

## [Eiwitten](#)

### Leerdoelen

- Je kunt uitleggen wat de primaire, secundaire, tertiaire en quaternaire structuur van een eiwit is.
- Je kunt de structuurformule van een stukje van een eiwit tekenen.
- Je kunt uitleggen welke soorten bindingen en welke zijgroepen van aminozuren zijn betrokken bij de tertiaire structuur van een eiwit.
- Je kunt uitleggen dat enzymen eiwitten zijn en een pH- en temperatuur optimum hebben.
- Je kunt uitleggen wat essentiële aminozuren zijn.

In binas 67H kun je het meeste terugvinden. De primaire structuur is de aminozuurvolgorde. De secundaire structuur zijn stukjes  $\alpha$ -helix of  $\beta$ -plaat die gevormd worden dankzij waterstofbruggen. De tertiaire structuur is de ruimtelijke structuur en bepaalt de functie van het eiwit. De tertiaire structuur wordt bijvoorbeeld gevormd door zwavelbruggen tussen cysteïne-eenheden, waterstofbruggen, hydrofobe interacties of aantrekkingskrachten tussen positief en negatief geladen aminozuureenheden. De  $-\text{NH}_2$  groepen kunnen bij lage pH een  $\text{H}^+$  opnemen en  $-\text{NH}_3^+$  worden. Bij hoge pH kunnen  $-\text{COOH}$  groepen worden omgezet in  $-\text{COO}^-$  groepen.

Essentiële aminozuren (zie voetnoot 2 in binas 67H1/ScienceData 13.7) kun je niet zelf aanmaken en moet je via de voeding binnen krijgen.

### [uitlegfilmpje](#)



### [Examenopgave](#)



### [nog een examenopgave](#)



## Opgave 1

Zuurstof wordt in het bloed getransporteerd door hemoglobine.

Hemoglobinemoleculen bestaan onder andere uit vier polypeptideketens: twee ketens van zogenoemd globine  $\alpha$  en twee ketens van globine  $\beta$ .

In een keten van globine  $\beta$  is de volgorde van de eerste acht aminozuren als volgt:

Val—His—Leu—Thr—Pro—Glu—Glu—Lys~ globine  $\beta$

Bij een bepaalde ziekte, sikkelcelanemie, is in de ketens van globine  $\beta$  een verandering opgetreden.

De hemoglobine van mensen met sikkelcelanemie wordt hemoglobine S genoemd. Normaal hemoglobine wordt hemoglobine A genoemd.

De globine V in hemoglobine S wordt in het vervolg van deze opgave aangeduid met globine  $\beta_s$ .

Globine  $\beta_s$  en globine  $\beta$  verschillen van elkaar in het zesde aminozuur: in globine  $\beta_s$  is dat valine (Val) en in globine  $\beta$  is dat glutaminezuur (Glu). De volgorde van de eerste acht aminozuren in een keten van globine  $\beta_s$  is dus als volgt:

Val—His—Leu—Thr—Pro—Val—Glu—Lys~ globine  $\beta_s$

a. Geef het gedeelte ~Thr—Pro—Val~ van globine  $\beta_s$  in structuurformule weer.

In een hemoglobinemolecuul is de structuur van de globineketens zodanig dat de zijketens van de glutaminezuureenheden op de zesde positie van de ketens van globine  $\beta$  zich aan de buitenkant van het hemoglobinemolecuul bevinden.

Bij mensen met sikkelcelanemie bevinden de zijketens van de valine-eenheden op de zesde positie van de ketens van globine  $\beta_s$  zich eveneens aan de buitenkant van het hemoglobinemolecuul.

Wat betreft de structuur van eiwitten maakt men onderscheid tussen de primaire, de secundaire en de tertiaire structuur.

b. Leg uit welk van de gegevens die vanaf het begin van deze opgave zijn verstrekt, betrekking heeft op de tertiaire structuur.

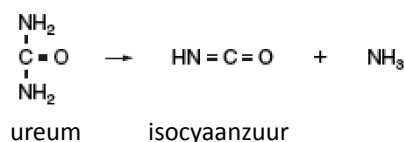
Mensen met sikkelcelanemie hebben sikkelvormige rode bloedcellen in hun bloed. Men veronderstelt dat deze afwijkend gevormde cellen ontstaan doordat onder bepaalde omstandigheden de hemoglobine samenklontert. Daarbij worden bindingen gevormd tussen  $\text{CH}_3\text{—CH—CH}_3$  groepen van de valine-eenheden die zich aan de buitenkant van de hemoglobinemoleculen bevinden. Omdat er per molecuul hemoglobine S twee ketens globine  $\beta_s$  aanwezig zijn, kunnen moleculen hemoglobine S polymeerachtige structuren vormen.

Moleculen hemoglobine A kunnen dergelijke polymeerachtige structuren niet vormen. De reden daarvoor is dat in globine  $\beta$  de COOH groepen van de glutaminezuureenheden grotendeels zijn omgezet tot  $\text{COO}^-$  groepen.

- c. Leg uit welk type binding tussen de  $\text{CH}_3\text{—CH—CH}_3$  groepen van de valine-eenheden wordt gevormd wanneer moleculen hemoglobine S bovengenoemde polymeerachtige structuren vormen.
- d. Geef aan waarom moleculen hemoglobine A bovengenoemde polymeerachtige structuren niet kunnen vormen.

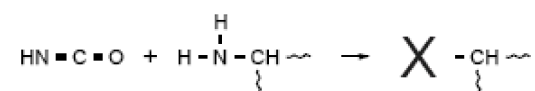
De sikkelvormige cellen in het bloed van mensen met sikkelcelanemie ontstaan vooral wanneer geen zuurstof is gebonden aan de hemoglobine, dus op plaatsen waar de zuurstofconcentratie in het bloed laag is, bijvoorbeeld in kleine adertjes.

Hemoglobine S, waaraan zuurstof is gebonden, klontert niet samen. Daarvan maakt men gebruik bij een methode om de vorming van de afwijkende cellen tegen te gaan. Bij deze methode wordt de patiënt behandeld met ureum. In het bloed kan uit ureum isocyaanzuur ( $\text{HN}=\text{C}=\text{O}$ ) worden gevormd:



De isocyaanzuurmoleculen reageren met de  $\text{NH}_2$  uiteinden van de globineketens. Deze reactie kan worden opgevat als een additiereactie aan de  $\text{N}=\text{C}$  binding van het isocyaanzuurmolecuul. De hemoglobine die zo ontstaat, bindt zuurstof en klontert dus niet samen.

De reactie tussen isocyaanzuur en de  $\text{NH}_2$  groep van een globineketen kan als volgt worden weergegeven:



- e. Geef de structuurformule van de groep die in bovenstaande reactievergelijking met **X** is weergegeven.

Deze behandeling vermindert de gevolgen van de aanwezigheid van globine  $\beta_s$  in de hemoglobine van mensen met sikkelcelanemie.

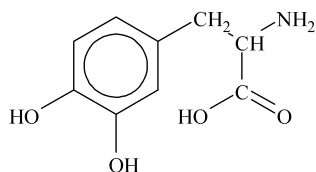
Men zou ook kunnen proberen om ervoor te zorgen dat in het lichaam van lijders aan deze ziekte de aanmaak van globine  $\beta_s$  stopt en in plaats daarvan globine  $\beta$  wordt aangemaakt. Om dat te bereiken zou men in staat moeten zijn de eiwitsynthese te veranderen.

- f. Leg uit welke stof die bij de eiwitsynthese is betrokken in dat geval moet worden veranderd.

## Opgave 2

De ziekte van Parkinson is een neurologische aandoening. Wanneer van een bepaalde soort hersencellen een aanzienlijk deel is afgestorven, komt deze ziekte tot uiting. Deze hersencellen produceren de stof dopamine. Dopamine speelt een rol in de overdracht van impulsen vanuit de hersenen naar het ruggenmerg.

In deze hersencellen wordt dopamine gevormd via twee opeenvolgende reacties. In de eerste reactie wordt uit L-tyrosine met behulp van een enzym L-dopa gevormd. De structuurformule van L-dopa is:



In de tweede reactie ontstaat dopamine uit L-dopa, onder invloed van het enzym L-dopadecarboxylase. Bij deze reactie ontleedt L-dopa tot dopamine en koolstofdioxide. De aanduiding 'L' in L-tyrosine en L-dopa geeft informatie over de ruimtelijke structuur van de moleculen van deze stoffen. In de naam van dopamine is de aanduiding 'L' niet nodig.

a. Geef de reactievergelijking voor de ontleding van L-dopa tot dopamine en koolstofdioxide. Gebruik daarbij structuurformules voor L-dopa en voor dopamine.

b. Leg aan de hand van de structuurformules uit waarom in L-dopa de aanduiding 'L' wel nodig is en waarom die aanduiding in de stofnaam dopamine ontbreekt.

L-dopa wordt vaak aan Parkinson-patiënten toegediend. De bedoeling is dat het toegediende L-dopa in de hersenen wordt omgezet tot dopamine. Het enzym L-dopadecarboxylase komt echter ook in de bloedbaan voor, zodat de omzetting van L-dopa tot dopamine al voor een groot deel buiten de hersenen plaatsvindt. Om dit te voorkomen, wordt het L-dopa vaak samen met een zogenoemde enzymremmer toegediend. Deze enzymremmer bestaat uit moleculen die niet tot de hersencellen kunnen doordringen.

c. Stel een hypothese op waarmee kan worden verklaard dat de enzymremmer de omzetting van L-dopa tot dopamine in de bloedbaan tegengaat.

Over de oorzaak van het afsterven van dopamine-producerende hersencellen bestaan verschillende theorieën. Veel onderzoek wordt gedaan naar een mogelijk genetische oorsprong van deze ziekte. In een artikel in NRC Handelsblad wordt melding gemaakt van de ontdekking van een gen dat bij de ziekte van Parkinson is betrokken: het gen DJ-1. Dit gen bevat de code voor een eiwit, dat ook de naam DJ-1 heeft. De functie van dit eiwit is nog niet geheel duidelijk. Wel heeft men aanwijzingen gevonden dat verlies van de functie van DJ-1 leidt tot het afsterven van de dopamine-producerende hersencellen.

Een Italiaanse onderzoeksgroep heeft onderzoek gedaan binnen een familie waarin de ziekte van Parkinson veel voorkomt. In het artikel waarin dit onderzoek wordt beschreven, staat onder andere het volgende:

*Mensen uit deze familie bleken een fout in hetzelfde gen te hebben. Dat was een puntmutatie. Het veranderde basenpaar leidt bij die patiënten tot een ander aminozuur in het eiwit DJ-1. Het aminozuur proline werd ingebouwd op de plaats van een leucine. Dat verstoort de kokervorm ( $\alpha$ -helix) die het eiwitmolecuul daar heeft.*

*naar: NRC Handelsblad*

In het normale eiwit DJ-1 komt het fragment ~Ala-Leu-Ala~ voor, in het afwijkende eiwit het fragment ~Ala-Pro-Ala~. Dit zijn de aminozuren 165, 166 en 167 van het eiwit.

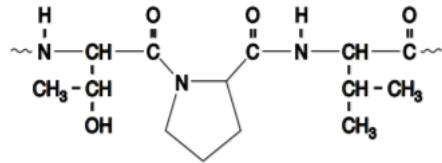
In het tekstfragment wordt verwezen naar de secundaire structuur van het eiwit: de 'kokervorm' of  $\alpha$ -helix. Deze structuur wordt door een bepaalde soort bindingen in stand gehouden. Blijkbaar heeft het inbouwen van het aminozuur proline invloed op deze bindingen.

d. Geef het fragment ~Ala–Pro–Ala~ in een structuurformule weer.

e. Leg mede aan de hand van deze structuurformule uit dat de aanwezigheid van proline op de plaats van leucine de 'kokervorm' van het eiwit kan verstoren. Noem in je uitleg ook de soort bindingen die de 'kokervorm' in stand houdt.

## Antwoorden

### Opgave 1

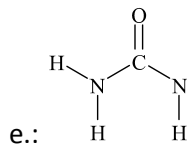


a.

- b. Dat de zijketens van de glutaminezuureenheden en/of de zijketens van de valine-eenheden zich aan de buitenkant van het hemoglobinemolecuul bevinden, is een gevolg van de manier waarop het eiwit zich in de ruimte heeft opgevouwen. Dit gegeven heeft dus betrekking op de tertiaire structuur.

Een juiste uitleg leidt tot het antwoord vanderwaalsbinding of molecuulbinding.

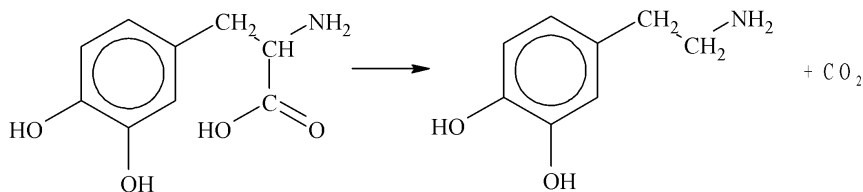
- c. De groepen  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$  zijn apolair / hydrofoob. Het gaat om de vanderwaalsbinding (die ook wel molecuulbinding wordt genoemd).
- d. De zijketens van de glutaminezuureenheden zijn negatief geladen en stoten elkaar dus af.



- f. Je moet de genetische code aanpassen, dus moet het DNA worden veranderd.

### Opgave 2

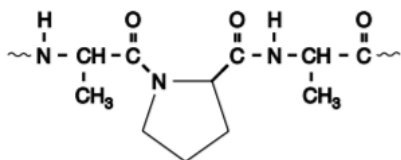
a.



- b. In (een molecuul van) L-dopa komt een asymmetrisch koolstofatoom voor en in (een molecuul van) dopamine niet.

c. Voorbeelden van juiste antwoorden zijn:

- De enzymremmer bindt zich (sterker) aan het enzym (dan L-dopa). Daardoor is de ruimtelijke structuur van het enzym veranderd en past een molecuul L-dopa er niet meer in.
- De enzymremmer heeft zich zodanig gebonden aan het enzym dat het actieve centrum is geblokkeerd.
- Het enzym heeft voorkeur om de enzymremmer om te zetten. Daardoor is het enzym niet beschikbaar om L-dopa om te zetten.



d.

e. Voorbeelden van juiste antwoorden zijn:

- Aan het stikstofatoom van de proline-eenheid in  $\sim\text{Ala-Pro-Ala}\sim$  is geen waterstofatoom gebonden dat een binding zou kunnen vormen met een C=O groep van een andere peptidebinding (terwijl aan het stikstofatoom van de leucine-eenheid in  $\sim\text{Ala-Leu-Ala}\sim$  wel een waterstofatoom is gebonden.

Daardoor is op die plaats de secundaire structuur / 'kokervorm' /  $\alpha$ -helix in het foute eiwit DJ-1 verstoord.)

- Aan het stikstofatoom van de proline-eenheid in  $\sim\text{Ala-Pro-Ala}\sim$  is geen waterstofatoom gebonden dat een waterstofbrug zou kunnen vormen (met een C=O groep van een andere peptidebinding, terwijl aan het stikstofatoom van de leucine-eenheid in  $\sim\text{Ala-Leu-Ala}\sim$  wel een waterstofatoom is gebonden. Daardoor is op die plaats de secundaire structuur / 'kokervorm' /  $\alpha$ -helix in het foute eiwit DJ-1 verstoord.)