

## Mambagif als pijnstiller

De zwarte mamba (*Dendroaspis polylepis*, afbeelding 1) is de giftigste slang van Afrika. Met een snelle beet injecteert zij een gifcocktail die een mens binnen 20 minuten kan doden.

### afbeelding 1



Als je wordt gebeten door de zwarte mamba, moet je zo snel mogelijk een antiserum toegediend krijgen. Antiserum wordt verkregen uit dieren, vaak paarden, die geïmmuniseerd zijn door een injectie met het slangengif. Nadat je antiserum toegediend hebt gekregen, kan echter een allergische reactie ontstaan.

Een aantal processen van het afweersysteem zijn:

- 1 activatie van cytotoxische T-cellen
- 2 sensibilisatie van mestcellen
- 3 afgifte van mediators

2p 7 Welke van deze processen kan of welke kunnen betrokken zijn bij het ontstaan van een allergische reactie?

- A alleen 1
- B alleen 2
- C alleen 3
- D alleen 1 en 2
- E alleen 2 en 3
- F 1, 2 en 3

Onderzoekers van het Moleculair en Cellulair Farmacologisch Instituut in Valbonne (Frankrijk) vonden twee krachtige pijnstillende eiwitten in het gif van de mamba.

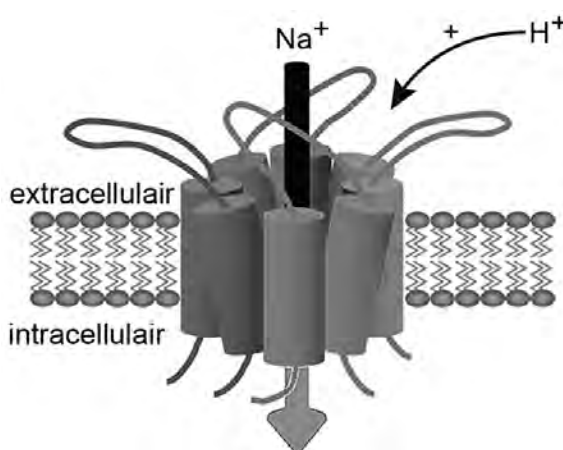
Pijn heeft een functie bij het beperken of vermijden van lichaamsschade en wordt veroorzaakt door stimulering van uiteinden van speciale sensorische neuronen. Deze pijnreceptoren kunnen reageren op thermische prikkels (hitte, kou), mechanische prikkels (aanraking, druk) en chemische prikkels. Wanneer pijnreceptoren worden gestimuleerd beschrijven mensen de pijn óf als een snelle, kortdurende scherpe pijn óf als een langdurige zeurende pijn. Scherpe pijn wordt ervaren bij stimulatie van  $A\delta$ -receptoren. Dit type pijn is niet voelbaar in de meeste diepliggende weefsels en organen. De zeurende pijn wordt ervaren bij stimulering van C-receptoren, bijvoorbeeld als gevolg van een ontsteking. Deze pijnreceptoren komen zowel in de huid als in de dieper liggende organen voor.

- 2p 8 Leg uit, aan de hand van een voorbeeld, waarom het functioneel is dat aan de lichaamsoppervlakte vooral  $A\delta$ -receptoren aanwezig zijn.

ASIC-kanalen (acid sensing ion channels, afbeelding 2) in het membraan van bepaalde neuronen zijn betrokken bij het genereren van pijnsignalen.

Beschadigde cellen scheiden protonen ( $H^+$ ) uit. Deze protonen kunnen pijn opwekken doordat ze ASIC-kanalen van pijnreceptoren openen.

afbeelding 2

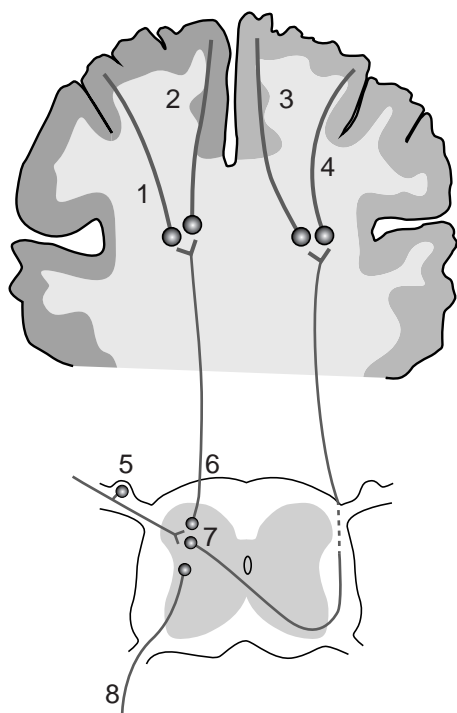


Als je door een slang in je hand gebeten wordt, doet dat pijn doordat in de pijnreceptoren impulsen ontstaan die via sensorische neuronen en schakelcellen naar de hersenen worden geleid.

- 2p 9 Hoe leidt zo'n slangenbeet op celniveau tot het ontstaan van een impuls?
- A Instroom van  $H^+$ -ionen leidt tot hyperpolarisatie van pijnreceptoren.
  - B Instroom van  $H^+$ -ionen leidt tot depolarisatie van pijnreceptoren.
  - C Instroom van  $Na^+$ -ionen leidt tot hyperpolarisatie van pijnreceptoren.
  - D Instroom van  $Na^+$ -ionen leidt tot depolarisatie van pijnreceptoren.

Een dwarsdoorsnede door de grote hersenen en een dwarsdoorsnede door het ruggenmerg zijn schematisch weergegeven in afbeelding 3. Een aantal neuronen is aangegeven met de nummers 1 tot en met 8.

afbeelding 3



Na een slangenbeet in de rechterhand worden impulsen naar de hersenen geleid.

- 2p 10 Welke baan volgen de impulsen na opwekking in een pijnreceptor in de hand tot aan de pijngewaarwording? Schrijf de drie nummers die deze baan aangeven (in afbeelding 3) in de juiste volgorde op.

Welk type pijn ervaren wordt, kan het best worden onderzocht bij mensen, maar dat stuit op bezwaren. Daarom vindt in eerste instantie dierexperimenteel onderzoek plaats, met een beperkt bruikbaar resultaat.

- 1p 11 Waardoor is het resultaat van dierexperimenteel onderzoek naar pijnbeleving beperkt bruikbaar?

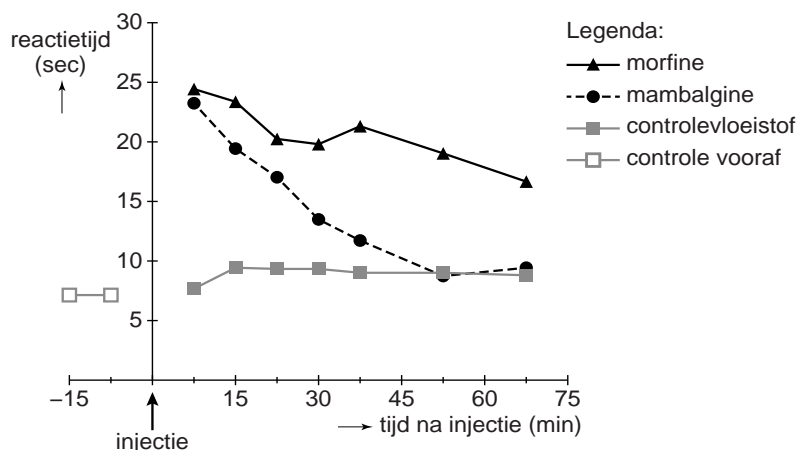
Om hevige pijn te onderdrukken wordt in het ziekenhuis soms morfine toegediend, maar morfine heeft een aantal vervelende bijwerkingen. In slangengif van de zwarte mamba vond de Franse onderzoeksgroep een alternatief voor morfine. Het slangengifewit mambalgine blijkt pijn bij muizen te onderdrukken, zonder zichtbare bijwerkingen.

De onderzoekers bestudeerden de werking van dit mambalgine in een experiment met muizen. De muizen werden in drie groepen verdeeld die alle een injectie in de hersenvloeistof kregen:

- Groep 1 kreeg een oplossing met 31 nanomol morfine.
- Groep 2 kreeg een oplossing met 0,34 nanomol mambalgine.
- Groep 3 kreeg een controlevloeistof ingespoten.

Na de injectie werd op verschillende tijdstippen aan de staart van de muizen een pijnprikkel toegediend. Vervolgens werd genoteerd hoe snel de muizen daarop reageerden door hun staart terug te trekken. De resultaten van deze proef zijn weergegeven in afbeelding 4.

**afbeelding 4**



Bij de muizen is op twee tijdstippen vóór het toedienen van een injectie de terugtrekreactie van de staart genoteerd.

Over deze twee extra metingen worden drie beweringen gedaan:

- 1 Daarmee kun je controleren of het injecteren zelf een verandering in de terugtrekreactie geeft.
- 2 Daarmee kun je controleren of de toegediende prikkel een meetbaar effect heeft.
- 3 Daarmee kun je bepalen wat de (gemiddelde) 'basissnelheid' is van de terugtrekreacties.

2p 12 Zet de drie nummers onder elkaar op je antwoordblad en noteer erachter of de bewering **wel** of **niet** een doel kan zijn van de extra metingen.

Twee beweringen naar aanleiding van het muizenexperiment zijn:

- 1 Morfine heeft een sterker pijnstillend effect dan eenzelfde dosering mambalgine.
- 2 De pijnstilling door morfine is van kortere duur dan de pijnstilling door mambalgine.

2p 13 Welke bewering wordt door het experiment ondersteund?

- A geen van beide
- B alleen 1
- C alleen 2
- D zowel 1 als 2

Als mambalgine een nieuw medicijn bij pijnbestrijding wordt, is het nodig om het grootschalig te produceren. Dit kan door het mambalgine-gen in te brengen in het genoom van een bacterie. Vervolgens zou deze bacterie onder gecontroleerde omstandigheden mambalgine kunnen produceren. Het DNA dat daartoe moet worden ingebouwd is een genconstruct dat onder andere cDNA (copy-DNA) van het mambalgine-gen omvat.

Het cDNA wordt verkregen door van mambalgine-mRNA, met behulp van het enzym reverse transcriptase, mambalgine-cDNA te maken.

2p 14 – Wordt hiervoor pre-mRNA of rijp mRNA (na splicing) gebruikt?  
– Verklaar je keuze.

Voor het maken van het recombinant-DNA zijn levende cellen uit de gifklier van een slang nodig.

1p 15 Waardoor zijn alleen cellen uit de gifklier bruikbaar?