

### Vraag 1

Antwoorden:

- a. Aldosteron, steroïd hormoon, bijnierschors (adrenal cortex) **20%**
- b. Zie onder bij fysiologie en Marieb 6th ed p 729 **30%**
- c. Zie onder bij fysiologie en Rang et al. bij RAAS en Adrenal **20%**
- d. ACE remmers, angiotensinell (AT1 receptor) antagonisten (via het RAAS) en aldosteron antagonisten (via de steroïd = mineralocorticoïd receptoren); zie Rang et al. onder Vascular system **30%**

### Vraag 2

Antwoord: (0.2 punten per vraag = 1 punt)

- a) Onjuist
- b) Juist
- c) Onjuist
- d) Onjuist
- e) Juist

### Vraag 3

Antwoord:

- a. De sympaticus krijgt de overhand. Deze zorgt voor verhoging van de hartfrequentie en het slagvolume dus stijging van de CO. (0.3 punten)
- b. Ach zorgt voor een daling van de bloeddruk doordat de muscarine receptoren op het endotheel stimuleert. Dit zorgt voor vrijzetting van NO dat zorgt voor relaxatie van de gladde spieren. Verder kan het aangrijpen op M2 receptoren op het hart waardoor de hartfrequentie zal afnemen wat kan leiden tot een daling in de bloeddruk. (0.4 punten (0.2/reden))
- c. De bloeddruk van een gepend dier zal lager zijn dat een normaal dier. Verklaring: Normaal heeft de sympaticus altijd een contraherende werking op de vaten. Als dit wegvalt zal de bloeddruk dus dalen. (0.3 punten)

### Vraag 4

- Antw. a) Door de venodilatatie vermindert de preload.  
b) Hoofdpijn, flush, orthostatische hypotensie

### Vraag 5

Antwoorden

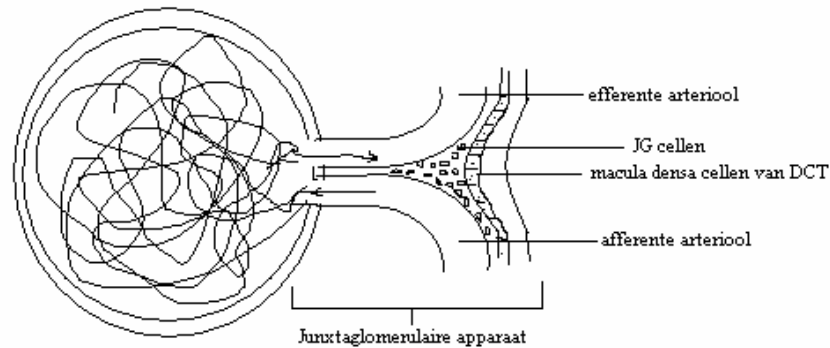
- 1 Hydrofobe bulkgroep aan de amino; veranderde catechol-groep voor metabole stabiliteit
- 2 Secundaire amine ongeveer 9, zure p-hydroxygroep ongeveer 10. Fouten worden afgetrokken van goede antwoorden.
- 3 Zal behoorlijk hydrofober zijn.
- 4 Het is een  $\beta$  receptor binder (bulk aan de N) (30%), de veranderde catecholgroep suggereert  $\beta$ 2-agonisme.

### Vraag 6

Antwoorden

- 1 His57, Asp102, Ser195
- 2 Ja, op die plaatsen lijken ze erg veel op elkaar
- 3 Dat zijn de pockets voor de zijketens van het substraat eiwit
- 4 Nee, dat kun je hier niet uit afleiden

Vraag 7  
A



- B Renine kan uit de JG cellen vrijgezet worden door:
1. Verlaging van de bloeddruk → Minder mechanische druk op de JG-cellen → Verhoging van de afgifte van renine
  2. De macula densa registreert veranderingen in osmolariteit in het filtraat. Bij een te lage  $\text{Na}^+$  concentratie stimuleert de macula densa indirect de JG cellen tot het vrijzetten van renine.
  3. Directe stimulatie van de  $\beta_1$ -receptoren op de JG cellen door het sympatisch zenuwstelsel
- C Meer renine = activatie van het RAAS. Dit zorgt uiteindelijk voor een verhoging van de bloeddruk (meer terugresorptie van Na en  $\text{H}_2\text{O}$  en vasoconstrictie).

Vraag 8

- A Atenolol is een selectieve beta-blokker, die voornamelijk  $\beta_1$ -receptoren blokkeert. Dit leidt tot een afname van de hartfrequentie (- chronotroop), een afname van contractiekracht (- inotroop). De CO neemt af en ook de prikkelgeleiding in het hart neemt af. De refractaire periode neemt toe.

Door de afname van de hartfrequentie neemt de hartarbeid af waardoor de zuurstofbehoefte daalt. De diastolische periode wordt langer waardoor de doorbloeding van de coronair arterien verbetert en het zuurstofaanbod stijgt .

- B Nifedipine is een calciumantagonist. Calciumantagonisten remmen de langzame Calciuminstroom in de cel, waardoor ze de prikkelgeleiding en contractie van hartspiervezels en gladde spieren in de vaatwand kunnen doen afnemen. Nifedipine werkt vooral vasodilatoir op de arterien. Hierdoor verlaagt de afterload en de perifere weerstand, en daalt de bloeddruk. Het geringe negatieve inotrope effect wordt gemaskeerd door de reflectoire sympaticus stimulatie als reactie op de vaatverwijding.

- C Hoge bloeddruk en angina pectoris.  
Voordeel combi: hoeft maar 1 middel te slikken  
Nadeel combi: zit vast aan vaste verhouding, wisselen is lastiger

Vraag 9

**Antwoord:**

- (a) Domeinstructuur t-PA: fibrine-bindend domein, twee “kringle” domeinen, en het serine protease domein  
idem voor protrombine: Gla domein, twee “kringle” domeinen, en het serine protease domein
- (b) Het Gla-domein of het  $\text{Ca}^{2+}$ -bindend domein. Karakteristiek is de aanwezigheid van 12 Gla residuen die paarsgewijs een  $\text{Ca}^{2+}$ -ion binden
- (c) Een Gla domein komt ook voor in andere vitamine K-afhankelijke eiwitten, zoals Factor VII, IX en X en in Protein C en Protein S.
- (d) De drie voor de hand liggende expressiesystemen zijn bacterien, gist en zoogdiercellen (eventueel transgene dieren). Bacterien en gist zijn goedkope systemen, maar zijn minder geschikt voor de productie van grote, complexe eiwitten. Knelpunt is post-translationele modificatie. Dat kan wel in zoogdiercellen; dit is echter een kostbaar productiesysteem. Transgene dieren vormen een mogelijk alternatief daarvoor.
- (e) Voor t-PA geldt dat dit uitstekend in *E. coli* te produceren is tegen relatief lage kosten. Protrombine kan echter alleen in zoogdiercellen geproduceerd worden in verband met de benodigde gamma-carboxylering in het Gla-domein.

## Vraag 10

### Vraag AM 531 – uitwerking

calculation	parameter	unit	0.3	1	10	opmerkingen
input:	Co	pg/ml	2810	12900	211000	
	AUC	pg.uur/ml	964	26700	1530000	
	t1/2	hr	1.5	2.4	13.8	
	ke	per hr	0.4620	0.2888	0.0502	
	D	ug (per kg)	0.3	1	10	
parameters:	Cl	ml/hr (per kg)	311.20	37.45	6.54	uit D en AUC
	Vd	ml (per kg)	106.8	77.5	47.4	uit D en Co
	Vd-altern.	ml (per kg)	673.6	129.7	130.2	uit ke en Cl
keuze:	tau	uur		24		
	Dm	ug (per kg)		1		
	R	ug/24hr (per kg)		1		
	e-k*tau			0.0010		
resultaat:	Css,max	pg/ml (per kg)		12912.6		Vd gebruikt
	Css,av	pg/ml (per kg)		1112.5		
	Css,min	pg/ml (per kg)		12.6		

**A/B** De berekende waarden staan hierboven vermeld. Merk op, dat de Cl en het  $V_d$  per kg lichaamsgewicht zijn; dit komt omdat ook de dosering per kg lichaamsgewicht is gegeven. Strikt genomen is  $V_d$  het verdelingsvolume van het centrale compartiment (als je goed naar de curves kijkt, kun je zien dat AMG 531 géén 1-compartiment kinetiek vertoont, maar dit zullen de studenten waarschijnlijk niet opmerken). Omdat de alternatieve berekening van  $V_d$  uitgaat van 1-compartiment kinetiek, komt de waarde daarvan hoger uit; het is niet fout maar minder goed.

**C** Er is geen sprake van lineaire kinetiek: de Cl wordt kleiner bij hogere doseringen. Dit komt doordat de eliminatie van AMG 531 verzadigd raakt. De studenten zullen waarschijnlijk daar geen verklaring voor kunnen geven: het eliminatiemechanisme is opname in reticulo-endotheliale systeem. Het  $V_d$  neemt ook af met toenemende dosering, mogelijk door verzadiging van extravasculaire bindings-sites; dit effect is echter niet zo groot.

**D** Na subcutane toediening wordt AMG 531 erg langzaam afgegeven aan de bloedbaan: het is een eiwit, dat langzaam diffundeert. Omdat er zo weinig – en bovendien onbetrouwbare – serum concentraties gemeten zijn, is de subcutane beschikbaarheid en de absorptiesnelheid niet goed te berekenen.

**E** De berekening van  $C_{max}$ ,  $C_{av}$  en  $C_{min}$  (zie hierboven) is recht-toe recht-aan m.b.v. de gebruikelijke formules (zie werkcollege). Merk op, dat omrekening naar de goede eenheden een probleem kan zijn (ug naar pg en ltr naar ml).