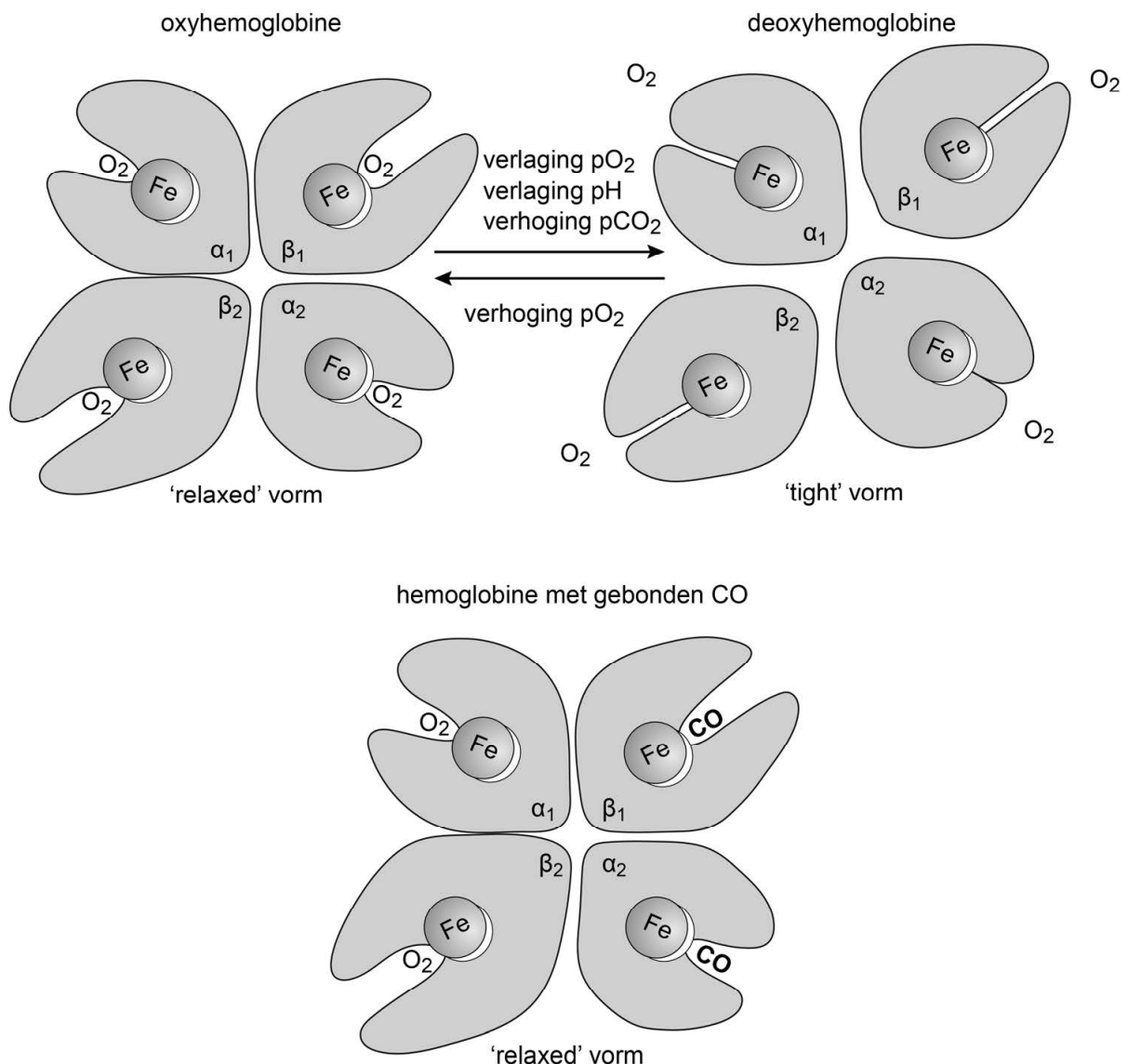


Slim gemodificeerd eiwit tegen koolmonoxidevergiftiging

Koolmonoxidevergiftiging eist in Nederland elk jaar nog steeds slachtoffers. Onderzoekers van University of Pittsburgh (VS) hebben een medicijn ontwikkeld dat de giftige stof sneller en beter neutraliseert dan de huidige behandeling.

Koolmonoxide (CO) komt vrij bij onvolledige verbranding in bijvoorbeeld een slecht afgestelde gaskachel. Koolmonoxide bindt aan hemoglobine op dezelfde plaatsen als zuurstof. De affiniteit van hemoglobine voor koolmonoxide is echter veel groter dan de affiniteit voor zuurstof, waardoor een lage concentratie CO in de kamer al gevaarlijk kan zijn. Daarnaast gaat oxyhemoglobine in aanwezigheid van CO niet over in de 'tight' vorm, maar blijft in de 'relaxed' vorm waarin zuurstof gebonden blijft (afbeelding 1).

afbeelding 1



- 2p 14 Een van de symptomen van CO-vergiftiging is een verhoogde hartslag. Leg uit dat het functioneel is dat een verhoogde hartslag optreedt bij CO-vergiftiging.

De standaardbehandeling bij CO-vergiftiging is de patiënt 100% zuurstof te laten inademen. Het duurt dan ongeveer een uur voor de helft van de CO verdreven is. In die tijd kan iemand al neurologische schade hebben opgelopen.

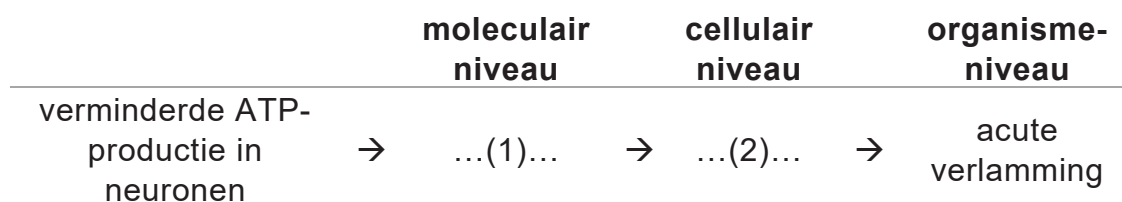
- 1p 15 Met behulp van de wet van Fick kan verklaard worden dat inademen van 100% zuurstof effectief is. Noteer de factor uit de wet van Fick die verandert door de hoge zuurstofspanning.

- 2p 16 Iemand vergelijkt de gevolgen van een CO-vergiftiging waarbij 50% van de zuurstof-bindingsplaatsen door koolmonoxide bezet is, met de gevolgen van een zware bloedarmoede waarbij de totale hoeveelheid hemoglobine met 50% is afgenomen.
- Noteer of de zuurstofafgifte in de weefsels bij deze CO-vergiftiging **hoger, lager of gelijk** is in vergelijking met de zuurstofafgifte in de weefsels bij de beschreven bloedarmoede.
 - Verklaar je antwoord.

De neurologische schade door CO-vergiftiging wordt niet alleen veroorzaakt door een tekort aan zuurstof als elektronenacceptor, maar ook door een verstoring van de werking van eiwitcomplex IV (het cytochroom-c-oxidasecomplex) in de mitochondriën van neuronen. Dit complex bevat een heemgroep die ook een hogere affiniteit heeft voor koolmonoxide dan voor zuurstof. Na binding met CO wordt dit complex inactief.

Door inactivatie van het cytochroom-c-oxidasecomplex na een CO-vergiftiging wordt de ATP-productie in neuronen verstoord. De gevolgen hiervan op moleculair niveau leiden via gevolgen op cellulair niveau tot acute verlamingsverschijnselen op organisme-niveau. In afbeelding 2 is dit in een deels ingevuld schema weergegeven.

afbeelding 2



- 2p 17 Schrijf de nummers 1 en 2 onder elkaar en noteer erachter welk gevolg op de betreffende plaats in afbeelding 2 moet worden ingevuld zodat een juist schema ontstaat.

De onderzoekers van University of Pittsburgh ontwierpen een medicijn tegen CO-vergiftiging. Ze modificeerden neuroglobine, een eiwit dat in de hersenen voorkomt, en verwant is aan hemoglobine.

Afbeelding 3 geeft de coderende DNA-sequentie van het gen voor neuroglobine (NGB-gen) en de aminozuurvolgorde van het eiwit weer.

afbeelding 3

LOCUS AJ245946 518 bp mRNA linear PRI 07-OCT-2008

DEFINITIE Homo sapiens mRNA voor neuroglobine (NGB-gen)

CDS (coderende DNA sequentie) = base 1 t/m 456

```

1   atggagcgcc cggagcccga gctgatccgg cagagctggc gggcagtgag ccgcagcccg
61  ctggagcacg gcaccgtcct gtttgccagg ctgtttgcc tggagcctga cctgctgccc
121 ctcttcagtg acaactgccg ccagttctcc agcccagagg actgtctctc ctgcctgag
181 ttcttgacc  acatcaggaa ggtgatgctc gtgattgatg ctgcagtgac caatgtggaa
241 gacctgtcct cactggagga gtaccttgcc agcctgggca ggaagcaccg ggcagtgggt
301 gtgaagctca gtccttctc gacagtgggt gagtctctgc tctacatgct ggagaagtgt
361 ctgggccctg cttcacacc agccacacgg gctgcctgga gccaaactcta cggggccgta
421 gtgcaggcca tgagtcgagg ctgggatggc gagtaagagg cgaccccgcc cggcagcccc
481 catccatctg tgtctgtctg ttggcctgta tctgttgt

```

```

translatie = "MERPEPELIRQSWRAVSRSP LEHGTVLFARLFALEPDLLP LFQYNCRQFSSPEDCLSSPE
FLDHIRKVMLVIDAAVTNVE DLSSLEEYLASLGRKHRAVG VKLSSFSTVGESLLYMLEKC
LGPAFTPATRAAWSQLYGAV VQAMSRGWDGE"

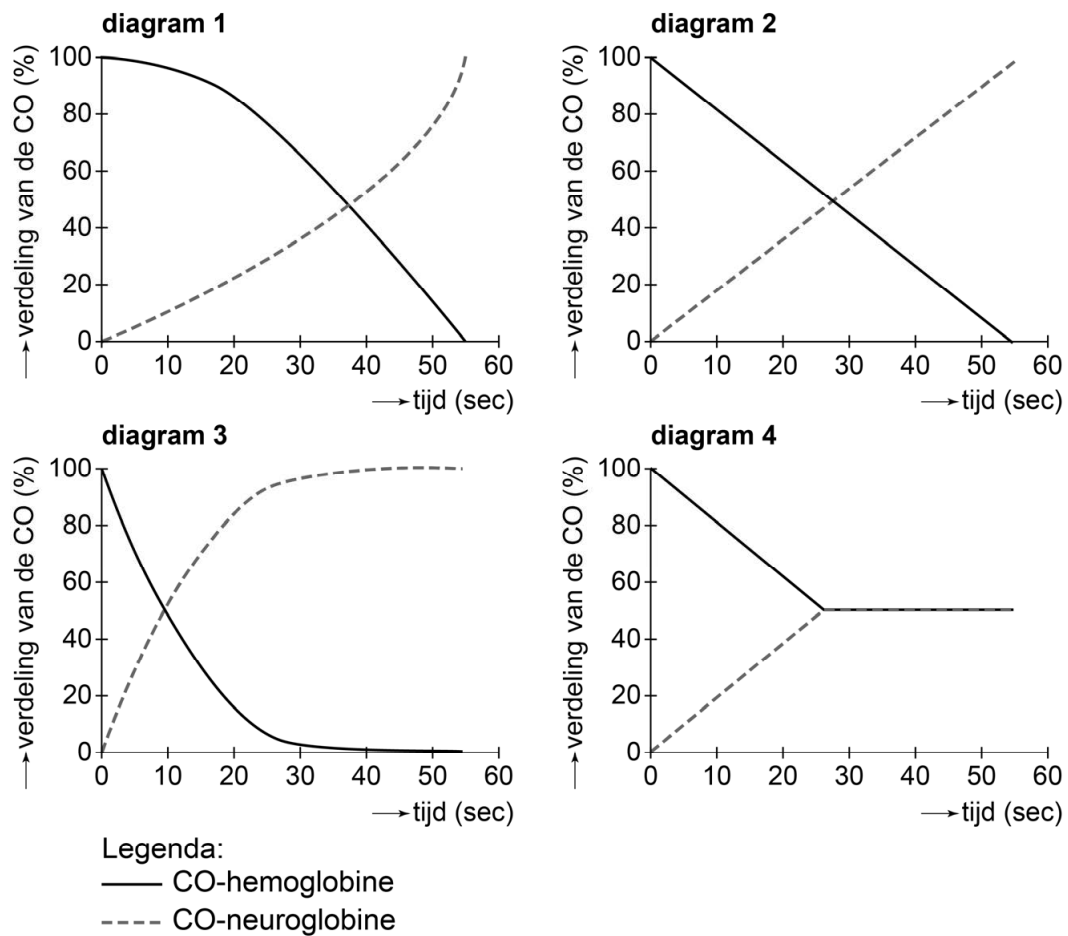
```

Voor de ontwikkeling van het medicijn werd het NGB-gen gemodificeerd. Door een puntmutatie wordt op aminozuurpositie 64 van het eiwit in plaats van het oorspronkelijke aminozuur nu glutamine ingebouwd.

- 2p 18 – Noteer de DNA-sequentie van het NGB-gen die codeert voor de aminozuren op positie 63, 64 en 65.
- Noteer daaronder een mogelijke DNA-sequentie die ontstond nadat de onderzoekers de verandering hadden aangebracht.

Door de veranderingen in het NGB-gen bindt koolmonoxide 500 keer sterker aan de gemodificeerde neuroglobine dan aan hemoglobine. In het laboratorium werd het gemodificeerde gen in *E. coli*-bacteriën tot expressie gebracht. Vervolgens werd het neuroglobine-eiwit geïsoleerd. Om te onderzoeken of de gemodificeerde neuroglobine de CO kan losmaken van hemoglobine, werden rode bloedcellen verzadigd met CO. Daarna werd de neuroglobine toegevoegd en werd de overdracht van CO van hemoglobine naar neuroglobine bepaald. In afbeelding 4 zijn vier diagrammen weergegeven.

afbeelding 4



De gemodificeerde neuroglobine bleek werkzaam.

- 1p 19 Noteer welk diagram uit afbeelding 4 de resultaten van de onderzoekers juist weergeeft.