

## Modelbeantwoording tentamen FA204 Circulatie dd 11-11-05

### Vraag 1

- In de proximale tubulus van het nefron.
- $\text{Na}^+$ -ionen worden actief de tubuluscel uitgepompt naar het bloed via een primair, actief transportmechanisme, dat gevoed wordt door de  $\text{Na}^+$ -pomp in de basolaterale membraan. Vanuit de urine volgen de  $\text{Na}^+$ -ionen passief, via een elektroneutraal co-transporteiwit. De thiazide-diuretica remmen dit elektroneutrale co-transporteiwit (zie fig Rang & Dale).
- Door een verminderde terugresorptie van  $\text{Na}^+$ -ionen uit de voorurine in de proximale tubulus, zal er een groter aanbod van  $\text{Na}^+$ -ionen zijn in de distale tubulus. Onder invloed van aldosteron zullen deze  $\text{Na}^+$ -ionen in de voorurine uitgewisseld worden tegen  $\text{K}^+$ -ionen. Gevolg is een verhoogde uitscheiding van  $\text{K}^+$ -ionen via de urine, leidend tot te lage  $\text{K}^+$ -bloedspiegels (hypokaliaemie).

### Vraag 2

	Angiotensinogeen	Angiotensine I	Angiotensine II	Aldosteron
$\text{AT}_1$ -antagonist	=	=	=	↓
ACE-remmer	=	↑	↓	↓
Renine-inhibitor	↑	↓	↓	↓

Daarnaast kan de student een schema van het (gesimplificeerde RAAS-systeem) maken.

### Vraag 3

- Het enzym cyclo-oxygenase 1 (COX-1) is een enzym, dat de vorming van zowel prostacycline ( $\text{PGI}_2$ ) als tromboxaan ( $\text{TXA}_2$ ) katalyseert (substraat is arachidonzuur).  $\text{TXA}_2$  stimuleert vooral de trombocytenuitstrooming en -adhesie, terwijl  $\text{PGI}_2$  juist de trombocytenuitstrooming en -adhesie remt. Onder fysiologische omstandigheden, produceert het COX-1 in bloedplaatjes vooral de vorming van  $\text{TXA}_2$ , terwijl het COX-1 in endotheelcellen vooral het  $\text{PGI}_2$  vormt. Het acetylsalicylzuur is een irreversibele, non-competitieve remmer van het COX-1 d.w.z. eenmaal geblokkeerd COX-1 kan alleen weer vervangen worden door nieuwgevormd COX-1. Deze de-novosynthese berust op eiwitvorming, en kan alleen plaatsvinden in cellen met celkernen. In trombocyten zit geen celkern, en dus zal eenmaal geblokkeerd COX-1 geen  $\text{TXA}_2$  meer kunnen vormen: de  $\text{TXA}_2$ -vorming is dus geblokkeerd voor de levensduur van de trombocyt (8-10 dagen). In endotheelcellen (wel celkern) echter, zal geblokkeerd COX-1 na verloop van dagen weer aangevuld worden met nieuwgevormd COX-1, waardoor een basale  $\text{PGI}_2$ -productie blijft bestaan. Per saldo wordt de  $\text{TXA}_2$ -productie dus meer geremd dan de  $\text{PGI}_2$ -productie met als gevolg: remming van de bloedplaatjesaggregatie.
- Wanneer men dagelijks een hoge dosis acetylsalicylzuur geeft, zal ook in het endotheel de  $\text{PGI}_2$ -vorming volledig stilgelegd zijn: er is onvoldoende de-novosynthese om het enzymremmende effect van acetylsalicylzuur te overkomen. Gevolg is dat  $\text{PGI}_2$ - en  $\text{TXA}_2$ -productie in dezelfde mate worden geremd, en er per saldo dus geen effect is op de trombocytenuitstrooming.

#### **vraag 4**

- a. Muscarine van de endotheelcellen stimuleert. Dit leidt tot afgifte van NO, dat via activatie van GC leidt tot vorming van cGMP in de gladde spier. Dit resulteert in relaxatie van de gladde spieren dus in een daling van de b Acetylcholine veroorzaakt een daling van de bloeddruk doordat het de loeddruk.
- b. Blokkade van de Nicotine receptor leidt tot een verminderde sympatische invloed op de vaten. Dit resulteert in een bloeddrukdaling.

#### **Vraag 5**

a. Bij aanvallen van angina pectoris is er sprake van een acuut zuurstoftekort voor het hart. Vaak is er sprake van een verlaagd zuurstofaanbod door vernauwingen in de kransslagader (atherosclerose) tesamen met een verhoogde zuurstofvraag.

bij emoties en inspanning moet de hartspier een verhoogde arbeid verrichten zodat juist op deze momenten de zuurstofvoorziening tekort schiet.

b. Nitraten werken voornamelijk veneus (en bij hoge doseringen ook op de collaterale coronairvaten en de arteriolen).

Verapamil werkt arterieel.

c. De veneuze dilatatie van nitraten doet bij a.p. de preload verlagen. Hierdoor neemt de vullingsdruk van het hart af. Dit heeft weer tot positief gevolg dat:

- i. het hart een verminderde arbeid hoeft te verrichten (zuurstofvraag)
- ii. de doorstroming van het myocard verbetert (zuurstofaanbod) (immers, de doorbloeding is negatief gecorreleerd aan het LEDV)

((de collaterale coronair dilatatie heeft tot positief gevolg dat de doorbloeding van het hart specifiek in de problematische gebieden toeneemt. ))

De arteriële dilatatie van ca-antagonisten bij a.p. zorgt voor een de verlaagde perifere weerstand. Hierdoor neemt de benodigde arbied (zuurstofvraag) voor het hart af.

d. Verapamil is een Ca-antagonist met zijn uitgesproken werking op het hart zal geen reflextachycardie veroorzaken (hij geeft juist een bradycardie). De sterke vaatverwijder nifedipine kan dit wel geven.

#### **Vraag 6**

(a) Protein C wordt geactiveerd door het enzym trombine. Dit gebeurt zodra trombine bindt aan zijn cofactor trombomoduline. Dit is een eiwit dat zich bevindt in de membraan van endotheelcellen. Door complexvorming met trombomoduline verandert de specificiteit van trombine zodanig dat het niet langer fibrinogeen in fibrine omzet, maar protein C activeert. (*Vander Fig 14-75*).

(b) Activering van protein C is het gevolg van "limited proteolysis". Trombine splitst een bepaalde peptide binding in het serine protease domein. Net als bij chymotrypsine het geval is ontstaat dan een nieuwe N-terminus, die waarschijnlijk een interactie aangaat met het actief centrum. (*Biochemistry Fig 10.33*).

(c) Geactiveerd protein C splitst de geactiveerde stollingsfactoren VIII an V, en remt daarmee de stollingscascade. In dit proces fungeert protein S als cofactor (*Vander Fig. 14-75*).

- (d) Een Gla domein is een gedeelte dat rijk is aan gamma-carboxyglutaminezuur (Gla). Twee Gla residuen vormen samen een bindingsplaats voor een  $\text{Ca}^{2+}$  ion. Binding van deze  $\text{Ca}^{2+}$ -ionen is essentieel voor de binding van het eiwit aan een lipidenmembraan, en daarmee voor de biologische activiteit. (*Biochemistry Fig 10.43 plus tekst*).

### Vraag 7

Deze vraag heeft betrekking op de groepsopdracht. Studenten die daaraan actief hebben deelgenomen zouden hiermee geen moeite mogen hebben. Antwoorden (a), (b) en (c) zijn ook grotendeels te herleiden uit Rang & Dale.

*Score:* onderdeel (a), (b) en (c) ieder 0,2 punt. Op onderdeel (d) zijn veel goede antwoorden mogelijk. Ieder antwoord waaruit blijkt dat de studenten erover hebben nagedacht kan maximaal 0,4 punt opleveren.

- Plavix = clopidogrel = ADP-receptor antagonist. Remt daardoor activering van bloedplaatjes. Ook aspirine is een “antiplatelet drug”, maar werkt via remming van cyclooxygenase (COX). Daardoor is productie van Tromboxaan A<sub>2</sub> (irreversibel) geremd.
- Ximelagatran is prodrug van melagatran. Het is gebaseerd op de structuur van fibrinopeptide A, en is gericht op trombine. Voordelen ten opzichte van coumarine therapie zijn o.a. minder interactie met andere geneesmiddelen en voeding, plus niet langer noodzaak monitoring therapie van individuele patiënten (tenzij vanwege verhoging leverenzymen, zie recente discussie).
- Fondaparinux is synthetisch analoog van laag moleculair gewicht heparine (pentasaccharide). Bindt aan Antitrombine III. Effectief in remming factor Xa, maar niet (zoals conventioneel heparine) ook trombine. Voordelen o.a.: minder bloedingsrisico.
- Geen standaardantwoord; elementen die punten opleveren zijn naast kosten product ook kosten monitoring therapie; zie blokboek onder groepsopdracht.

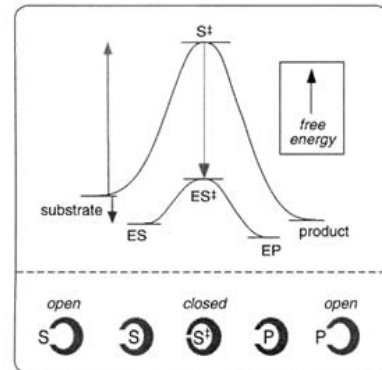
### Vraag 8

- De secundaire aminogroep is een sterke base met  $\text{pK}_a$  van 9. De hydroxygroepen aan de fenyling zijn zwakke zuren met  $\text{pK}_a$  waarden van 10 en 12.
- Omdat er een alkyl (isopropyl) groep aan de stikstof zit, is er selectiviteit voor  $\beta$ -receptoren.
- Het zijn agonisten omdat ze erg lijken op adrenaline en ook twee hydroxy-groepen hebben aan de fenyling.
- Aan de structuur zie je geen subtype selectiviteit. Er is geen verplaatste waterstofbrugvormer aan de fenyling zoals bij salbutamol.

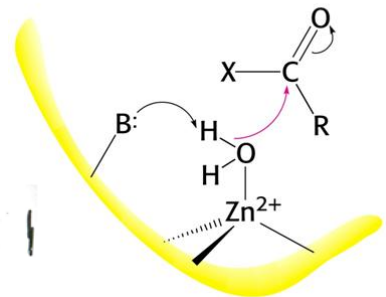
### Vraag 9

a. Een transition state (letterlijk overgangstoestand) is de hoogenergetische structuur halverwege een chemische reactie.

b. Zie schema. Door interacties met het enzym wordt de energie van de transition state drastisch verlaagd en dus de energie barriere tussen uitgangstoestand en product. Hierdoor verloopt de reactie veel sneller.



c. Het basische aminozuur trekt  $H^+$  van water naar zich toe. Dit wordt ook makkelijker gemaakt door het  $Zn^{2+}$  ion. De overgebleven  $OH^-$  valt aan op de  $C=O$  en de transition state wordt gevormd.



### Vraag 10

