

Galactosemie

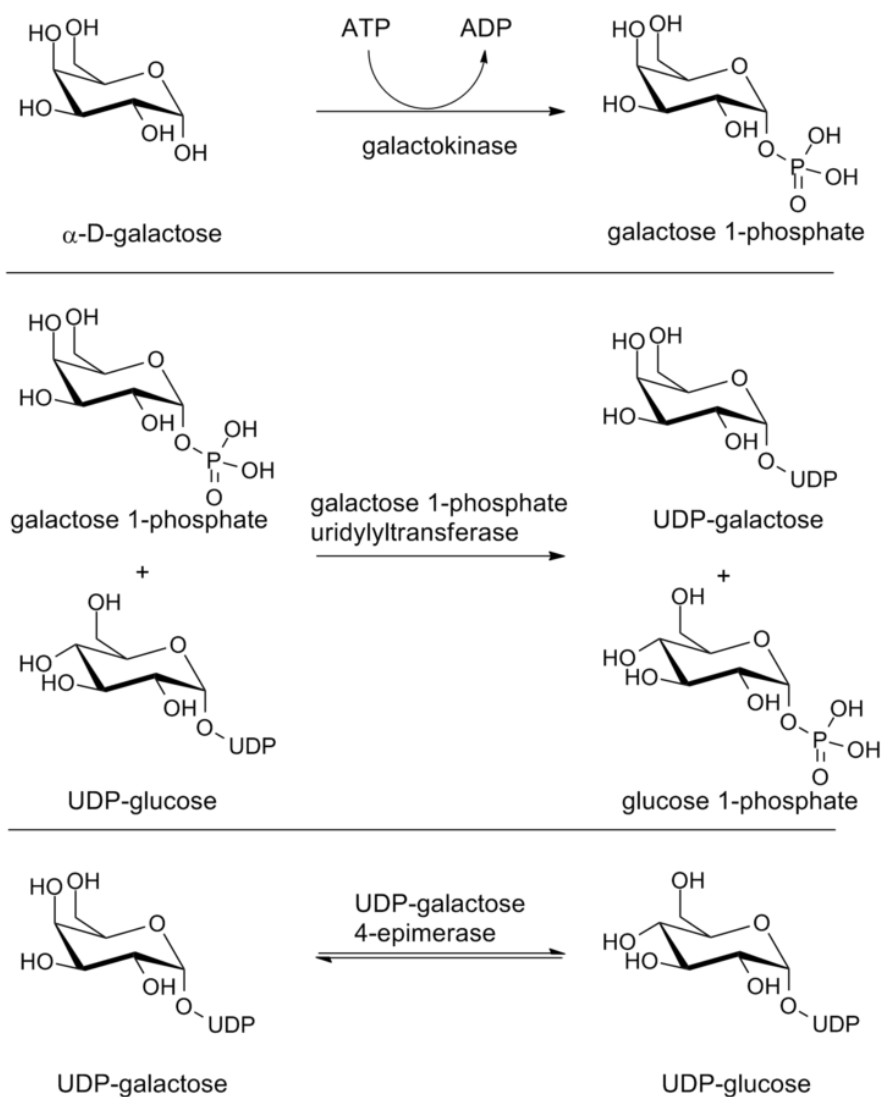
Lactose, ook wel melksuiker, is een disacharide van glucose en galactose. Wanneer iemand lactose binnenkrijgt, wordt het door het enzym lactase afgebroken in de twee monosachariden.

- 1 Geef de reactievergelijking van de afbraak van lactose in glucose en galactose. Gebruik structuurformules, zoals weergegeven in Binastabel 67F1 en 2.
- 2 Wat voor een soort reactie is dit?

Glucose kan meteen in het lichaam worden verwerkt. Galactose wordt daarentegen eerst door een drietal enzymen omgezet in glucose. Deze enzymen zijn GALT, GALK en GALE. GAL staat bij deze enzymen voor galactose, T voor transferase, K voor kinase en E voor epimerase. In figuur 1 zijn drie reactiestappen weergegeven, waarin deze enzymen een rol spelen. Bij patiënten met galactosemie is vaak één van de drie enzymen door een mutatie niet werkzaam en dat zorgt voor een ophoping van galactose. Dit leidt tot allerlei symptomen. De afwezigheid van zo'n enzym wordt deficiëntie genoemd.

GALT-deficiëntie komt het meest voor (circa 1 : 50 000). GALK-deficiëntie komt minder voor (1 : 100 000) en GALE-deficiëntie is zeldzaam.

figuur 1



In GALT zijn de aminozuren 77,78 en 79 van belang voor de enzymatische werking. Dat zijn de aminozuren ~Asn-Asp-Phe~.

3 Geef dit fragment weer in structuurformule.

Er komen binnen verschillende bevolkingsgroepen verschillende mutaties voor. GALT-deficiëntie bij Europese en aanverwante bevolkingsgroepen komt vaak door de puntmutatie die wordt weergegeven als Gln188Arg. Bij Afrikaanse en aanverwante bevolkingsgroepen komt vaak de puntmutatie Ser135Leu voor. Een mildere vorm van GALT-deficiëntie (de Duarte-variant) wordt veroorzaakt door de puntmutatie Asn314Asp. Deze variant van GALT heeft een activiteit van 5-20%, waardoor er nog wel galactose wordt afgebroken.

In de notatie Gln188Arg betekent dat het 188^e aminozuur van het GALT-enzym is gewijzigd van glutamine naar arginine. De andere genoemde puntmutaties, Ser135Leu en Asn314Asp, moeten op vergelijkbare manier worden gelezen.

- 4 Leg uit hoe het codon op het mRNA is gewijzigd door de puntmutatie Gln188Arg. Geef de letter van de nucleotide in het goede mRNA en in het gemuteerde mRNA.
- 5 Leg uit hoe het codon van de coderende streng van het DNA is gewijzigd door de puntmutatie Ser135Leu. Geef de letter van de nucleotide in het goede DNA en in het gemuteerde DNA.
- 6 Leg uit hoe het codon van de matrijsstreng van het DNA is gewijzigd door de puntmutatie Asn314Asp. Geef de letter van de nucleotide in het goede DNA en in het gemuteerde DNA.

Het GALT-enzym dat wordt gevormd door een gemuteerd gen met de puntmutatie Asn314Asp heeft een verminderde activiteit, namelijk 5% tot 20% activiteit in vergelijking met het normale GALT-enzym.

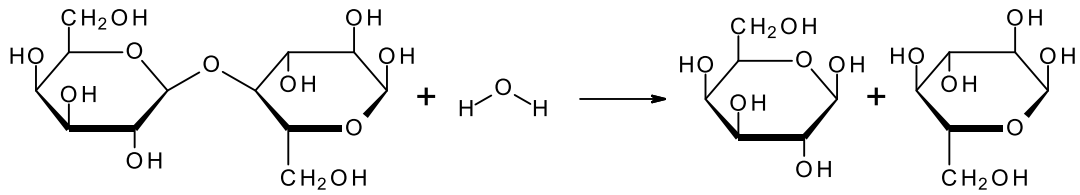
- 7 Geef een verklaring voor het feit dat de mutaties Gln188Arg en Ser135Leu voor een niet werkend enzym leiden en de mutatie Asn314Asp een enzym geeft dat toch enigszins werkzaam is.

Puntmutaties in de GALK- en GALE-enzymen komen minder voor. Binnen een Roma-bevolkingsgroep zijn enkele patiënten ontdekt met de puntmutatie Pro28Thr in het GALK-enzym. In het GALE-enzym komt sporadisch een puntmutatie voor van het 280^e basenpaar in het DNA waardoor een valine wordt vervangen door een methionine.

- 8 Leg uit wat het nummer is van het basenpaar in het DNA dat is gemuteerd in het GALK-enzym met puntmutatie Pro28Thr.
- 9 Leg uit wat het nummer is van het foute aminozuur in het gemuteerde eiwit dat is ontstaan door de puntmutatie van het 280^e basenpaar in het DNA.

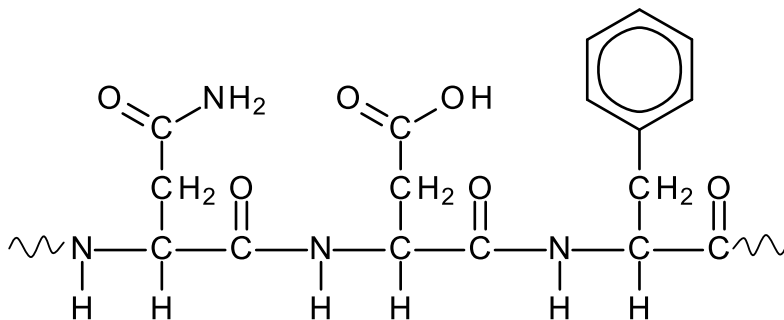
Uitwerkingen

1



2 Hydrolyse

3



4 mRNA codon Gln: **CAA** **CAG**
mRNA codon Arg: **CGA** **CGG** CGU/C AGA AGG

De tweede nucleotide van het codon in het mRNA is gewijzigd van een A in een G.

5 mRNA codon Ser: **UCA** **UCG** UCU/C AGU/C
mRNA codon Leu: **UUA** **UUG** CUA CUG CUU/C

De tweede nucleotide van het codon in het mRNA is gewijzigd van een C in een U.

De code in de coderende streng is gelijk aan het mRNA (T ipv U), dus: de tweede nucleotide van het codon in de coderende streng is gewijzigd van een C in een T.

6 mRNA codon Asn: **AAU/C**
mRNA codon Asp: **GAU/C**

De eerste nucleotide van het codon in het mRNA is gewijzigd van een A in een G.

De code in de matrijsstreng is antiparallel aan het mRNA (T ipv U), dus: de tweede nucleotide van het codon in de coderende streng is gewijzigd van een T in een C.

7 Blijkbaar heeft de puntmutatie Asn314Asp een beperkte invloed op de tertiaire structuur, zodat het eiwit nog enigszins kan functioneren. De andere mutaties geven zo'n ingrijpende verandering van de tertiaire structuur, dat het enzym niet meer werkzaam is.

8 mRNA codon Pro: **CCA** **CCG** **CCU/C**
mRNA codon Thr: **ACA** **ACG** **ACU/C**

Het eerste basepaar van dit codon is gemuteerd. Dit is het 28^e codon en wordt gevormd door het $3 \times 28 = 84$, dus 82^e, 83^e en 84^e basepaar. Het 82^e basepaar zal dus zijn gemuteerd.

9 $\frac{280}{3} = 93\frac{1}{3}$

Een codon wordt gevormd door 3 basenparen. 280 is niet deelbaar door 3. 279 wel (= 93), dus het 93^e aminozuur wordt gevormd door basenparen 277, 278 en 279. Het 280^e basepaar is dus het eerste basepaar van het 94^e aminozuur. Het 94^e aminozuur is dus gemuteerd.