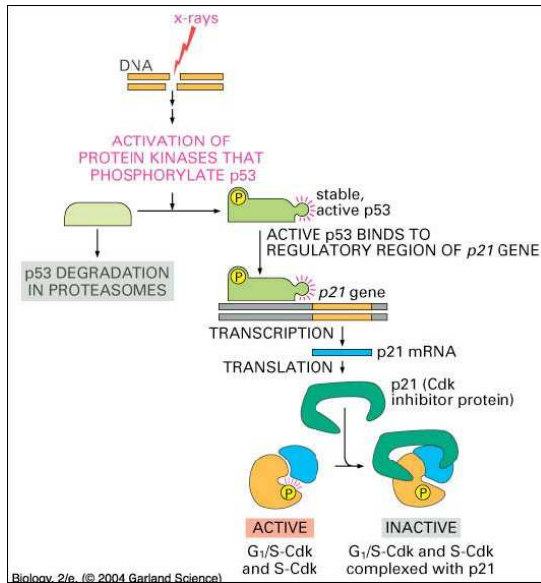


- Redegøre for, at celle proliferation afhænger af signaler fra andre celler.

For at celler kan dele sig, skal de opnå et signal fra andre celler der fortæller at de skal dele sig. Så længe de ikke får dette signal er de i en fase der hedder G₀. Denne fase sætter en celle i pause indtil signalet kommer. For nogle celler går der dage, andre uger eller år, og nogle når ikke videre. Cellerne deler sig altså når der er behov for det.

For hver fase er der et checkpoint, hvis den givne fase ikke er forløbet korrekt vil en inhibitor tilføjes Cdk så det ikke aktiveres af cyklin og cellen ikke fortsætter sin deling.





- Angive, at celleantal kontrolleres ved en blanding af intracellulære "programmer" og ekstracellulære signaler der tilsammen kontrollerer proliferation, overlevelse og død.

Mitogener: Sørger for celledeling (proliferation). Mitogenet sætter sig på en receptor på plasmamembranen, som derefter sender et signal videre intracellulært, som derefter starter aktivere mitosen.

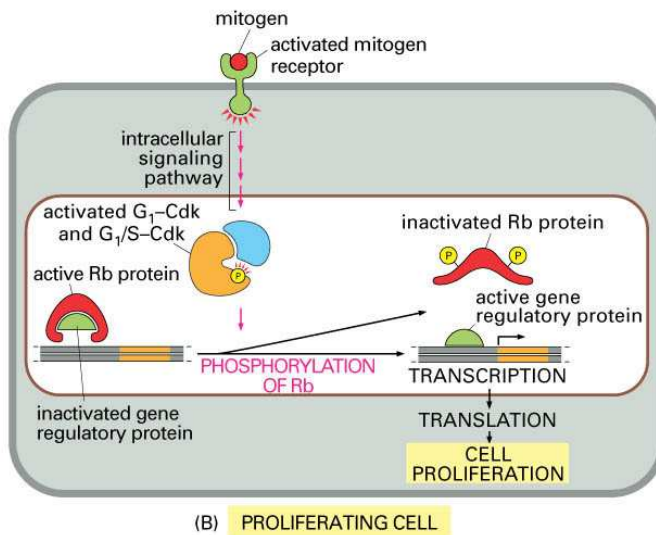


Figure 18-23 part 2 of 2 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

Growth factors: Signalerer til cellevækst (hypertrofi), ved at øge protein syntesen og skabe inhibitorer til degraderingsproteiner som nedsætter degraderingen.

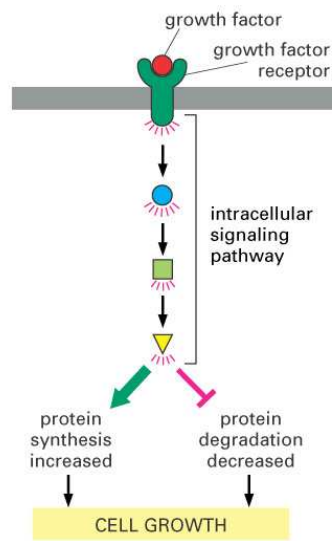
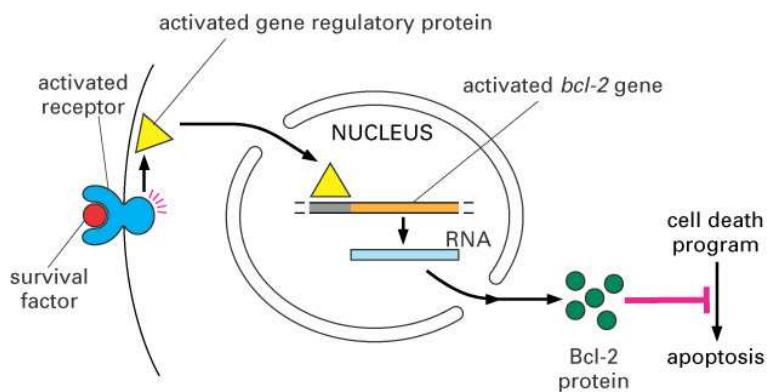
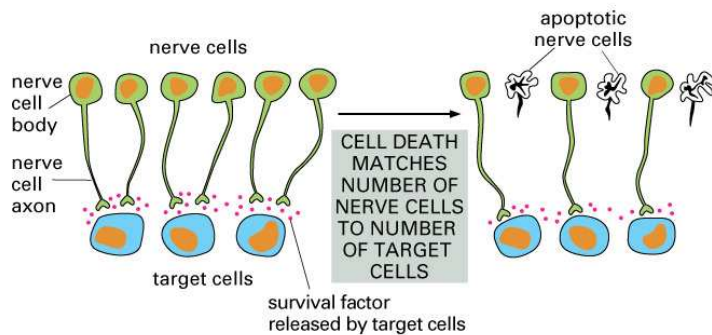


Figure 18-25 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

Overlevelsesfaktorer: Nogle celler får en signal om at de skal overleve i stedet for at gå til grunde ved apoptose. Dette kan være nerveceller, hvor der er for mange nerveceller i forhold til targetceller, og de overskydende celler må så gå til grunde hvor de overlevende har fået modtaget et signal om dette.



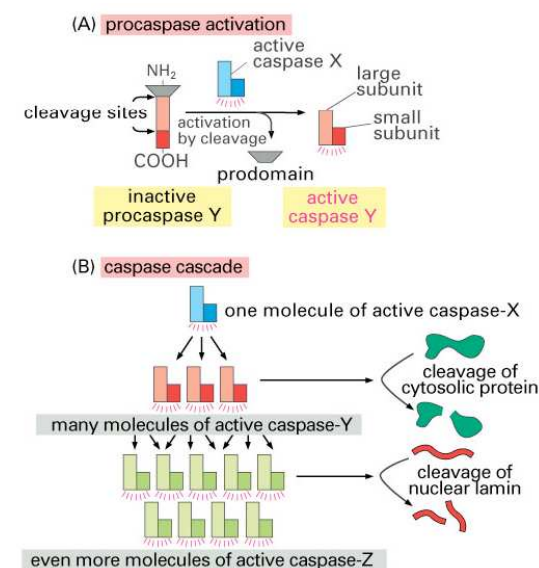
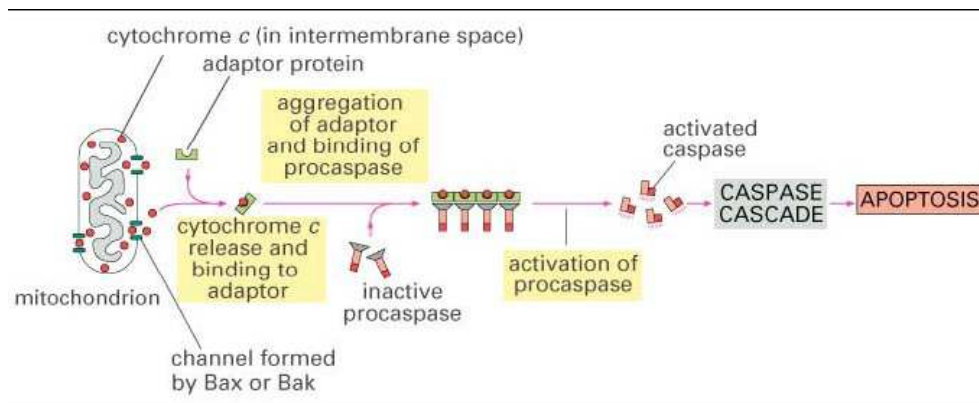
- Angive, at celler har en indbygget begrænsning i antallet af delinger

Mange celler er forprogrammeret til at dø efter et vist antal delinger. Nogle gange signaleres der død "før tid". Ved apoptose rydder cellen pænt op efter sig ved sin forsvinden. Cytoskelletet kollapser og kernemembranen og DNA'et nedbrydes. Cellemembranen ændres og hidkalder makrofager, der optager cellen og dens rester til genbrug.

- Redegøre for, at programmeret celledød medieres af en intracellulær proteolytisk kaskadereaktion

Apoptose er en programmeret celledød, som sker ved en caskade reaktion.

Cascaden som gør at der opstår apoptose, foregår først og fremmest ved at: Mitochondriene udskiller et stof kaldet cytochrome c via en kanal formet af bak eller bax, et bcl2 protein (som reagerer på f.eks. ødelagt DNA og inducere så udskillelsen), som binder til et adaptor protein. Dette protein kobler et inaktivt procaspase til sig og aggregere. Ved aggregation bliver procaspaserne aktiveret og disse aktiverede caspaser aktivere nu en ny procaspase osv. Dette er nu gået til en caspase cascade som alle kløver forskellige moleculer i organellerne og henleder til apoptose.



- Angive, at cancer celler ikke adlyder den normale sociale kontrol af cellevækst og overlevelse

Cancer celler har den nødvendighed at skulle bruge faktorer udefra for at dele sig, overleve og vokse. De overskrider disse grænser og deler, vokser og overlever uafhængt af andre faktorer og spreder sig hermed hurtigere til kroppen og danner tumorer osv.

Tilføjelser: Nekrose er en ukontrolleret celledød, som f.eks. forbrændinger ætsende materialer osv. Når nekrose sker spreder den sit indhold til nabocellerne som kan blive "forgiftet" af dette, hvorimod apoptose sker ved at den nedbryder og degradere sit indhold og sender et signal til et makrofager som æder cellen ved fagosytose. Disse celledele den æder kan blive genbrugt.

Læringsmål for 3. uge (uge 47)

"Fra celle til individ"

- Definere embryonale og somatiske stamceller og deres primære derivater samt kende begreberne totipotens, pluripotens, multipotens, unipotens.

Pluripotent: En stamcelle der har potentiale til at differentiere sig til 3 celletyper som bruges i endoderm, mesoderm og ectoderm.

Multipotent: En progenitor celle (kan kun selvfornyes x-antal gange), som giver ophav til flere celletyper men i begrænset omfang. Ex. En blod stamcelle som kan udvikle forskellige blodceller, men den kan f.eks. ikke udvikle en hjerne celle.

Unipotent: Kan kun differentiere sig til én slags celle f.eks. en hud stamcelle.

Totipotent: En stamcelle som har den egenskab at kunne differentiere sig til alle andre celler. Zygote → organisme.

Embryonale stamceller ES: Pluripotente celler som udvikles fra blastocysten. Disse stamceller giver ophav til cellerne i den trilaminære kimskeive, som giver ophav til andre stamceller.

Somatiske stamceller: stamceller som ikke er kønsceller.

- Nævne begreberne terapeutisk og reproduktiv kloning

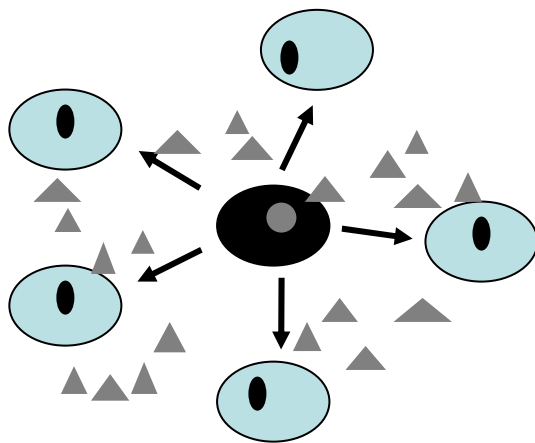
Terapeutisk kloning: Et embryo der bliver brugt til at differentiere sig til forskellige væv og celler som kan bruges til transplantation.

Reproduktiv kloning: Embryo som bliver placeret i livmoderen på et pattedyr, som herefter udvikler sig til et individ.

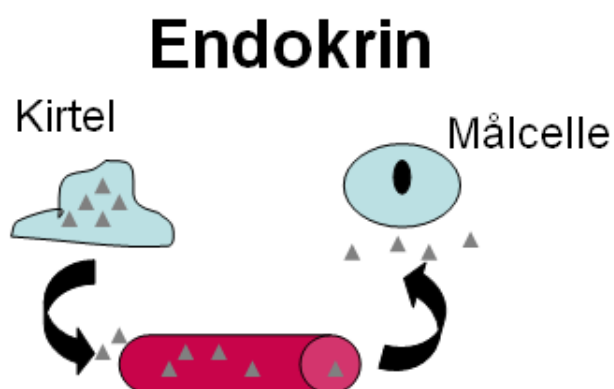
- Beskrive, at celler i flercellede organismer kommunikerer gennem forskellige ekstracellulære kemiske signalstoffer og angive parakrin og endokrin signalering og specifikke receptorer.

Se tidligere om signalstoffer.

Parakrin signalering: Et naboliggende miljø af celler som har receptorer på overfladen, modtager moleculer fra et signaleringsmolecule og bliver herefter aktiveret.



Endokrin signalering: En endokrin celle udskiller f.eks. et hormon som udløber i blodbanen og hopper senere ud herfra for at sætte sig fast på en receptor på en target celle.



- Genkende og beskrive apoptose og nekrose på lysmikroskopisk og elektronmikroskopisk (ultrastrukturel) niveau

Alt afhængig af præparatet vil man kunne se om man skal se efter apoptose eller nekrose. Apoptose er som regel i organer og til dels væv, hvor cellerne som er ved at undergå apoptose er meget mørkere end de andre. Ved nekrose skal man se om det f.eks. er et hudlag (Epidermis, dermis eller subcotis), hvor cellerne nærmest er splattet ud.

"Bevarelse og kopiering af genomet"

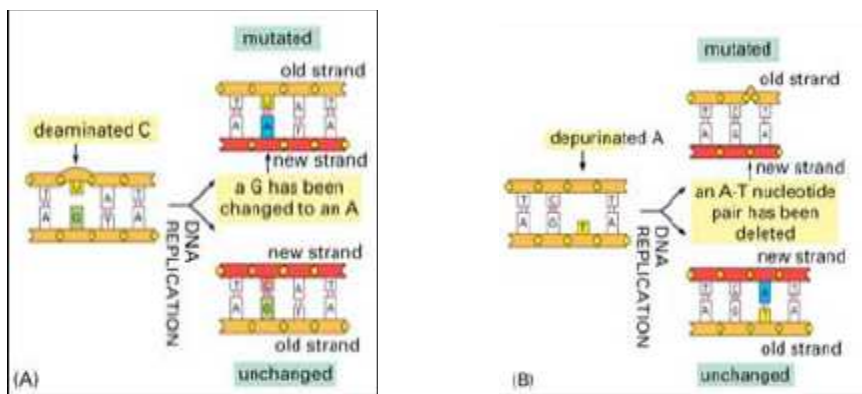
Som i uge 1&2 og med læringsmål som ovenfor:

- Redegøre for DNA "repair" og dets vigtighed for genomets bevarelse

Under DNA replikation sker der fejl ca. 1 gang ved 10^7 kopieret nucleotid. Ved DNA mismatch repair retter den 99% af disse fejl og øger dermed sandsynligheden til 10^9 .

DNA mismatch kan forekomme på flere måder. Hvis en ny syntetiseret streng bliver forkert baseparret, vil den næste DNA replikation mutere fra den ny syntetiserede streng med mindre der sker en repair af denne streng.

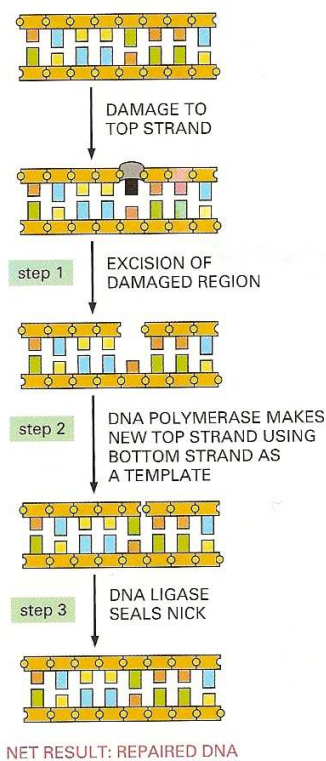
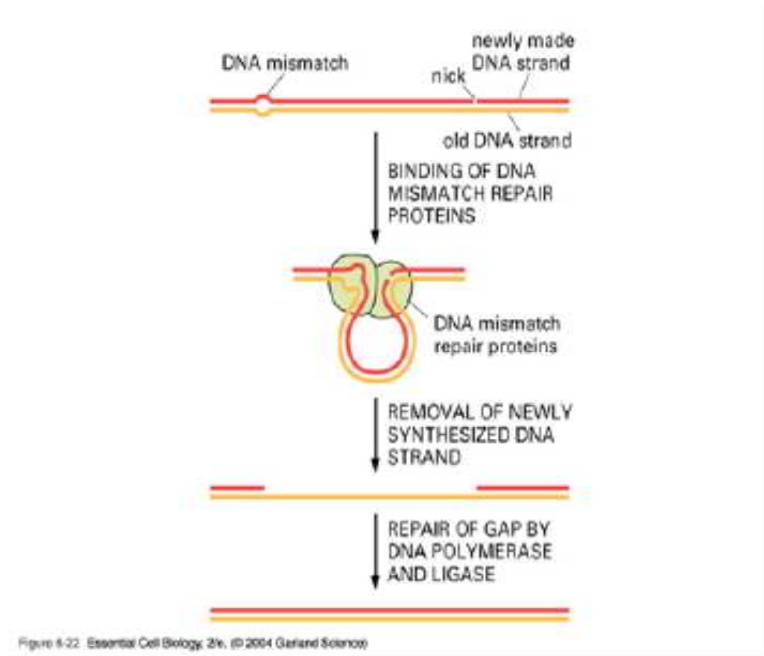
Der kan dog også forekomme det der hedder "depuration" og "demination" som sker ved en spontan reaktion. Depuration er når A eller G bliver frigivet fra DNA backbone og efterlader et hul i strengen. Demination er når Cytosine bliver omdannet til uracil i en DNA streng. Følgerne for dette kan ses nedenfor, hvis der bliver replikeret ved disse mismatch.



En anden forekomst kan også være en thymine dimer, som bliver dannet ved UV lys og kan give sygdommen Xeroderma pigmentosum, som kan udvikle hudskader og cancer.

Under DNA replikation vil DNA mismatch blive genkendt af et repair protein, da den dobbeltstrengede DNA helix nu har en deform struktur. På lagging strand vil der blive oprettet

et imidlertid "nick" som skal bruges til repair proteinet. Proteinerne samler så DNA mismatch punktet med nick punktet i en sløjfe, og skærer stykket af lagging strand af. Nu kommer polymerasen så til og kopiere fra leding strand en ny streng. Ligasen sørger for at lukke hullerne.



Ved en nucleotid fejl vil DNA repair gennemgå tre trin. 1. Genkendelse af nucleotid fejl, og fjerner denne. 2. DNA polymerase tilføjer en korrekt nucleotid ved hjælp af template strengen. 3. DNA ligasen forsejler strengen. DNA er hermed blevet repareret.

- Inddele eukaryot cellecyklus i 4 faser

Interfase: Består af $G_1(G_0)$, S- og G_2 -fasen.

- Gøre rede for cytoskelettets betydning for mitose og cytokinese

Cytoskelettets funktion under celledeling er en nødvendighed.

Mitosen:

Det intermediære sørger for at samle nuclear envelope og chomosomeerne til dannelse af kernen under telophasen. Disse intermediære filamenter kaldes nuclear lamina, som holder på kernemembranen.

Microtubuli har nok den største rolle under mitosen. Microtubuli sørger for, at få et ligeligt antal kromatider i hver celle, ved at trække dem til sig mod sine centrosome.

Cytokinesen:

Actin filamenterne er den mekanisme som sørger for at "klippe" cellen i to. To kontraktile ringe dannes på midten af cellen. Disse ringe trækker sig sammen med hjælp af myosin filamenter, så selve cellen også gør det.

Cytoskelettet giver altså form til cellerne og hjælper med at organisere cellens komponenter. Dog er der ikke denne form for cytoskelet til stede i procaryote celler.

- Beskrive kromosomers forskellige tilstande i cellens livscyklus

Under interfase vil der være de fleste af kromosomeerne være dekondenserede og kaldet kromatin. Kromatin opdeles i to grupper, heterokromatin og eukromatin. Heterokromatin forbliver kondenseret under hele celle livscyklus og er overvejende genetisk inaktivt, hvorimod eukromatin er dekondenseret indtil m-fasen og bliver da kondenseret. Det er først i m-dfaen vi kan genkende og farve kromosomeerne.

"Den genetiske informationsstrøm"

- Redegøre for nukleosid og nukleotid,

NOMENCLATURE The names can be confusing, but the abbreviations are clear.

BASE	NUCLEOSIDE	ABBR.
adenine	adenosine	A
guanine	guanosine	G
cytosine	cytidine	C
uracil	uridine	U
thymine	thymidine	T

Nucleotides are abbreviated by three capital letters. Some examples follow:

AMP = adenosine monophosphate
 dAMP = deoxyadenosine monophosphate
 UDP = uridine diphosphate
 ATP = adenosine triphosphate

BASE + SUGAR = NUCLEOSIDE

BASE + SUGAR + PHOSPHATE = NUCLEOTIDE

Puriner: Adenine & Guanine (består af en fem- & sekskant)

Purimidiner: Uracil, Cytosine & Thymine (består kun af en sekskant)

- Beskriv de kræfter (Watson-Crick baseparring og "base stacking"), som holder en DNA dobbelthelix sammen.

Se uge 1

- Redegøre for polariteten og antiparallel opbygning af nukleinsyrer;

DNA polariteten henfører til at den har en streng der går fra 5'-3' og fra 3'-5'. Dette medfører at DNA strengene danner baseparinger modsat og danner en antiparallel struktur.

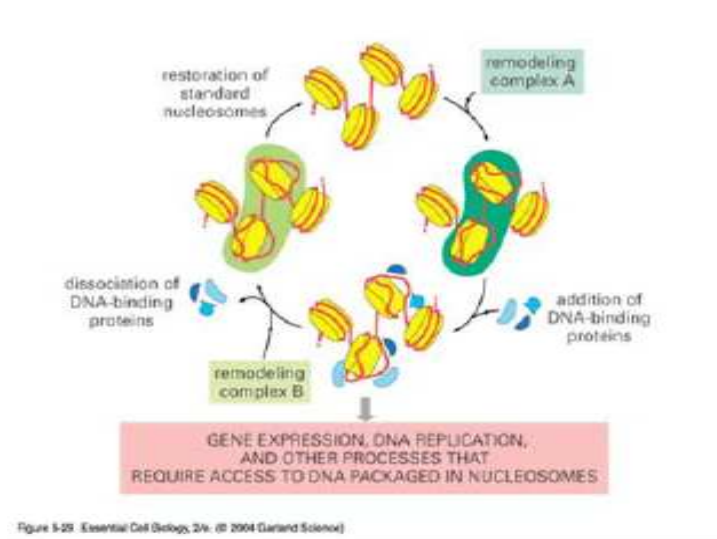
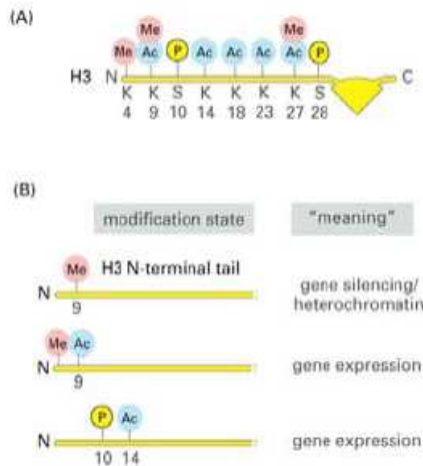
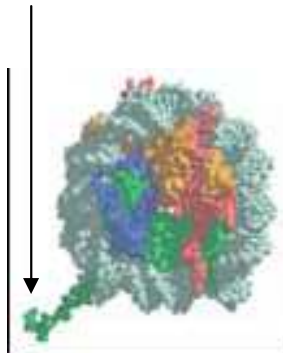
- Beskriv interaktionen af DNA med histoneproteiner, og hvordan regulering af DNA-pakning (acetylering af histoner) påvirker genekspression.

DNA interagerer med histonproteiner og danner et nucleosom. Et histon består af 8 istonproteiner, 2xH2A, 2xH2B, 2xH3 og 2xH4. DNA'et vikler sig rundt om histonet 1,65 gange og danner kromatin fibre. Hver histonprotein består af 2 aminosyrer, lysine og arginine, og hver histon complex har en N-terminus hale som stikker ud fra kernen.

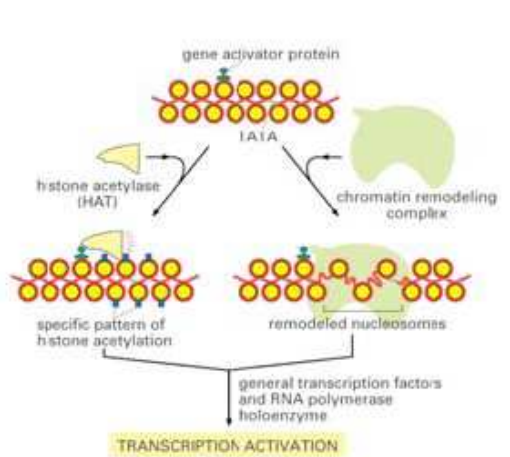
Hver nucleosom kan blive reguleret og remodelleret ved at der bliver kovalent bundet et molecule(r) og dermed gøre at DNA'et giver slip på histonet så der bliver tilladt replikation, rekombination osv. Disse frigivelser bliver kaldt remodeling complexes.

Moleculer der bliver kovalent bundet til hale.

Histon-hale.

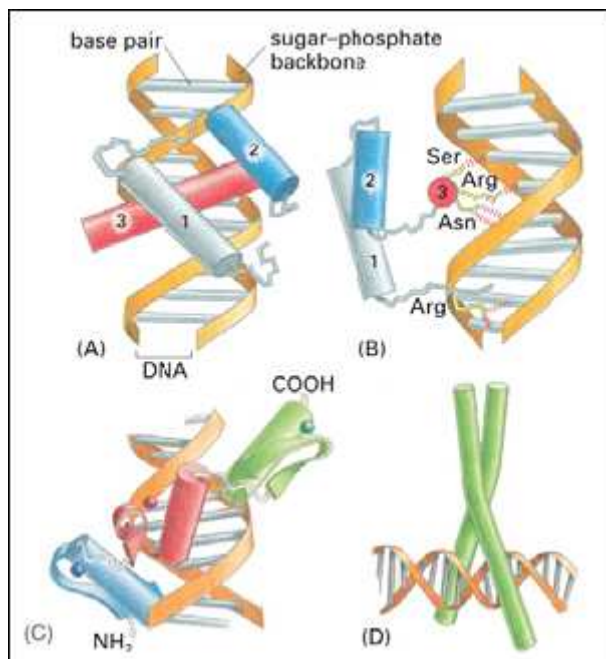


En anden måde hvorpå nucleosomerne er involveret i en transcriptions aktivation er ved histon acetylase. Denne bliver tilføjet et aktivator protein, og funktionen er nu ens, som ved remodeling complex. Når acetylasen hopper af igen, og gør DNA transkriptionen mindre tilgængelig er en deacetylase (hvor en acetyl gruppe bliver fjernet fra halen).



- Gøre rede for, hvordan transskriptionsfaktorerers interaktion med DNA kan regulere transskriptionen og beskrive de vigtigste principper for DNA-protein interaktion og angive, hvilken betydning DNA major groove har.

I et DNA ved vi at der er en promoter region upstream fra initiator sitet. Nogle gange skal der ikke altid udføres en transkription, og DNA'et har derfor det der hedder en DNA regulator sekvens, som kan tænde eller slukke for genet, de kontrollerer altså genet. For at dette kan lade sig gøre, skal der bindes nogle proteiner til, som sørger for dette. Der er tre genregulatoriske proteiner: Homeodomæner, leucin-zipper og en zinc finger. Disse kobler sig ind i major groove på DNA'et og interagerer ved hydrogen og ionbindinger.



A+B = Homeodomæner

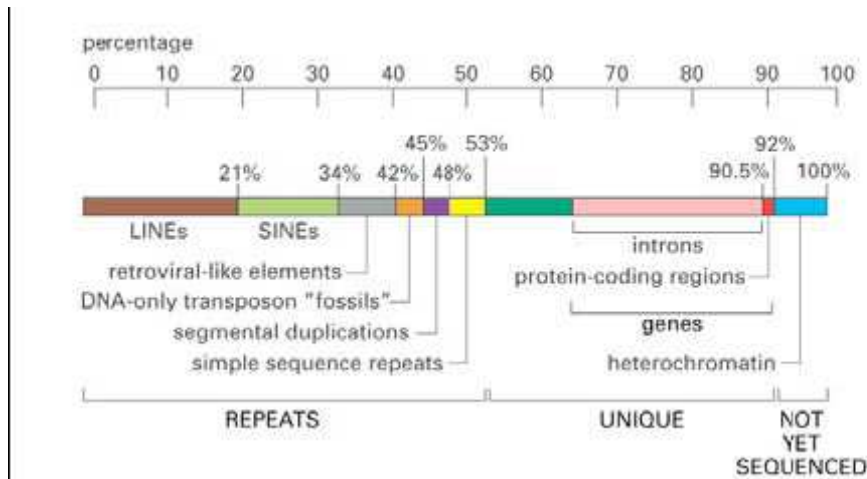
C = Zinc-finger

D = Leucin-zipper

- Beskrive helix-turn-helix motiver og zink-fingre, som motiver til protein-DNA interaktion, og definere leucin-zippers, beskrive, hvorledes de er involveret i protein-protein interaktion, og hvordan de påvirker interaktionen med DNA

Se ovenfor.

- Beskrive opbygningen af det humane genom, herunder status for kendskabet til strukturelle og funktionelle dele bl.a. efter graden af repetition



Det humane genom er på ca. 3.200.000.000 nukleotider.
 Det indeholder gener for ca. 30.000 proteiner.
 Det indeholder desuden gener for strukturelle RNA (ribosomale RNA, tRNA og regulatoriske RNA).
 Kun ca. 1,5% af det humane genom er kodende regioner!!!
 Forskellige slags repeterede sekvenser udgør ca. 45%

- Beskrive den forskellige funktion af genomets elementer

Se ovenfor

- Definere et gen

Et gen er en biologisk enhed for information om en given arvelig egenskab hos en levende organisme. Gener er opbygget af DNA, og hvert gen koder for et protein eller et RNA molekyle. Det vil sige, at et gen indeholder opskriften for hvordan det pågældende protein eller RNA-molekyle skal se ud.

- Beskrive anvendelsen af specifikke DNA sekvenser som markører og metoder dertil

????????????????????????????

- Beskrive organiseringen af mitokondrielt DNA og angive, i hvilke organeller/organismer DNA er lineært eller cirkulært

DNA findes kun i nucleus og i mitochondrierne. I nucleus er der $3,2 \cdot 10^9$ bp og 30,000 gener og har en linær struktur. I mitochondrierne er der 16,569 bp og kun 37 gener, og har en cirkulær struktur.

Læringsmål for 4. uge (uge 48)

"Fra celle til individ"

Som i uge 1-3 og herudover;

- Nævne, at seksuel reproduktion omfatter skiftende diploid og haploid tilstand og at meiosen involverer to celledelinger og at resultatet er 4 haploide gameter

Se embryologi noter.

- Redegøre for begivenheder i 3.-8. fosteruge: ectodermens derivater, neurulationen, mesodermens derivater, paraxial/intermediær/lateralplade mesoderm, endodermens derivater, de embryonale foldninger.

Se embryologi noter.

- Angive det intrauterine (livmoderen) miljøets betydning for fosterets vækst og trivsel

Da det er i livmoderen barnet dannes og væksten foregår, er det ultra essentielt at miljøet her er stabiliseret, og at det ikke får en for stærk påvirkning af moderen, ved indtagelse af føde mm. Disse påvirkninger kan skabe teratogene fostre, eller misfostre. Alt afhængig hvilken gestationsuge fosteret er i, jo større risiko er der for at barnet kan blive skadet. Påvirkninger fra moderen kan være hypertermi (forhøjet kropstemp.) giver ansigtsmisdannelser og retardering. Skoldkopper kan også give misdannelser. Forskellige farmaka har også givet misdannelser, f.eks. thlidomid som blev givet som sovetablet gav mangel på ekstremiteter på børnene. Stråling kan også give fosterskader og mutationer, f.eks. under Tjernoby, de gav mange forskellige anormaliteter. Ellers kan mange maternelle sygdomme have en risiko for udsættelse af fosterets tilstand. Fedme kan give neuralrørsdefekt. Alkohol kan være yderst skadeligt for barnet, selv små mængder af alkohol kan give misdannelser. Anormaliteterne er vækshæmning, retardering (da CNS er yderst udsat), og ansigtsmisdannelser. Cigaretrykning er ikke direkte teratogent, men kan give vækstproblemer for barnet. Hormoner kan gå ind og forstyrre genitalierne, og skabe misdannelser her. Sidst er der alderen, jo ældre man bliver, jo større risiko er der for at få et misdannet barn, hyppigst ses der børn med down syndrom.

- Angive måder fosteret kan påvirkes, fx bestråling, kemiske stoffer, protein og vitaminmangel mv.

Se ovenfor.

"Den genetiske informationsstrøm"

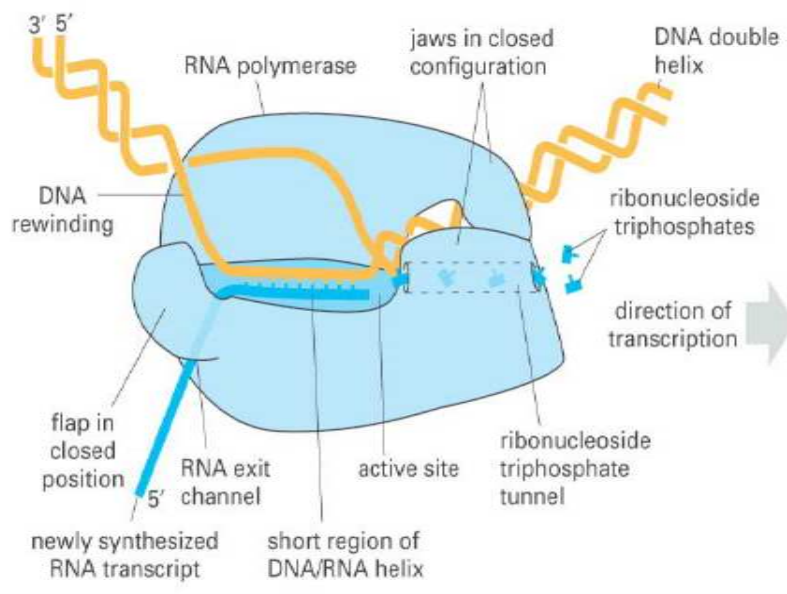
Som i uge 3 og herudover

- Beskrive funktionen af RNA polymerase under transskription.

Lige først om RNA struktur. Primær struktur = basesekvensen; sekundær struktur = 2 dimensionel struktur, viser baseparringerne og loops; tertiær struktur = det 3 dimensionelle RNA molecule.

RNA syntese er fra DNA til RNA, som også er transskription.

Måden som RNA polymerasen fungerer på er vist nedenfor, strengen syntetiseres fra 5'-3' som i DNA, og DNA'et folder sig op i sin dobbelt-helix struktur efterfølgende.



Procaryot transkription

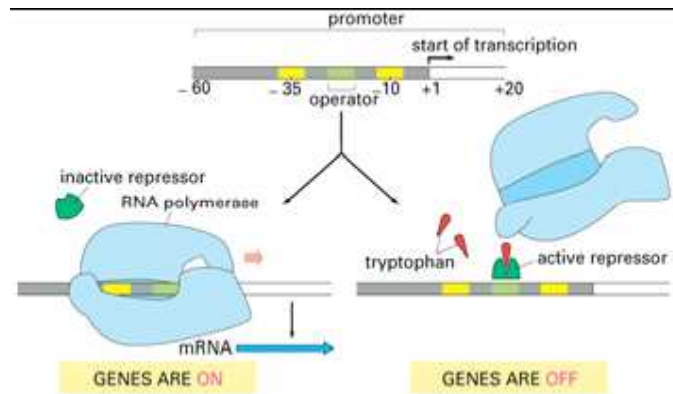
Ved procaryot transkription kan der transkriberes multiple gener.

Operon = Et sæt gener som bliver transkriberet til et mRNA molecule.

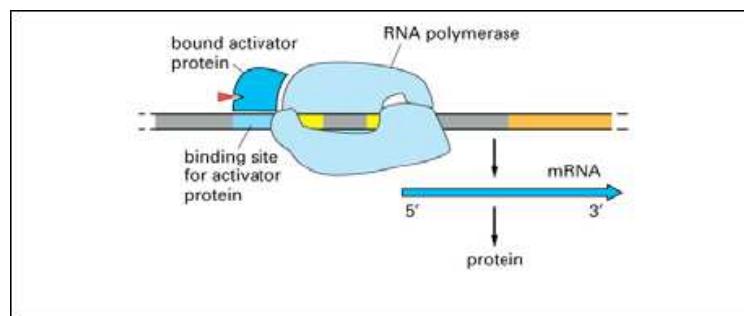
Operator = bindingssted for et regulator protein, repressor eller aktivator.

Promoter = upstream region hvor polymerasen binder sig.

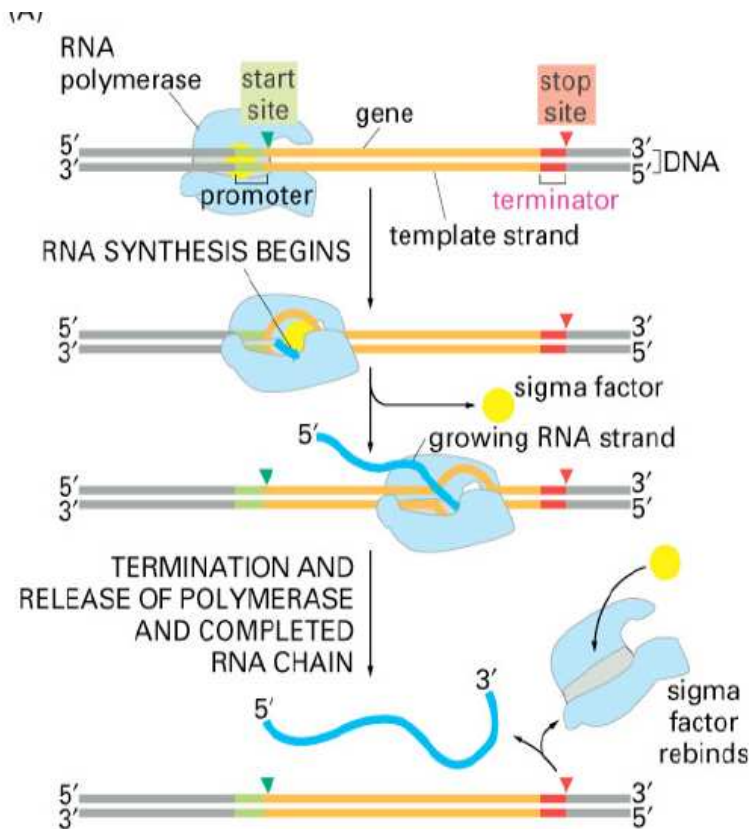
Repressor = Reguleringsprotein som fjerner RNA polymerasen fra DNA'et. Dog skal denne først aktiveres af tryptophan, hvis det er dette der skal transkriberes. Repressoren binder til operator regionen.



Tryptophan-operon vil kun blive transkriberet hvis cellen *ikke* er rig på tryptophan. Hvis cellen er rig på tryptophan, vil repressoren "slukke" for generne, polymerasen vil hoppe af, og der vil ikke blive transkriberes. Repressoren er et allosterisk protein. Undtagelse: Repressor proteinet vil hele tiden blive transkriberet i små mængder, dette kaldes en konstitutiv gen expression.



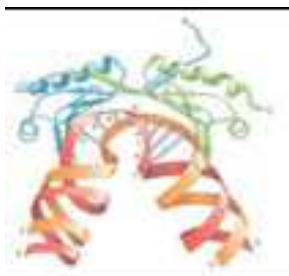
En aktivator gør som sagt det ordet siger, nemlig aktiverer polymerasen. For at aktivatoren, som er et CAP protein, skal dette have bundet cyklisk AMP til sig, før det kan binde til DNA og derefter aktivere polymerasen.



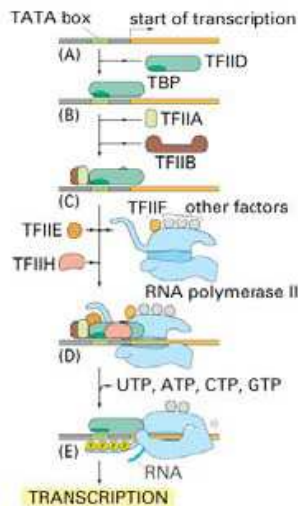
Som sagt før binder polymerasen ved promoter regionen. For at hjælpe polymerasen med dette er der et protein kaldet sigma factoren som binder RNA polymerasen til DNA'et. Efter de får kontakt bliver sigma factoren løsrevet, og polymerasen fortsætter. Når polymerasen når terminator regionen, hopper den af DNA'et og genbinder med Sigma factoren.

Eukaryot transkription.

Eukaryot transkription er mere kompleks en prokaryot, og kan kun transkribere et gen. Der er 4 forskelle fra prokaryoter som er vigtig ved Eu trans. 1) Der findes 3 slags polymeraser 2) eu har brug for general transcription factors for at kunne initiere transkription 3) repressorer og aktivatorer kan have indflydelse på initiation flere hundrede nucleotider fra sitet 4) DNA skal være pakket i nucleosomer og mere kompakt kromatin.



DNA'et indeholder TATA boxen. Et protein TFIID indeholder TBP som er en subunit hertil og binder til denne boks.



For at starte trans. skal der bindes en GTF (General trans. factor) som fanger TATA boxen. Dette protein tiltrækker andre GTF som er nødvendige for at kunne initiere transkriptionen. Når de forskellige GTF er samlet sammen med RNA Polymerase II, vil TFIIH aktiveres af et ATP molecule og begynde at unwinde DNA'et så polymerasen kan starte.

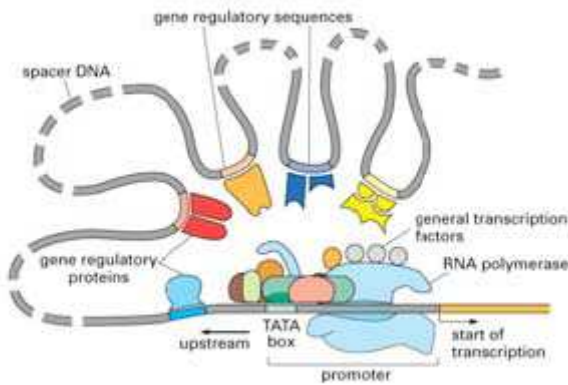


Figure 9-15 Essential Cell Biology, 2/e. © 2004 Garland Science

Gen regulatoriske proteiner sidder upstream og bestemmer om transkriptionen skal hæmmes eller aktiveres.

Et gen regulatorisk protein kan desuden sgtens udtrykke forskellige gener, og ikke kun et enkelt.

- Angive de tre RNA polymeraser og deres forskellige funktioner

RNA polymerase I = syntese af rRNA

RNA polymerase II = syntese af mRNA og mindre RNA som splicosomet

RNA polymerase III = syntese af tRNA

- Beskrive virkningen af specifikke inhibitorer på transkriptionsprocesserne

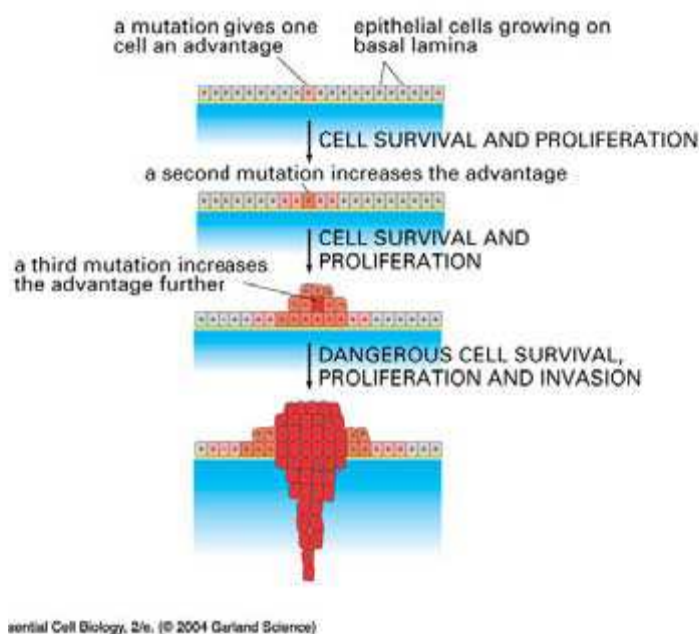
Antibiotika er en inhibitor for transkriptionsprocesserne. F.eks. inhibere rifamycin og rifampicin initiering af transkriptionen, hvor actinomycin D binder til DNA helixen og forhindrer effektiv transkription

- Redegøre for transkriptionsprocessens konsekutive (sammenhængende) komponenter

Se tidligere

- Beskrive overordnede sammenhænge mellem genmutationer og cancer

Når et gen bliver muteret kan det uheldigvis skabe kræft.



Hvis en muteret celle får lov til at overleve et sted, proliferere den og sprede sig til nærliggende celler. Hvis det går rigtig galt spreder den sig så meget, at den kan invadere et sted (tumor), eller sprede sig i blodbanen og skabe kræft et andet sted.

Effekt af flere mutationer

- Fejlagtig eller manglende kommunikation med andre celler (signaling pathways)
- Nedsat evne til apoptose (programmeret celledød)
- Nedsat begrænsning på maksimalt antal celledelinger
- Øget mutationshyppighed
- Nedsat fysisk begrænsning fra omkringliggende væv
- Overlever i uvante omgivelser (metastaser)

Kræft deles op i tre grupper:

- Benign – kræft som er i et hvile stadie, og som ikke prolifererer. Denne slags er godartet.
- Malign – kræft som er prolifererende og har invaderet og skabt en tumor.
- Metastase – hvis maligne tumorceller løsriver sig tumoren, og går i blodbanen og bærer cancer et andet sted i kroppen.

Fakta:

Mutationshyppighed = 10^{-6} - 10^{-7} / gen x deling

30,000 gener
 dvs
 1% risiko for en mutation i én deling
 10^{16} celledelinger / liv
 Når en tumor er ca. 0,7cm er den synlig på X-ray (10^8 celler)
 Når en tumor er ca. 1 cm er den direkte synlig (10^9 celler)
 En patient dør ved en tumor på ca. 10cm (10^{12} celler)

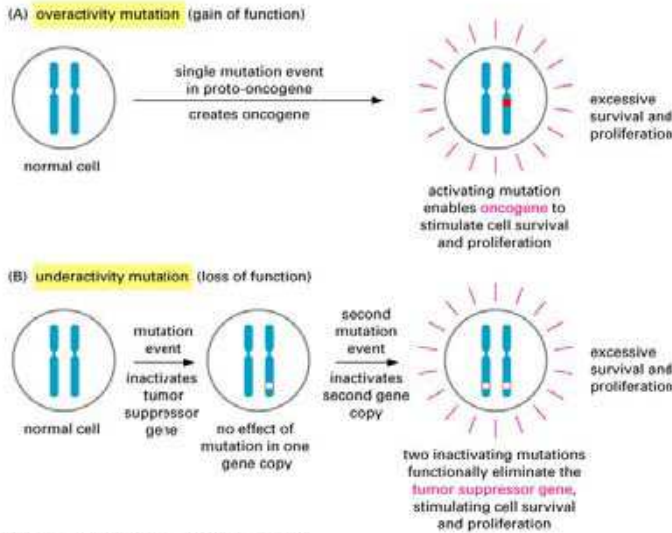
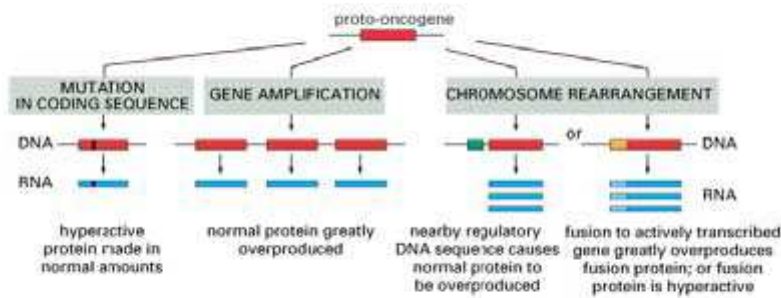
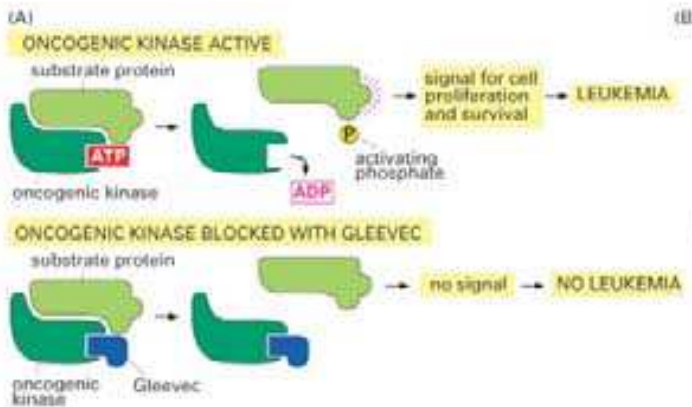


Figure 21-45 Essential Cell Biology, 2/e (© 2004 Garland Science)

(A) En normal celle (proto-oncogene) får en mutation i et enkelt gen (oncogene), og følgerne heraf kan se nedenfor.
 (B) Manglende gen ved deling skaber et tumor repressor gen, dog skal begge gener være inaktive før dette sker.



Nogle kræfttyper kan behandles med inhibitorer.



Den prolifererende del sker ved at substratet frigøres ved en kinase aktivitet, og substratet bærer et aktivt fosfat som kan aktivere et andet molecule og proliferere derfra. Hvis en inhibitor kaldet gleenvec tilsættes, kan ATP ikke kineseres og substratet er ikke aktivt længere og proliferere ikke.

Læringsmål for 5. uge (uge 49)

"Fra celle til individ"

- Definere og klassificere de forskellige typer af epitheler samt genkende dem i lysmikroskopet.

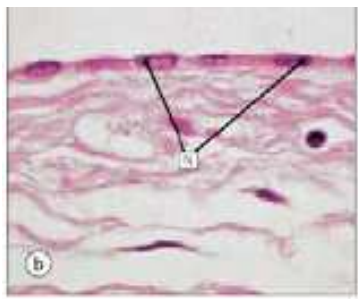
Epithelet er tætliggende celler som beklæder legemets indre & ydre overflade. Epithelet er avaskulært, men ernæres via det karholdige bindevæv som er adskilt af basal membranen.

Epithelet har som funktion at beskytte det ydre mod mekanisk beskadigelse, indtrængen af mikroorganismer og tab af vand (ved fordampning). I vores indre sørger det for absorption, sekretion og fungere desuden som en barriere.

Epithelet deles op i to typer, overfladeepithel og kirtel epithel. Overfladeepithel er derefter delt ud i enlaget epithel og flerlaget epithel.

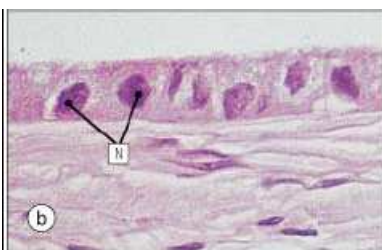
Enlaget epithel.

Enlaget pladeepithel



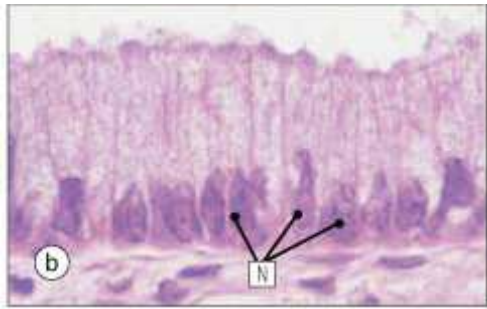
Enlaget pladeepithel har en afladnet oval kerne som er placeret i midten. Forekommer i Endothel (legemshuler) og i mesothel (hjerte, blodkar, lymfekar), og i nyrerne (Bowmanske kapsler). Kan desuden have mikrovili eller kinocilier (fimrehår).

Enlaget Kubisk epithel



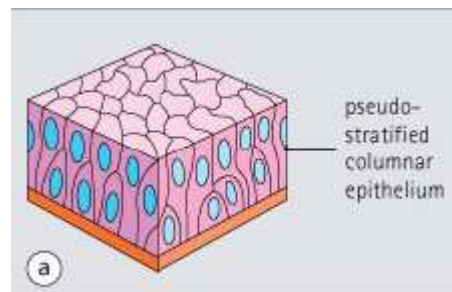
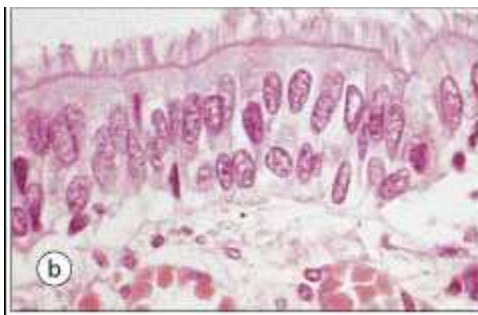
Enlaget kubisk epithel har en sfærisk (kugleformet) kerne som er placeret midt i cellen. Den forekommer i udførelsesgange i kirtle epithel og i skjoldbruskkirtlen, nyrerne og øjets linse.

Enlaget cylinderepithel



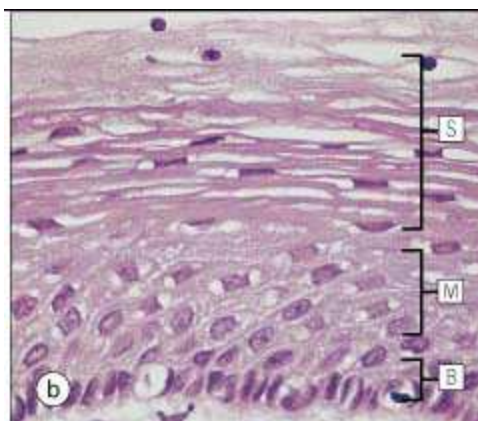
Enlaget cylinderepithel er en søjleformet celle, hvor kernen er oval og basal placeret (mod bunden). Den er oftest beklædt med cilier og forekommer i uterus, fordøjelseskanalen og som sekretorisk epithel i kirtler.

Pseudolagdelt cylinderepithel



Pseudolagdelt cylinderepithel kan se ud som om den er flerlaget, men er det ikke. Det er kernerne som er det i forhold til hinanden. De celler der når den frie overflade, er dem som har kernen placeret apikalt og i resten er cellen snævres ind basalt, og dem som ikke når, er selvfølgelig det modsatte. Kernen er derfor placeret i den bredeste del af cellen. Disse epithelceller forekommer i store udførelsesgange i kirtler og i luftvejene.

Flerlaget pladeepithel

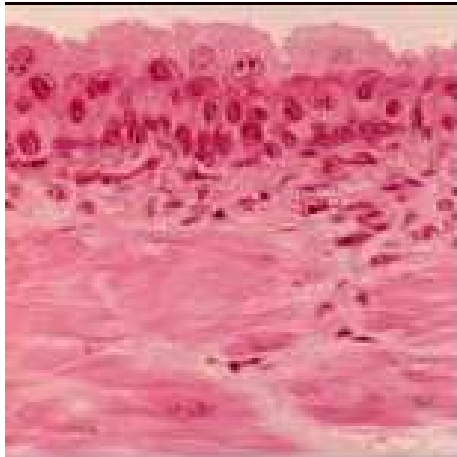


Antallet af cellelag i det flerlagede pladeepithel kan variere, men man ser under alle omstændigheder et cylinder- eller kubisk epithellag basal, derefter et polyhedralt epithellag og til sidst et pladeformet epithellag. Forekommer i epidermis og mundhulen. I epidermis bliver de yderste celler forhornet, eller keratiniseret, cytoplasmaet erstattes af keratin (hornstof), dvs. de er kerneløse. I mundhulen er cellerne ikke-keratiniseret og uforhornede.

Flerlaget kubisk epithel – forekommer sjældent, et 2-lags kubisk epithel kan dog findes i svedkirtlernes udførelsesgang.

Flerlaget cylindrisk epithel – forekommer ligeledes sjældent, men kan ses i udførelsesgangene i større kirtler.

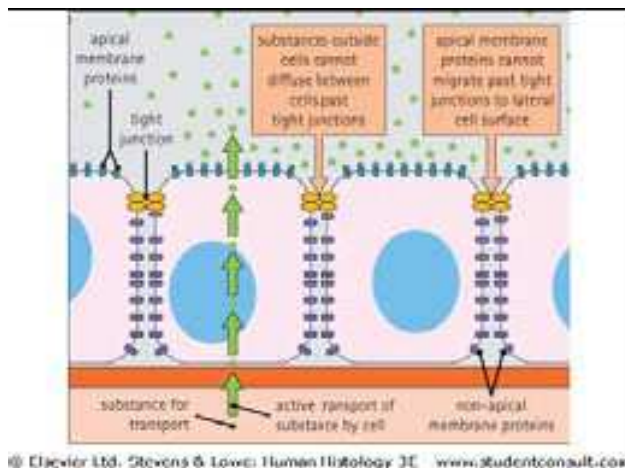
Overgangsepithel



Forekommer kun i de fraførende urinveje → urothel. Disse kan være urinleder og blæde. Dette epithellag kan tilpasse sig ændring i volumen. I kontraheret tilstand er det kubiske el. cylindriske → polyhedrale → et lag store celler (f.eks. tømte blære). I udsrakt tilstand er der kun 1 eller 2 lag kubiske celler → Dækkes af store, lavt kubiske eller pladeformede celler, paraplyceller. (f.eks. fyldt blære).

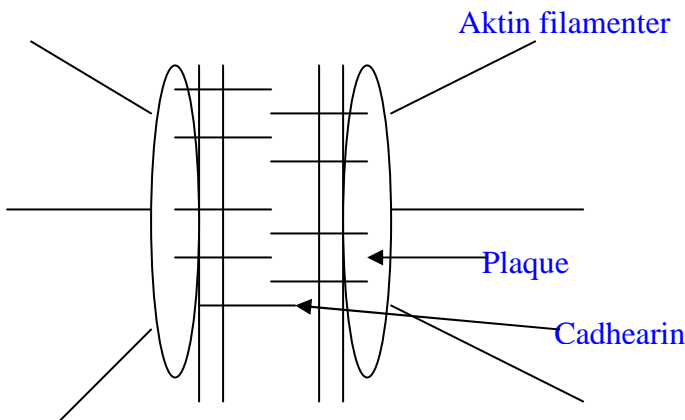
På cellens laterale overflade (sidevæggene) findes der forskellige slags celleforbindelser, disse er kaldet kontaktkomplekser eller juxtaluminale. Disse kontaktkomplekser kan fungere uafhængigt af hinanden. Der findes Flg.:

Zona occludens (tight junctions)



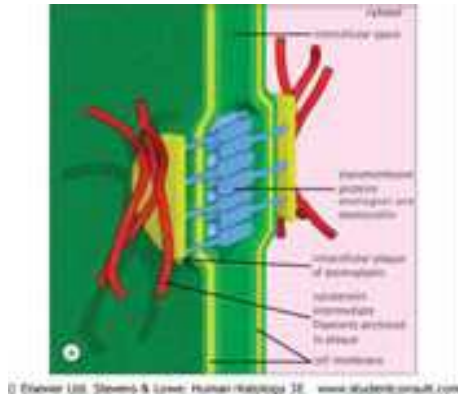
Disse cellekontakter er tæt ved den lumenale overflade, og lægger sig som et bælte omkring cellen (zonula) og sørger for at aflukke det intracellulære rum mod lumen.

Zonula adhaerens



Zonula adhaerens er placeret lige basalt for zonula occludens som et bælte. Cellerne er adskilt af et 20nm intercellulært rum, men holdes sammen af aktinfilamenter, transmembrane proteiner (Cadhearin) og plaques (vinculin).

Desmosom

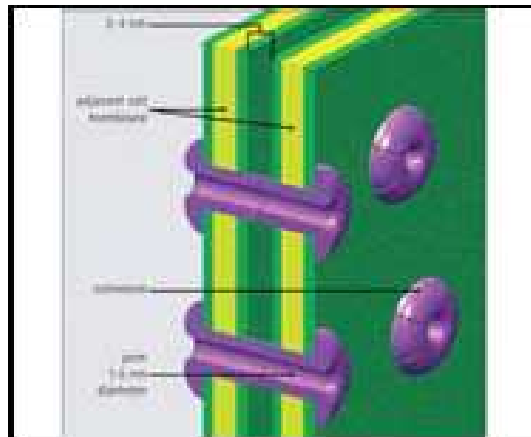


Desmosomer findes basalt i et kontaktkompleks og giver en mekanisk stabilitet. Desmosomer har en cirkulær struktur, og ikke bælteformet. De holdes sammen af intermediære filamenter (keratin), plaques, og kraftige cadheariner, eller glykoproteiner. Her er også et intercellulært mellemrum på 20nm. Disse ses primært i Epidermis.

Hemidesmosom – Er et halvt desmosom, og laver kontaktkompleks med basalmembranen.

Fokal adhæsion – I princippet som et hemidesmosom, dog laver den fokale adhæsion kontaktkomplekt med det ekstracellulære rum, ved fibronectin (i stedet for cadheariner) som binder sig til receptorer som sidder fast på plaque (vinculin og talin).

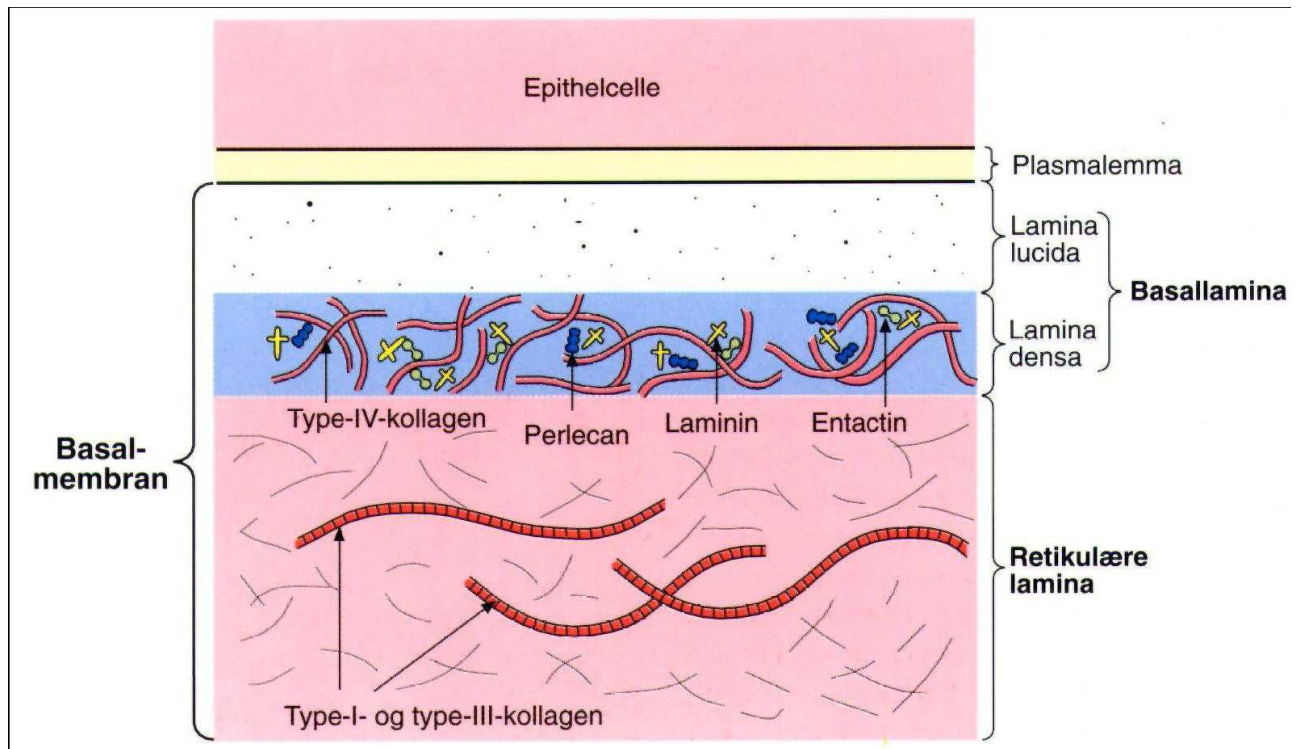
Nexus (gap junctions)



Nexus'er er Transmembrane proteiner (connexin) som danner en kanal imellem to naboceller, som herefter kan udveksle vandopløselige molekyler som Na og K. Det er den eneste kontakt som formidler elektrisk kontakt imellem cellerne.

Basalmembranen.

Basalmembranen er et ekstracellulært understøttende lag som ikke er en del af epithellaget. Basalmembranen er opdelt i to dele; basal lamina og retikulært lamina. Basal lamina er endvidere delt op i lamina lucida, som har en ringe elektrontæthed, og lamina densa, som er en fortætning af filamenter. Den reticulære lamina består af laminære fibre. Funktionen for basalmembranen er at den understøtter epitelet og nedbinder det til vævet og samtidig er et cellefilter samt et molekulært filter og har en rolle i helingsprocessen. Det har desuden også en indflydelse på celledifferentiering og organisering.



Cellens Frie Overflade

Mikrovilli eller børstesøm – Øger overfladen for epitelet. Ses på enlaget cylinderepithel, og består af aktinfilamenter. Plasmalemma har en overfladebeklædning af en veludviklet glykocalyx, og er dermed PAS-positiv.

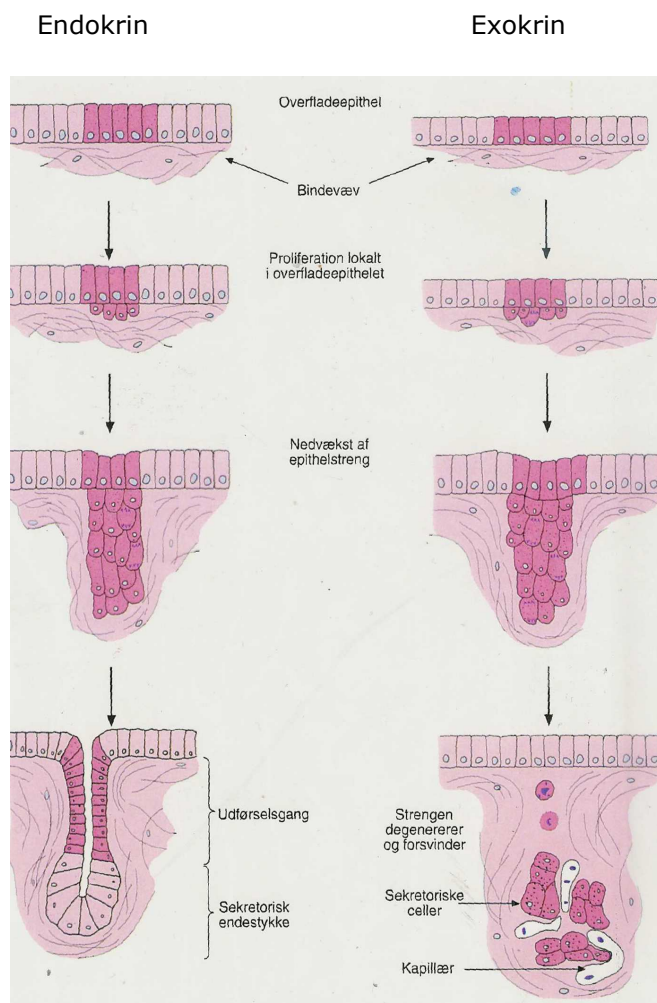
Stereocilier – Lange ubevægelige tynde tråde asamlet i duske og dannet af mikrovilli, uden centralt filamentkompleks. Findes primært i sædvejene og bitestiklens gang, øger overfladen.

Kinocilier – Bevægelige fimrehår som har funktion at fjerne slim i luftvejene, rygere har ikke disse hår, da de afsvides og må derfor hoste deres slim op. Opbygget af lange mikrotubuli som benævnes axonema. Axonema består af 2 enkelttubuli omgivet af en ring opbygget af 9 regelmæssigt arrangerede dobbelttubuli.

Kirtler.

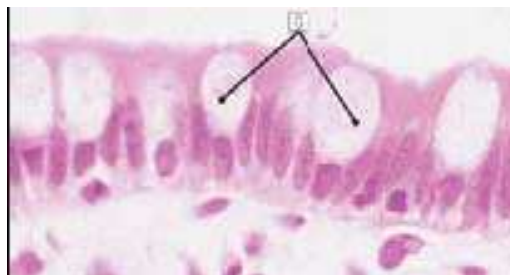
Kirtler er celler eller celledsamlinger som har til formål at secernere eller sekreere stoffer.

Kirtler deles op i endokrine-, exokrine-, parakrine,- og autokrine kirtler.

**Exokrine kirtler**

Exokrine kirtler opdeles yderligere i to grupper. Unicellulære og multicellulære.

Unicellulære → Bægercellen. En enkelt sekretorisk kirtel.



Bægercellen secerner mucin (slim) som er et glykoprotein og ses ved PAS-farvning. Merokrin sekretion. Tømmer sig fuldstændig på få minutter, hvorefter der oplagres noget nyt mucin i løbet af et par timer. Herefter er cellen klar til sekretion igen. (sekretions-cyklus) Går til grunde efter ca. 3-5 dage

Multicellulære kirtler - Intraepitheliale kirtler, Secernerene epithelflade, sekretoriske endestykker.

Intraepitheliale kirtler - Små ansamlinger af kirtelceller, som ligger indenfor overfladeepithelets tykkelse (littréske kirtler i urinrøret)

Secernerende epithelflade - Lag af ensartede sekretoriske celler (ventriklens overfladeepithel), er ikke vokset ned i det underliggende bindevæv.

Sekretoriske endestykker - Har endestykket liggende i bindevævet, og kontakten til overfladen sker ved en udførselsgang. Kirtlen inddeles på baggrund af forgreningsgraden af udførselsgangene. Simple kirtler (uforgrenede) og sammensatte (forgrenede). Disse inddeles yderligere op i tubulær, alveolær og acinær.

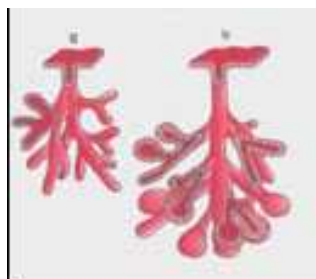
Tubulær - Den sekretoriske del er rørformet med ensartet lumen

Alveolær - Den sidste del udformet som en sæk, hvorved lumen udvides

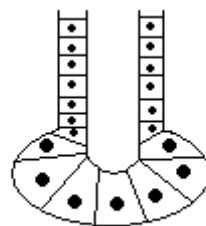
Acinær - Ydre form som en sæk, mens lumen er rørformet.



- a) Uforgrenet - tubulær
- b) Uforgrenet - snoet - tubulær
- c) Forgrenet - tubulær
- d) Uforgrenet - alveolær
- e) Forgrenet - alveolær
- f) Forgrenet - alveolær



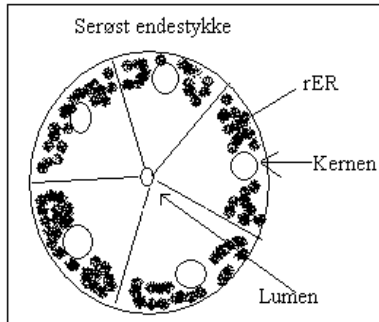
- g) Forgrenet - tubulær
- h) Forgrenet - tubuloacinøs og tubuloalveolær



Acinær

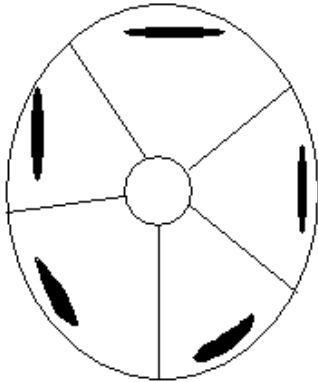
Sekretionsproduktets sammensætning.

Serøse endestykker



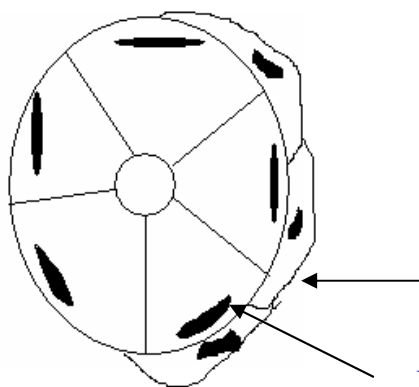
Sekretet er tyndtflydende og indeholder oftest enzymer. Cellerne er farvet basofilt basalt og eosinofilt apikalt, og kernen er afrundet og placeret basalt, og desuden ses lumen til at være snævert formet.

Mukøse endestykker



- sekretet er tyktflydende (Mucin) og har smørende eller beskyttende effekt
- kernen er afladet og lokaliseret basalt i cellen
- cytoplasmaet er lyst og "blæret"
- "stort" lumen

Blandede endestykker



- indeholder både serøse og mukøse celler Sero-mukøse
- mukøse celler "inderst" omgivet af halvmåne af serøse celler - von Ebnerske halvmåner
- de serøse cellers sekret når lumen via intercellulære sekretkapillærer

Serøst - Von ebnersk halvmåne

Mukøst

Endokrine kirtler (se første figur)

- Ingen udførselsgange (deraf lukkede kirtler)
- Rigelig vaskularisation
- Kirtlerne omgivet af et stort kapillærnet – kort diffusionsvej.
- Sekretet udskilles til blodbanen
- Hormon producerende kirtler
- Opdeling efter cellernes lejring
- Plader/streng
- Follikler (kun gl. thyroidea)
- Opdeling efter produktets kemiske sammensætning
- Steroid-producerende
- Veludviklet sER, Golgi-apparat og lipiddråber (cholesterol)
- Polypeptid-producerende
- Moderat rER, veludviklet Golgi-apparat og mange membranbegrænsede sekretvesikler

Parakrine kirtler – Afgiver sekretionsproduktet til omgivelserne, hvor det påvirker nabocellerne
→ signalmolekuler.

Autokrine kirtler – Sekretionsproduktet påvirker cellen selv.

Sekretionstyper – Konstitutiv sekretion og reguleret sekretion.

Sekretionsmekanismer:

Merokrin sekretion

- exocytose, hvor sekretet afgives uden tab af Cellesubstans

Apokrin sekretion

- en del af det apikale cytoplasma afsnøres sammen med sekretionsproduktet (vesikler)
- forekommer i svedkirtler og brystkirtler

Holokrin sekretion

- afgivelse af hele celler, der undergår totalt henfald
- forekommer kun i hudens talgkirtler

Aktiv transport

- ATP drevne pumper
- sekretion af HCl fra mavesækkens parietalceller

- Redegøre for polarisering, membrandomæner og celle-celle kontakter.

Se Ovenfor

- Beskrive opbygningen af basalmembranen og specialiseringer af den frie overflade samt eksokrine og endokrine kirtler samt angive eksempler på deres forekomst.

Se ovenfor

- Redegøre for merokrin, apokrin og holokrin sekretion.

Se ovenfor

"Den genetiske informationsstrøm"

Som i uge 4, herudover

- Angive, at de primære transskripter af tRNA, rRNA og mRNA bliver processeret og eksporteret.

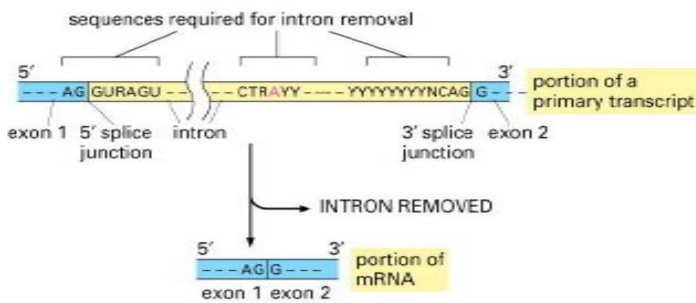
Se tidligere. Hvis eukaryot bliver al RNA transkriberet i nucleus og derefter eksporteret ud i cytosolet

mRNA (messenger) koder for proteiner; tRNA (transfer) læser nucleotiderne på mRNA og tilføjer aminosyrer; rRNA (ribosomal) sørger for at tRNA sidder på mRNA så det kan kodes.

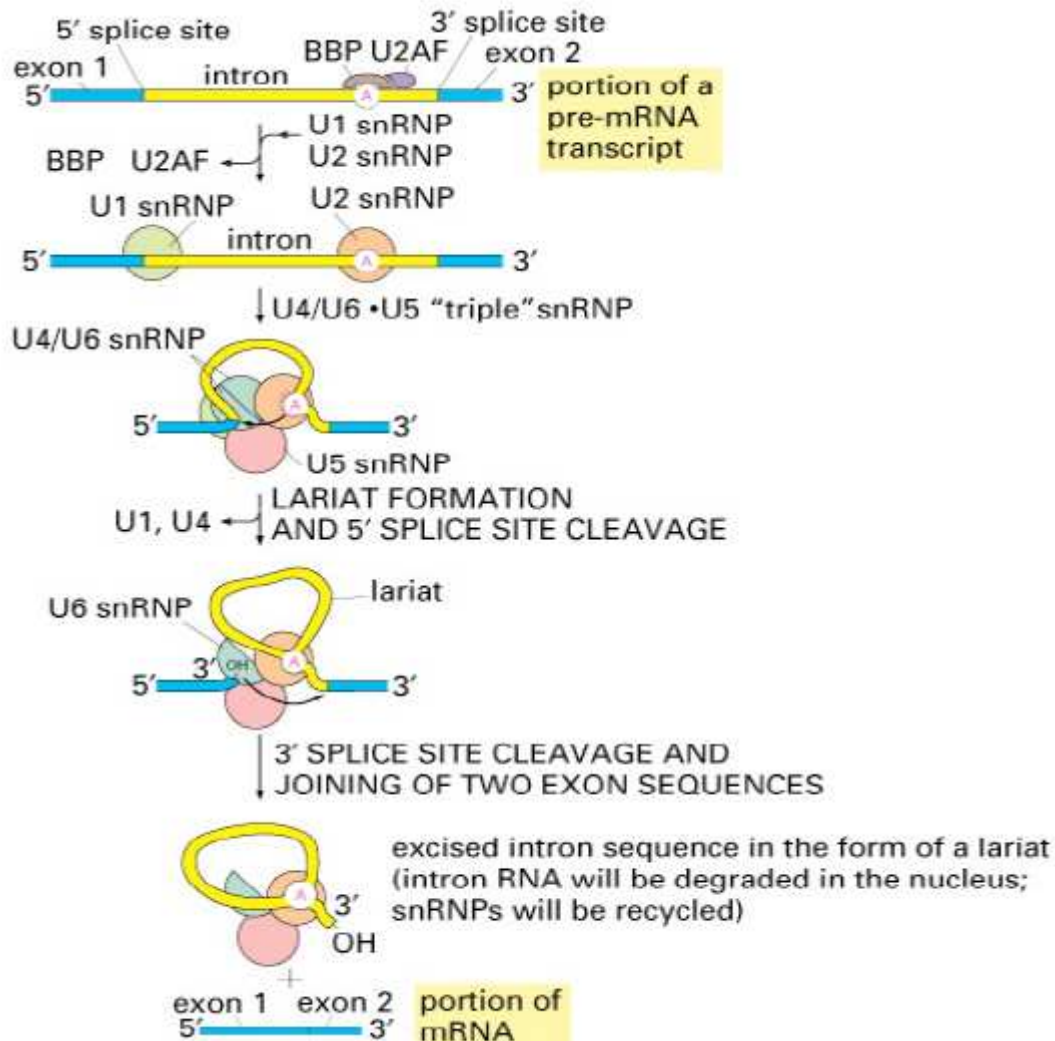
- Beskrive (kortfattet) følgende for mRNA: Splicing, 5'-capping og 3'-polyadenylering. Angive kodende og ikke-kodende sekvenser og redegøre for RNAs levetid

Når mRNA er blevet transkriberet ud fra DNA'et bliver det cappet i 5' enden. Denne cap består af en guanosin som har en kovalent bundet methyl til sig. I 3' enden får den en polyA hale. Denne hale består af adenine og er som regel et par hundrede nucleotider lang. Disse to ender er ment til at stabilisere mRNA i en eukaryot celle. Procaryoter har kun en trifosfat gruppe i sin 5' ende.

Et eucaryot DNA består af exons (kodende) og introns (ikke kodende) sekvenser. Når RNA polymerasen er i gang koder den for begge af disse. For ikke at få et halvt protein ud hver gang der bliver translateret, skal disse introns på mRNA'et fjernes. Dette sker ved splicing.



Ved splicing af et RNA molekule, vil der være tre sekvenser i et intron som er afgørende for selve splicingen. Startsekvensen, slutsekvensen og en bestemt nucleotid, adenine, vil være en vigtig del af splicingen. (se næste figur).



|| Biology 2/e (© 2004 Garland Science)

En splicing proces bliver katalyseret af et spliceosome (snRNP & proteiner.) For en lidt mere detaljeret udgave af en splicing er flg.

Til at starte med vil et bindings protein BBP og et hjælper protein U2AF binde sig til "A"et". Herefter bliver disse erstattet af et U2 snRNP (single nuclear ribonucleoprotein particle) og et U1 sætter sig i 5' enden. Disse snRNPs danner basepar med mRNA'et. Intron'et trækker sig sammen i et loop og danner en lariat formation. Nu kommer 3 ekstra snRNPs "triple snRNP" til, og disse kobler sig til U1. De tre er U4,U5,U6. Næste trin er så, at U1 & U4 bliver koblet af og der sker en

kløvning i 5' enden som nu har en fri OH gruppe. Denne OH gruppe vil gerne koble sig til 3' enden og de to exons bliver splicet sammen og der bliver frigivet et lariat.

Eksport af mRNA ud af kernen til cytosollet er bestemt ved forskellige proteiner, som markerer at det mRNA som skal ud, er fuldt udviklet og er capped og har fået en polyA hale koblet til.

Levetid på 30min til 10 timer.

- Redegøre for tRNAs konformation (form) og adapterfunktion (aminosyre tiltrækkelse)

tRNA er et såkaldt transfer RNA, som er det RNA molekule som aflæser koden på mRNA og syntetiserer et protein herfra.

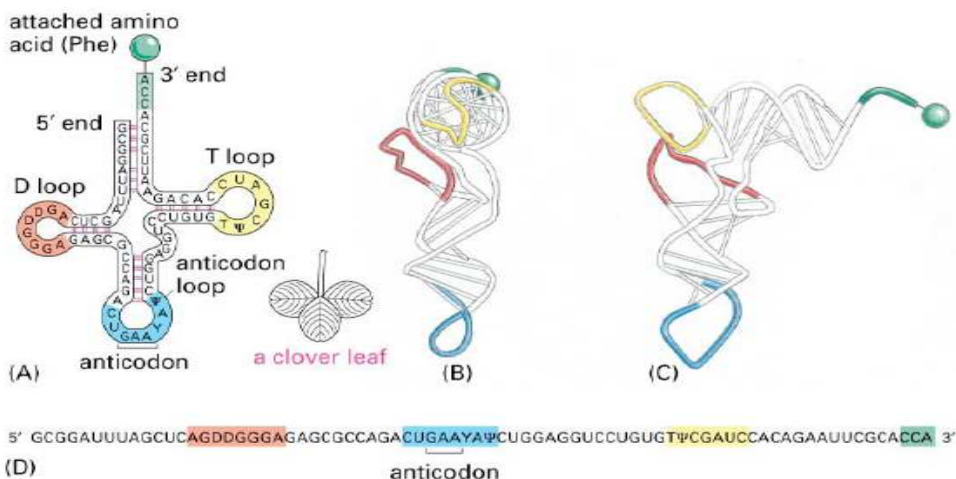


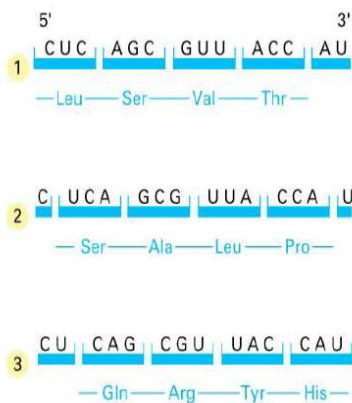
Figure 7-23 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

A) viser hvordan tRNA ser ud i 2D konformation. Det ligner et kløverblad og viser baseparringerne indbyrdes i tRNA molekulet, der er omkring 80 nukleotider i hvert tRNA. B&C viser den L formede 3D struktur som tRNA molekulet egentlig har. Det blå stykke er anti-codon som fortæller hvorpå mRNA molekulet der skal startes med at translateres.

- Redegøre for kodon-antikodon, læseramme "reading frame", aflæsningsretning for RNA, initiering og terminering

På et mRNA er det nucleotiderne som afgør hvilken aminosyrer der skal kodes for i et givent protein. 3 nucleotider udgør et kodon som fortæller hvilken aminosyrer der skal kodes for. Der findes dog forskellige kodon sekvenser som kan kode for samme aminosyrer f.eks. Ile → AUU,

AUC,AUA, hvor Met kun har AUG. Der findes desuden også stop kodons som initierer at proteinet er færdigt, disse sekvenser er UGA, UAG, UAA. Der findes i alt 64 kodons, da der kan være 4 forskellige nucleotider på en plads, og da der er tre pladser vil mulighederne være $4 \times 4 \times 4 = 64$. For at protein kan blive syntetiseret skal der et tRNA molekule til, som tilføjer aminosyrer ved at aflæse et kodon. Hver tRNA har et såkaldt anti-kodon som kenkender den komplementære sekvens på mRNA molekulet. Hvis et anti-kodon har en sekvens der hedder ACC, vil den koplementære sekvens på mRNA'et altså kodonet være UGG som er Trp. Læseretningen er 5'-3' på mRNA'et og kan aflæses på forkellige måder, som kan give forskellige aminosyrer. Se nedenfor.



Initieringskodon vil altid være AUG som er Met. Dette er dog ikke altid en del af det endelige protein og bliver afskåret vha. en protease.

Da vi ved at for nogle aminosyrer kan der være flere kodons der koder for samme, da taler vi om et tRNA som kan tillade den 3.plads i at variere. Dette kalder man en wobble position eller en mismatch position. For at vise det mere strukturelt er det som flg.

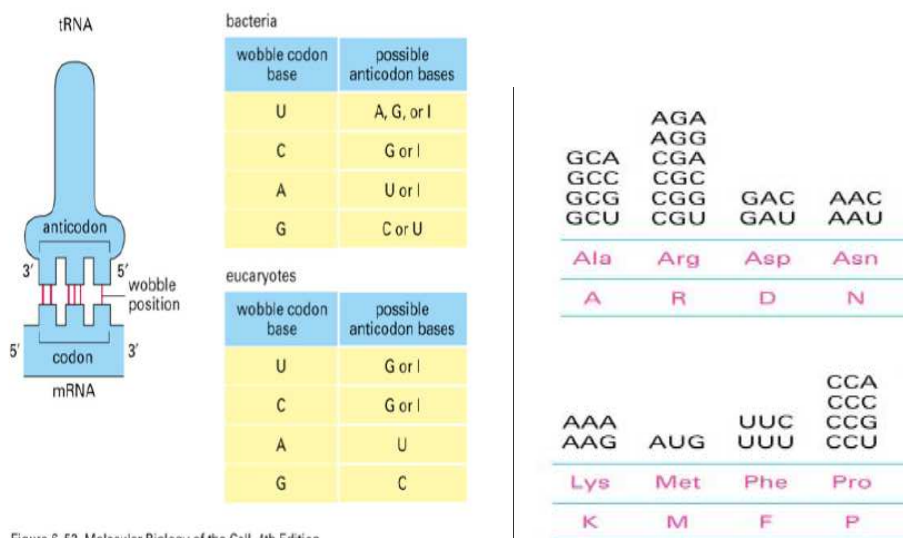
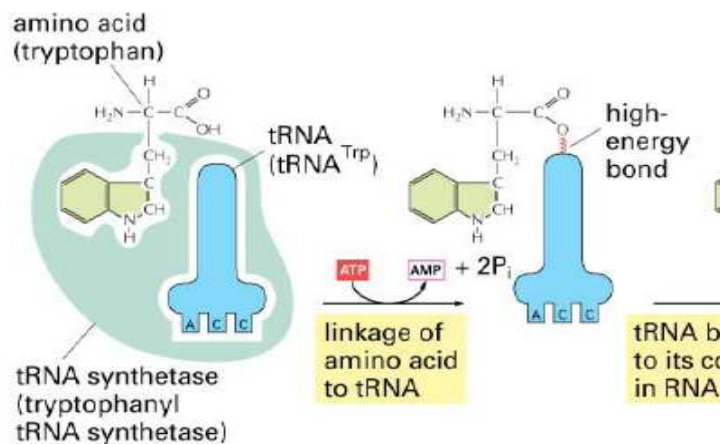


Figure 6-53. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Ved alanine ser vi at de to første positioner er G & C, hvor den tredje kan variere med ACG eller U. Det er dette som er en wobble position.

For at en aminosyre egentlig kan binde til et tRNA molekule skal der en aminoacyl tRNA syntetase til at koble dette til tRNA'et. Dvs. der er altså 20 forskellige aminoacyl tRNA syntetaser, en til hver aminosyre. Denne syntetase sørger så for at en bestemt aminosyre bliver kovalent bundet til tRNA molekulet vha. ATP i 3' enden på tRNA'et.



Her vises der desuden også at et H atom bliver afgivet fra syre gruppen for at kunne binde sig kovalent til tRNA, og proteinet syntetiseres hermed fra N-terminus til C-terminus.

- Beskrive, hvordan mutationer kan resultere i ukorrekte proteinstrukturer. Angive, at proteiner syntetiseres i retningen N mod C.

Se ovenfor

Læringsmål for 6. uge (uge 50)

"Fra celle til individ"

- Redegøre for inddeling i forskellige typer af bindevæv samt diagnosticere typerne lys- og elektronmikroskopisk
- Redegøre for grundbestanddelene i bindevæv og den tilknyttede funktion.

- Redegøre for opbygningen og funktionen af hhv. kollagene, retikulære og elastiske fibre og beskrive opbygningen og funktionen af fedtvæv.
- Beskrive og klassificere de forskellige typer af brusk samt genkende dem i lysmikroskopet.
- Redegøre for begreberne interstitiel og appositionel vækst.
- Beskrive opbygningen af knoglevæv med angivelse af de enkelte bestanddele og tilhørende funktion
- Redegøre for knoglevævs direkte og indirekte ossifikation samt hvilke typer af knogler, der udvikles ved de to ossifikationstyper

"Den genetiske informationsstrøm"

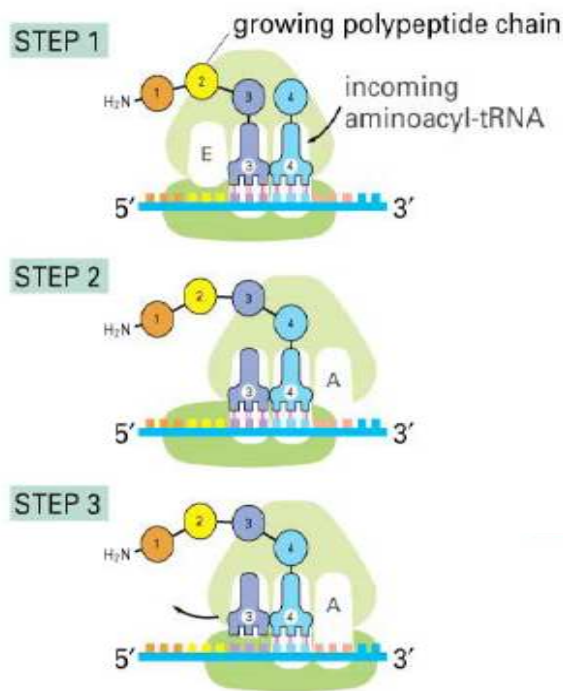
Som i uge 5, herudover

- Redegøre for translation, translokation (lokalisering af protein i cellen), posttranslationel processing og nedbrydning af protein, herunder ribosomets funktion, sites, opladning af tRNA, faser i translation

Et ribosom er sammensat af to subunits, altså t rRNA molekuler, en stor og en lille. I eukaryoter er den store sammensat af 49 proteiner og 3 RNA molekuler og den lille er 33 proteiner og 1 RNA molekule. I procaryoter er den store ca. sammensat af 34 proteiner og 2 RNA molekuler, og den lille har 21 proteiner og 1 RNA molekule.

Ribosomets virkemåde.

I et ribosom er der tre binding sites for et tRNA. E (exit), P (Peptidyl) og A (aminoacyl).



1. Et aminoacyl tRNA sætter sig på det ledige A-site og danner basepar med mRNA, hvis det ikke er det korrekte tRNA hopper det af, og prøver igen indtil det er det korrekte.
2. Den stor subunit af ribosomet rykker sig en plads i 3' retningen, og rykker samtidig aminosekvensen hen på det nyinkomne tRNA molekule, og efterlader det tidligere tRNA bart. Nu er der endnu en ledig plad i A-sitet.
3. Det gamle tRNA, som intet har tilkoblet, fjerner sig fra E- sitet, så et nyt ryk kan tillades. Den lille subunit er nu på plads igen.

Da hele aminosyresekvensen rykkes over på et nyt tRNA, siges denne reaktion at være en peptidyl transferase, med andre ord fungerer ribosomet altså som et enzym da det har en katalytisk evne, og bliver derfor også kaldt et ribozyme.

Et ribosom undergår tre faser ved en translation. Initiering, elongering og terminering.

Initiering: Som tidligere nævnt, er der et tRNA^{met} som finder AUG sekvensen på et mRNA og starter derfor processen, hvorved de to rRNA molekuler binder sig til mRNA'et.

Elongering: Elongering er som lige tidligere forklaret, hvordan proteinet bliver til vil addering af aminosyrer.

Terminering: Ved terminering sker der det, at der forekommer et stop codon undervejs, som gør at der tilføjes en såkaldt release factor som løsriver det syntetiserede protein, ved at et vandmolekule tilføjer sig carboxylenden, og danner herved et protein, som herefter bliver foldet af et chaperone protein til dets 3D struktur. tRNA og ribosomet bliver herefter løsrevet fra mRNA'et.

For at få det fulde perspektiv på proteinsyntesen, er der ikke kun et ribosom på et mRNA men mange flere. Dette er også kaldet et polyribosom eller polysome.

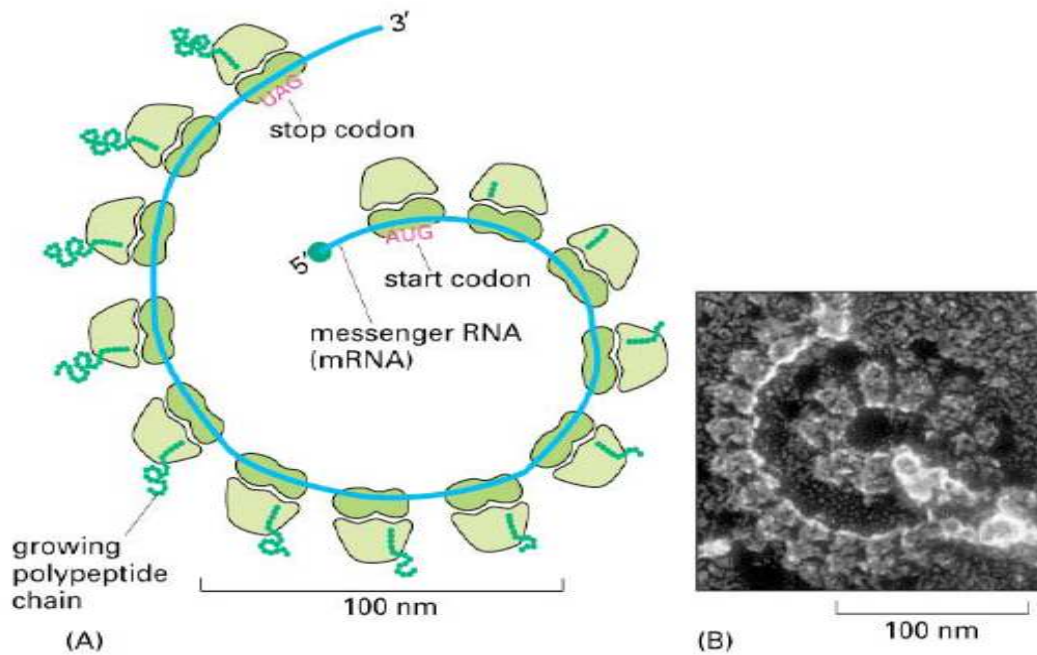


Figure 7-35 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

- Forklare translationel kontrol af genekspression

Que?

- Redegøre for, hvorledes ikke-kodende RNA kan regulere transkription og translation

What?

Læringsmål for uge 7 (uge 51)

"Fra celle til individ"

Som for 8. uge mht. knogle og bruskvæv

- Redegøre for og beskrive blodets celletyper og beskrive deres opbygning.
- Beskrive princippet i knoglemarvens opbygning og blodcellernes udviklingsstadier

"Den genetiske informationsstrøm"

Som i uge 6, herudover

- Beskrive, hvordan proteiner lokaliseres/translokeres til fra cytoplasmaet til organeller.

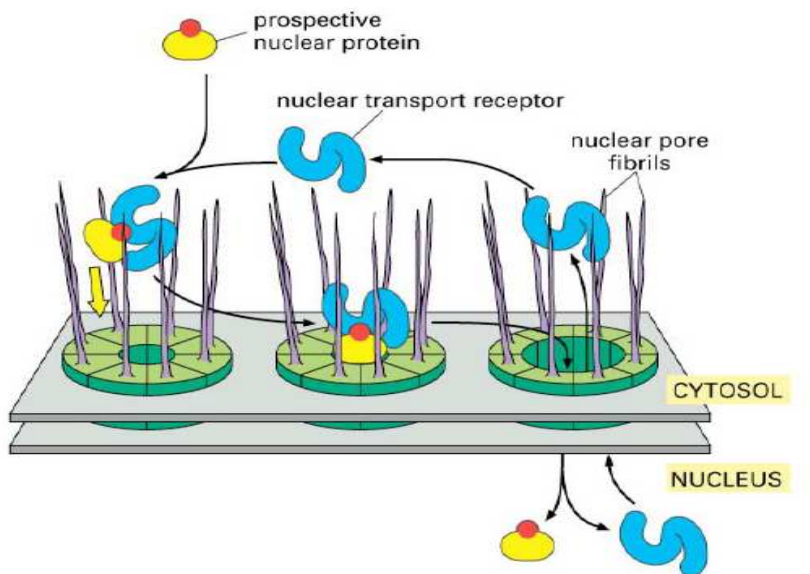
Proteiner bliver syntetiseret i cytosollet af enten frie ribosomer, eller af ER ribosomer. De proteiner der bliver syntetiseret i cytosollet, leveres direkte til kernen, peroxisomer og mitochondrier. Proteiner syntetiseret i ER leveres til Golgi, lysosomer, endosomer og kernemembranen.

Der er tre mekanismer til import af proteiner ind i organeller. Disse er bestemt af aminosyre sekvenser i proteinerne - et sådant sorterings signal er typisk 15-60 aminosyrer langt. Signalet fjernes ofte når proteinet er på sin plads i cellen. Et protein kan have flere sorteringssignaler (først til ER og så videre til andet organel).

- Transport ind i kernen via kerneporer
- Transport ind i ER, mitochondrier og peroxisomer via protein translokatorer.
- Transport via vesicler.

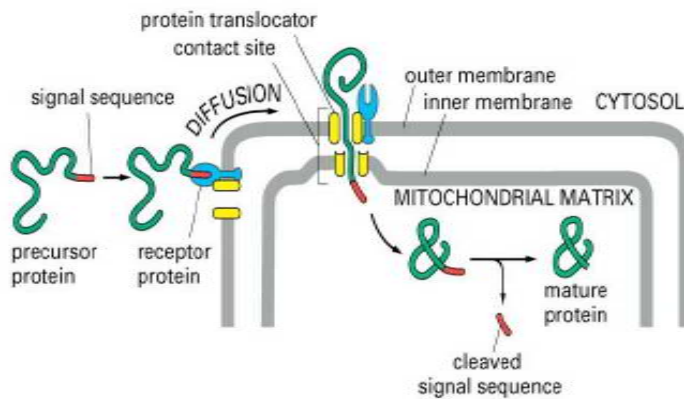
Transport ind i kernen via kerneporer.

Proteiner der importeres ind i kernen, er foldede i deres 3d struktur og sendes ind via en vandig pore. For at større makromolekuler kan trænge ind i kernen skal den have et rigtigt signal som bestemmer denne transport. Signalet er et "nuclear localization signal" som typisk indeholder en eller to korte sekvenser med positivt ladede aminosyrer, lysine og arginine. Når proteinet så skal transporteres ind i kernen, er der et receptor protein, som binder til "nuclear localization signal" og transportere proteinet aktivt ind i kernen vha. GTP hydrolyse. Efter transporten er fuldført, genbruges denne receptor, som efter at have været i kernen, trænger ud i cytosollet igen.



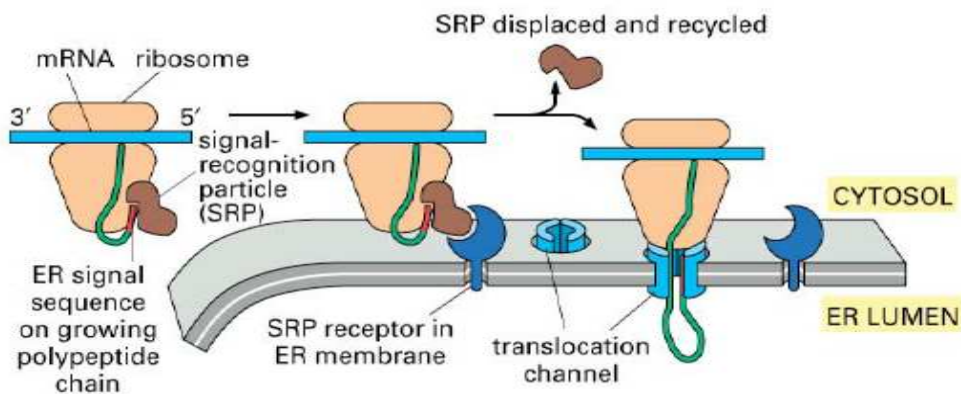
Transport ind i mitochondrier eller peroxisomer.

Et receptor protein som er lokaliseret på den ydre membran binder sig til signal sekvensen på det protein som skal ind i mitochondriet. Receptor proteinet videregiver nu dette protein til en protein translokator på den ydre membran, derefter når translokator proteinet står overfor et andet translokator protein på den indre membran, bliver proteinet nu transporteret ind i matrix af mitochondriet. For at proteinet kan komme ind, er der chaperone proteiner som binder sig, og trækker det ind, og sørger desuden for at det ikke ryger tilbage i cytosollet. Desuden sørger chaperone proteinet også for at folde proteinet. Efter proteinet er transporteret helt ind i matrix, vil en signal peptidase kløve signal sekvensen af og proteinet er herefter "brugbart".



Transport ind i ER.

I ER bliver der syntetiseret proteiner, som derefter bliver transporteret ind i ER lumen. Selve syntesen foregår ved, at den første del af proteinet som syntetiseres udfra ribosomet, har en signal sekvens som bliver genkendt af et SRP protein (Signal Recognition Particle), og sænker syntesen, og trækker herved ribosomet hen til en translokations kanal vha. en SRP receptor. Når det herefter når kanalen, vil SRP proteinet fra kobles og blive genbrugt, og ligeledes receptoren. Syntesen foregår fra N til C-terminus, og når proteinet herefter er færdig syntetiseret, vil en signal peptidase afskære proteinet og det vil derefter ligge i ER lumen, og et "plug" vil lukke for kanalen. Signal sekvensen består af hydrophobe aminosyrer.



Det er dog ikke alle proteiner som bliver frit opløst i ER lumen, flere bliver fastbundet i membranen, membranproteiner. For nogle membran proteiner vil start sekvensen, blive kløvet af og derefter forblive i ER membranen, som derefter bliver degraderet. Et protein der bliver syntetiseret kan også have en stop sekvens, som betyder at den denne hydrophobe sekvens gør at den fastsættes i membranen, selvom proteinet stadigvæk godt kan videresyntetiseres.

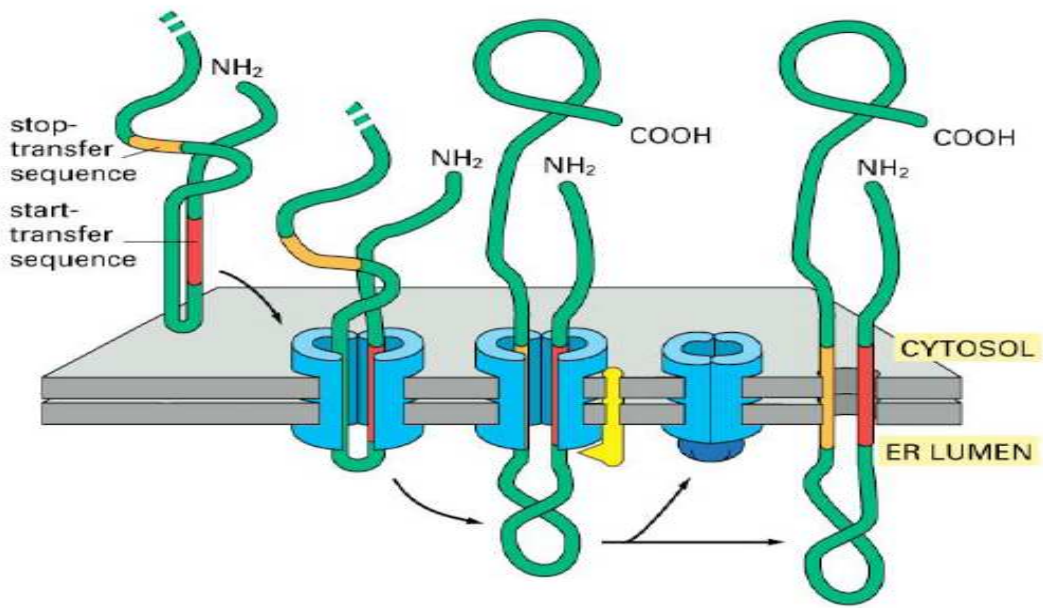


Figure 15-16 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

Transport via vesikler.

Transport via vesikler sker fra ER til golgi apparatet, som modtager vesiklerne i cis golgi. Proteinerne bliver modificeret i cisterna golgi og derefter transporteret til andre organeller (Endosome, lysosome) fra trans golgi.

Når vesiklerne dannes, skaber det en hinde af clathrin udenom sig, og afsnøres fra membranen vha. dynamin. Adaptin holder hinden fast til resten af vesiklen. Samtidig har vesiklen tilkoblet en v-snare, som er en slags receptor som genkender det der hedder en t-snare (target) på et givent organel. Når disse mødes fusionere vesiklen med organel membranen og løsriver herefter sit protein.

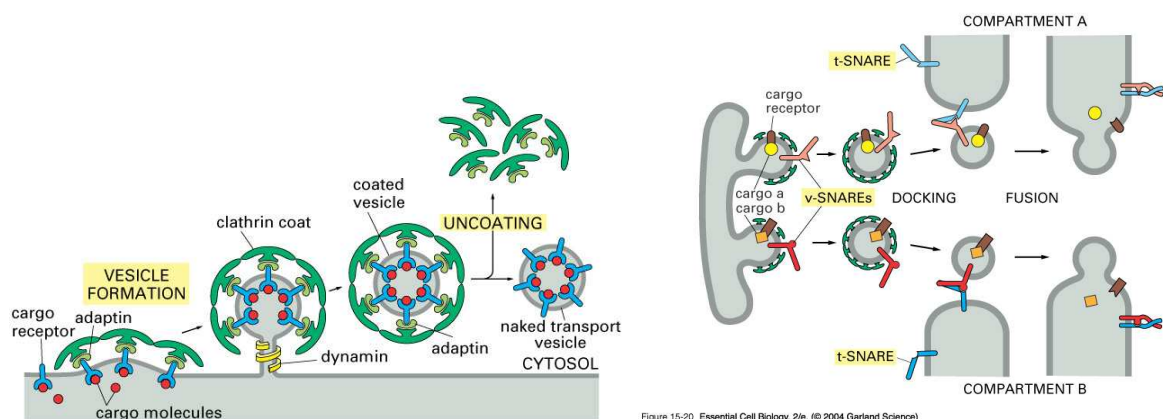


Figure 15-20 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

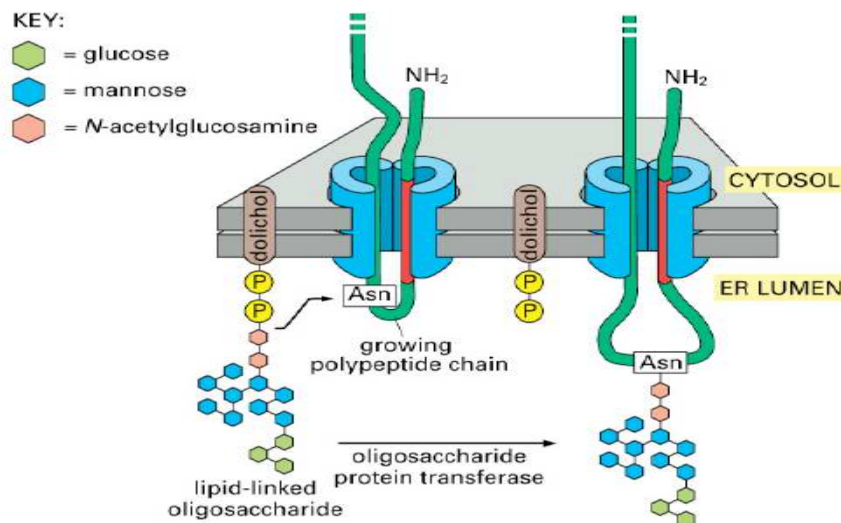
Under sekretion, eller exocytose, skelnes der imellem konstitutiv sekretion og en reguleret sekretion. Ved konstitutiv sekretion forstås, at hver gang et protein, eller lipid er syntetiseret vil det sekreseres fra golgi o så videre ud til plasma membranen, den er hermed ureguleret. Ved reguleret sekretion forstås ved, at proteinerne vil aggregere og kan først afsendes fra golgi når den får et signal, som kan komme ved at et hormon binder til en receptor på plasmamembranen. Når vesiklen sendes af sted vil alle proteiner secernereres til extracellulær matrix.

Forskellige muteringer, kan gøre at der bliver tilbageholdt proteiner i enten ER eller i golgi, og der derefter ikke sker en sekretion. Disse muteringer er ophav til forskellige sygdomme, f.eks. er cystisk fibrose en mutering, hvor proteiner og lipider ikke får lov til at forlade ER til golgi, og kan derfor ikke nå plasma membranen, hvor der er brug for det.

Under modificeringen vil proteinerne blive foldet korrekt, og der vil dannes disulfidbroer vha. cysteine.

Ydersiden af eucaryote celler er dækket af et glycokalyx lag.

Proteiner i ER bliver glycosylaseret, hvilket har den effekt at det kan blive tilbageholdt i ER, hjælpe med at blive foldet rigtigt og kan sørge for at det ikke bliver degraderet. Når et protein bliver syntetiseret i ER, vil der for hver Asn-X-serine eller Asn-X-threonine, hvor x er en aa, vild er blive bundet et oligosaccharid kovalent til proteinet.



- Beskrive, hvordan nedbrydningen af proteiner er reguleret ved ubiquitinering og proteasomet.

Nogle proteiner er kortvarige og nogle proteiner har et livsforløb (vævsproteiner). Med tiden skal disse proteiner nedbrydes, og dette sker ved at et andet protein, ubiquitin, markerer proteinet så det derefter bliver sendt til et proteasom, som herefter nedbryder det, ved

forskellige enzymreaktioner, som proteaser, der hydrolyzere peptidbindingerne i et protein. Nogle proteiner som og bliver ubiquitineret, er denaturerede og misfoldede proteiner. Hvis ikke disse proteiner bliver nedbrudt, vil de aggregere og kan gøre at de skader væv, andre celler eller trigge apoptose. Sygdomme ved disse aggregationer er huntington's, Alzheimer's eller Creutzfeldt- Jacob sygdomme.

Lysozymer har også en nedbrydende evne (Findes i lysosomet)

- Redegøre for, hvorledes forskellige celletyper udtrykker forskellige gener herunder hvorledes genekspression kan ændres fx af vækstfaktorer og ved ydre påvirkninger.

EH!

- Beskrive, hvorledes forandringer/defekter i ovennævnte processer kan medføre sygdom

Se ovenfor

- Beskrive, hvorledes dele af ovennævnte viden er opnået

X-ray krystallografi og elektronmikroskopi??

Læringsmål for 8. uge (uge 1, 2007)

"Fra celle til individ"

- Beskrive og klassificere de forskellige muskeltyper samt genkende dem lys- og elektronmikroskopisk og angive eksempler på deres forekomst.
- Beskrive de forskellige celletyper i nervevæv samt genkende dem lysmikroskopisk.
- Angive funktionen af nervevævs forskellige celletyper (kort)
- Beskrive den lysmikroskopiske opbygning af en perifer nerve.
- Beskrive et ganglions opbygning samt genkende det lysmikroskopisk.

"Den genetiske informationsstrøm"

- Beskrive, hvorledes dele af den viden der tidligere er præsenteret er opnået (fx kloning, PCR, array analyse, gelelectrophorese)

Bioteknologiske teknikker.

Cellekulturer (dyrkning).

Først og fremmest, for at kunne studere cellerne individuelt, skal cellerne separeres. Dette kan gøres via et electronic fluorescence-activated cell sorter. Når cellerne er separeret her kan de studeres in vitro (i reagens) eller in vivo (i et legeme).

Celle linie = udbredelse af celle på ubestemt tid

Rekombinant DNA teknologi = Teknikker hvorved man kan tage forskellige DNA segmenter og kombinere dem, f.eks. ved kloning.

Restriktionszymer. Restriktionszymer eller restriktion nucleaser, bliver brugt til at skabe fragmenter af DNA. De skærer DNA strengen over ved en bestemt nucleotid sekvens og deler dermed strengen og skaber et fragment. Man opdagede de i bakterier som brugte disse nucleaser til beskyttelse mod sit eget, så det skilte det indkomne DNA ad. Når man har delt disse fragmenter kan man se dem i et gel elektroforesis, som gør at man kan adskille de forskellige fragmenter ved at farve forskelligt. Da DNA'et er negativt ladet vil de gå mod plus polen i dette apparat, og de store fragmenter vil gå langsommere end de mindre. Man kan desuden analysere de forskellige nucleaser på et "kort" et såkaldt restriktionskort.

- definere begreberne DNA denaturering (melting), renaturering (re-annealing), og hybridisering