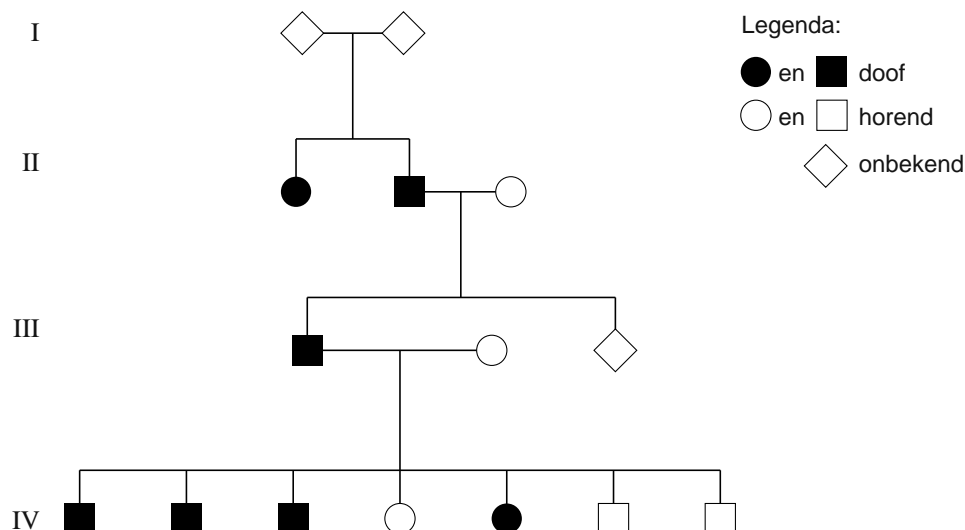


## Slechter horen door kapotte ionkanalen

Gehoorverlies kan veroorzaakt worden door omgevingsfactoren, maar vaak is het een erfelijke kwestie. Bij een erfelijke vorm van doofheid ligt de oorzaak veelal in het orgaan van Corti, een onderdeel van het slakkenhuis dat zich in het binnenoer bevindt.

Spaanse onderzoekers hebben aan de hand van DNA-onderzoek in een bepaalde familie aangetoond dat de oorzaak van het gehoorverlies een mutant KCNQ4-gen is. Het KCNQ4-gen blijkt te coderen voor het eiwit van een  $K^+$ -kanaaltje in de buitenste haarcellen (zintuigcellen) in het orgaan van Corti. Normaal functionerende  $K^+$ -kanaaltjes zijn nodig voor het omzetten van geluiden in elektrische impulsen naar de hersenen. In de stamboom (afbeelding 1) is aangegeven welke familieleden van de laatste drie generaties doof zijn.

afbeelding 1



Over de afkomst en het ontstaan van het mutant KCNQ4-gen bij de onderzochte Spaanse familie (zie afbeelding 1) worden twee uitspraken gedaan:

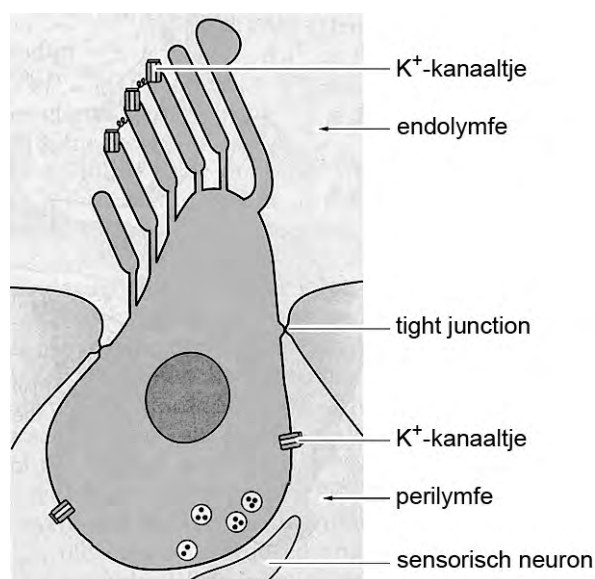
- 1 Het mutant KCNQ4-gen is waarschijnlijk afkomstig van één van de overgrootouders (generatie I).
- 2 De mutatie in het KCNQ4-gen heeft waarschijnlijk bij beide overgrootouders uit generatie I plaatsgevonden.

2p **26** Welke van deze uitspraken is juist?

- A geen van beide
- B alleen 1
- C alleen 2

Door geluiden wordt vloeistof in het slakkenhuis in trilling gebracht. Wanneer daardoor de haartjes op een buitenste haarcel meer dan 0,3 nanometer verbogen worden, verandert de potentiaal in deze haarcel. Haarcellen zijn stevig aan elkaar gehecht met tight junctions. Door deze tight junctions worden de twee vloeistofcompartimenten in het slakkenhuis van elkaar gescheiden in endolymfe en perilymfe (zie afbeelding 2: een schematische tekening van een haarcel van een kind).

**afbeelding 2**



Haarcellen bezitten twee typen  $K^+$ -kanaaltjes:  $K^+$ -kanaaltjes in de haartjes die uitsteken in de endolymfe en  $K^+$ -kanaaltjes in de celbasis die zijn omringd door de perilymfe. Samen maken deze  $K^+$ -kanaaltjes depolarisatie, hyperpolarisatie en repolarisatie van de haarcellen mogelijk.

Voor het ontstaan van een actiepotentiaal in de buitenste haarcellen is het noodzakelijk dat perilymfe, endolymfe en het cytoplasma in de buitenste haarcel verschillend van samenstelling zijn. Tabel 1 toont enkele gegevens van deze vloeistoffen.

**tabel 1**

vloeistof	$K^+$ -concentratie	potentiaal
endolymfe	161 mM	+85 mV
perilymfe	3 mM	0 mV
cytoplasma haarcel	150 mM	-60 mV

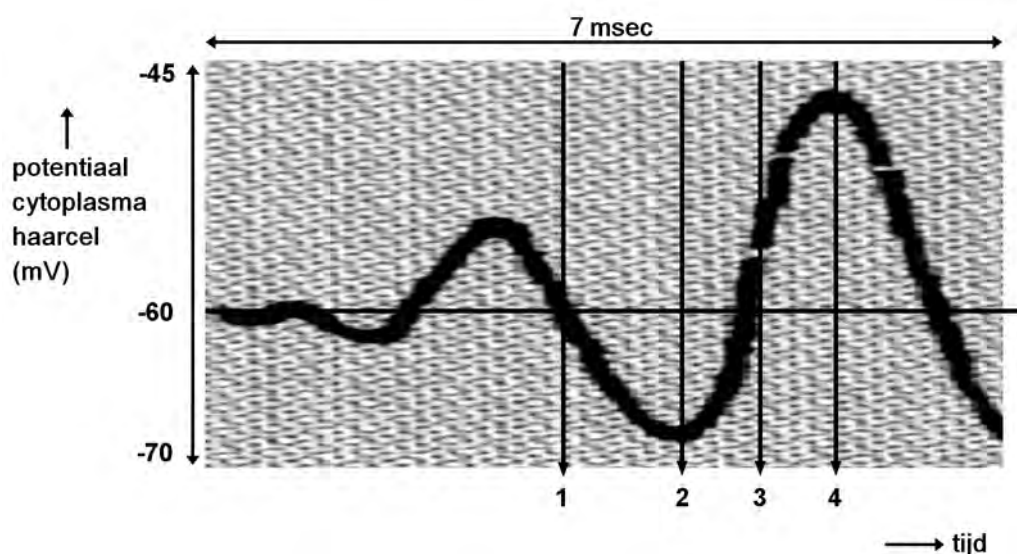
- 2p 27 Hoe verandert de potentiaal van de haarcel direct nadat  $K^+$ -kanaaltjes in de haartjes openen? En hoe verandert de potentiaal van de haarcel direct nadat  $K^+$ -kanaaltjes in de celbasis openen?

potentiaal bij opengaan $K^+$ -kanaaltjes in de haartjes	potentiaal bij opengaan $K^+$ -kanaaltjes in de celbasis
--	--

- |                   |                 |
|-------------------|-----------------|
| A meer negatief   | meer negatief   |
| B meer negatief   | minder negatief |
| C minder negatief | meer negatief   |
| D minder negatief | minder negatief |
- 2p 28 Leg uit dat goed functionerende tight junctions tussen de haarcellen nodig zijn om te kunnen horen.

Een buitenste haarcel werd blootgesteld aan een geluid van 300 Herz gedurende 60 msec. Tijdens deze proef werd de potentiaal in de haarcel gemeten. In het diagram van afbeelding 3 zijn de eerste 7 msec van de meting weergegeven.

afbeelding 3



- In het diagram zijn vier tijdstippen (1 tot en met 4) aangegeven.
- 2p 29 Op welk van deze tijdstippen zijn de meeste  $K^+$ -kanaaltjes in de celbasis van de haarcellen open?
- A tijdstip 1
  - B tijdstip 2
  - C tijdstip 3
  - D tijdstip 4

Het gehoorverlies in de Spaanse familie blijkt te worden veroorzaakt door een puntmutatie (G296S) in het KCNQ4-gen.

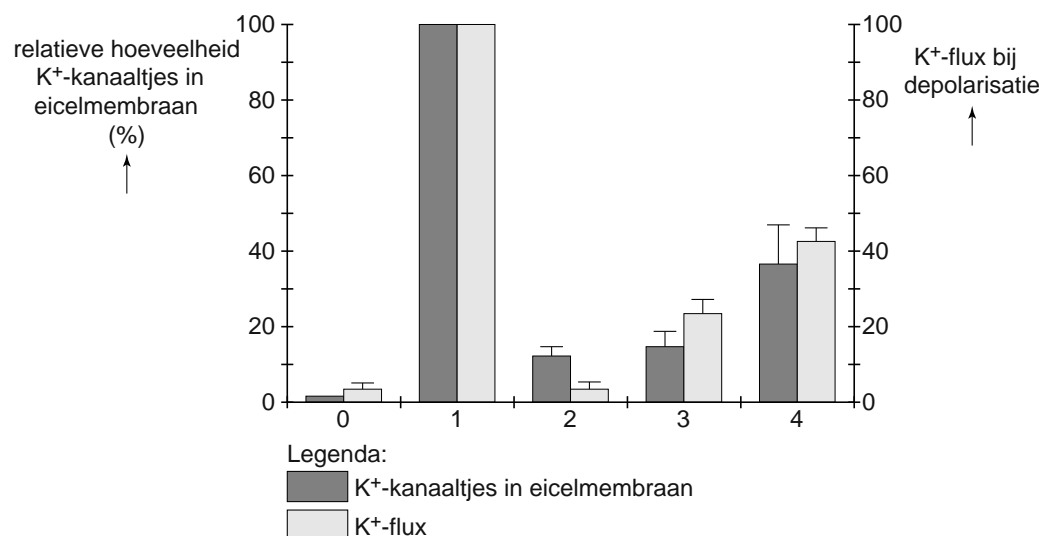
Voor een onderzoek naar het effect van de G296S-mutatie werden vijf groepen eicellen van kikkers gebruikt. Groep 0 was de controlegroep. De eicellen van groep 1 tot en met 4 werden geïnjecteerd met wildtype mRNA (op basis van het intacte gen) en/of mutant mRNA (op basis van het gen met de G296S-mutatie). De samenstelling van de injecties was als volgt:

- groep 1 5 ng wildtype mRNA
- groep 2 5 ng mutant mRNA
- groep 3 2,5 ng wildtype mRNA plus 2,5 ng mutant mRNA
- groep 4 5 ng wildtype mRNA plus 5 ng mutant mRNA

Er is onderzocht of na een bepaalde tijd bij de verschillende behandelde eicellen K<sup>+</sup>-kanaaltjes konden worden gevonden in het eicelmembraan. Ook werd de functie van de K<sup>+</sup>-kanaaltjes getest, door te kijken of ze in staat waren om K<sup>+</sup>-ionen door te laten (K<sup>+</sup>-flux) wanneer het eicelmembraan werd gedepolariseerd. De gemeten resultaten van groep 1 werden als referentie op 100% gesteld.

De resultaten van dit onderzoek zijn weergegeven in afbeelding 4.

**afbeelding 4**



Op grond van de resultaten in afbeelding 4 wordt het volgende beweerd:

- 1 Het mutante K<sup>+</sup>-kanaaltje komt minder in het celmembraan van de eicellen terecht dan het wild-type K<sup>+</sup>-kanaaltje.
- 2 Het mutante K<sup>+</sup>-kanaaltje is minder in staat om K<sup>+</sup>-ionen door te laten dan het wild-type K<sup>+</sup>-kanaaltje.

2p **30** Welke bewering wordt of welke beweringen worden ondersteund door de resultaten van deze eicelexperimenten?

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

Uit de stamboomgegevens kan worden geconcludeerd dat het wildtype allel recessief is. De resultaten van het experiment met kikkereicellen ondersteunen deze conclusie.

- 2p **31** Door de vergelijking van welke resultaten van het experiment met kikkereicellen wordt deze conclusie ondersteund?
- A** de resultaten van groep 0 en groep 1
  - B** de resultaten van groep 0 en groep 2
  - C** de resultaten van groep 1 en groep 2
  - D** de resultaten van groep 1 en groep 3 of groep 4