

IJzerstapeling

Hemochromatose of ijzerstapeling is een erfelijke ziekte waarbij te veel ijzerionen uit de darminhoud worden opgenomen terwijl het lichaam niet in staat is de overmaat aan ijzerionen uit te scheiden. Deze ziekte wordt vaak veroorzaakt door een mutatie in het gen dat codeert voor het eiwit HFE. HFE speelt een rol bij de opname van ijzerionen.

Bij de synthese van HFE wordt in eerste instantie mRNA gevormd dat bestaat uit 2727 basen. De eerste 221 basen spelen echter geen rol bij de synthese van HFE. Het startcodon begint pas bij base nummer 222. Dit is tevens het codon voor het aminozuur met nummer 1.

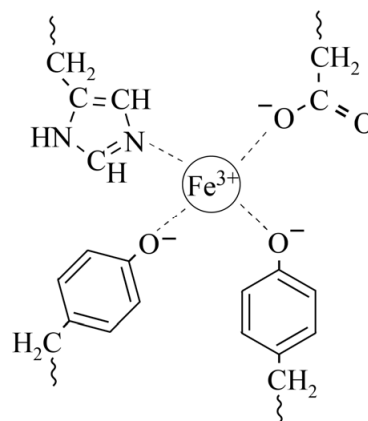
Hieronder is een deel van de mRNA-volgorde bij mensen zonder en mensen met hemochromatose weergegeven. De mutatie treedt op bij base nummer 1066.

	↓ 1066
mensen zonder hemochromatose	UACGUGCCAG
mensen met hemochromatose	UACGUACCAG

Met behulp van de 1-lettersymbolen van aminozuren kan men dit soort mutaties vereenvoudigd weergeven. Zo kan een mutatie waarbij op plaats 86 van een eiwit een glutaminezuur-eenheid is ingebouwd in plaats van een glutamine-eenheid, worden weergegeven als Q86E.

- 4p 12 Leid met behulp van het gegeven voorbeeld af wat de notatie is van de hierboven beschreven mutatie die hemochromatose veroorzaakt.

De uit de darminhoud opgenomen ijzerionen komen in het bloed terecht. Daar worden deze ionen gebonden door het eiwit transferrine en worden zo getransporteerd naar de lever en naar de plaatsen waar de productie van rode bloedlichaampjes plaatsvindt. Het binden en afstaan van de ijzerionen door transferrine is afhankelijk van de pH. Daarbij zijn de restgroepen van de aminozuren Tyr, Asp en His betrokken. Hiernaast is schematisch weergegeven hoe een Fe^{3+} -ion in een molecuul transferrine is gebonden.



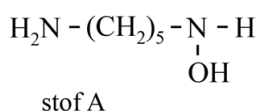
Bij de pH van bloed (7,4) zijn Fe^{3+} -ionen sterk gebonden aan transferrine. Op de plaatsen in het lichaam waar transferrine de gebonden Fe^{3+} -ionen moet afstaan, is de pH aanzienlijk lager. De Fe^{3+} -ionen komen dan vrij uit de moleculen transferrine.

- 2p 13 Leg uit dat bij lage pH Fe^{3+} -ionen vrijkomen uit de moleculen transferrine.

Patiënten met hemochromatose kunnen worden behandeld met desferrioxamine, een stof die in opgeloste vorm met behulp van een infuus wordt toegediend. Desferrioxamine bindt Fe^{3+} . Via de nieren wordt de ontstane verbinding uitgescheiden.

Een molecuul desferrioxamine ontstaat uit één molecuul ethaanzuur (E), twee moleculen butaandizuur (B) en drie moleculen van een stof A.

De structuurformule van stof A is hieronder weergegeven.



Deze zes moleculen worden in de volgorde A – B – A – B – A – E gekoppeld. Daarbij worden alleen C–N-bindingen gevormd. Per ontstane C–N-binding wordt één molecuul water afgesplitst.

- 3p 14 Geef de structuurformule van het fragment $\sim \text{B} - \text{A} - \text{E}$ van een molecuul desferrioxamine.

Om te onderzoeken of iemand hemochromatose heeft, wordt bloedonderzoek gedaan. Voor het onderzoek is een bufferoplossing bereid. Deze oplossing is bereid door per liter achtereenvolgens 0,338 mol NaHCO_3 en $3,4 \cdot 10^{-2}$ mol waterstofchloride (HCl) op te lossen. In de uiteindelijke oplossing zijn onder andere deeltjes H_2CO_3 en HCO_3^- aanwezig.

- 5p 15 Bereken de pH van de uiteindelijke oplossing. Neem hierbij aan dat geen gasvormig CO_2 uit de oplossing ontwijkt. Geef de uitkomst in het juiste aantal significante cijfers.

Van een patiënt wordt bloed afgenomen, waarna het bloedserum wordt afgescheiden van de rode bloedlichaampjes. Het bloedserum bevat alle transferrine. Bij het vaststellen of iemand hemochromatose heeft, is onder andere de vrije ijzerbindende capaciteit **CF** van belang. Dit is het aantal mol Fe^{3+} dat per liter bloedserum nog aan het transferrine kan worden gebonden.

Bij gezonde mensen bevat het bloedserum gemiddeld 3,0 g transferrine per liter en is gemiddeld 30% van de bindingsplaatsen van het transferrine bezet met Fe^{3+} -ionen. Per molecuul transferrine kunnen twee Fe^{3+} -ionen worden gebonden. De molaire massa van transferrine is $8,0 \cdot 10^4 \text{ g mol}^{-1}$.

- 3p 16 Bereken met behulp van de bovenstaande gegevens de gemiddelde **CF** in mol L^{-1} bij gezonde mensen.