
Galactosemie

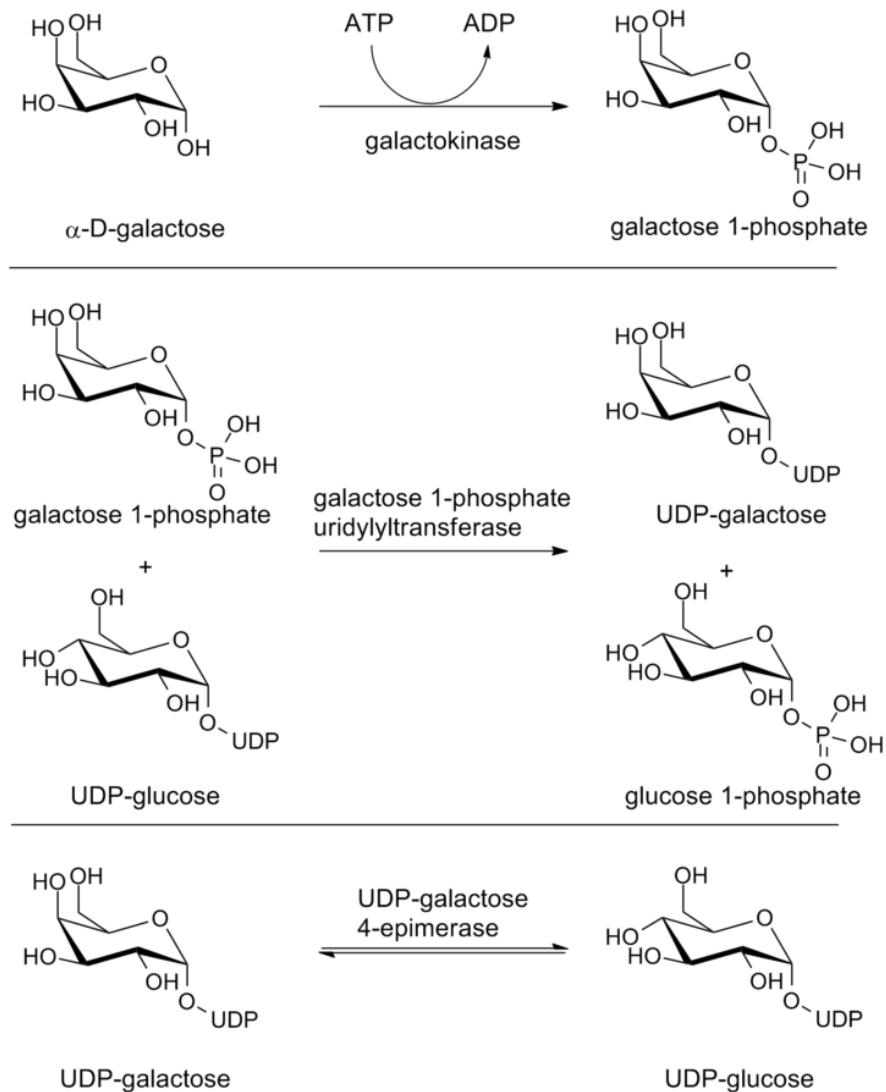
Lactose, ook wel melksuiker, is een disacharide van glucose en galactose. Wanneer iemand lactose binnenkrijgt, wordt het door het enzym lactase afgebroken in de twee monosachariden.

- 1 Geef de reactievergelijking van de afbraak van lactose in glucose en galactose. Gebruik structuurformules, zoals weergegeven in Binastabel 67F1 en 67F2.
- 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. We bekijken er drie.

GALT-deficiëntie bij Europese en aanverwante bevolkingsgroepen komt vaak door de puntmutatie die wordt weergegeven als Gln188Arg. In de notatie Gln188Arg betekent dat het 188^e aminozuur van het GALT-enzym is gewijzigd van glutamine naar arginine.

- 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. Geef ook het nummer van het basenpaar dat is gemuteerd.

GALT-deficiëntie bij Afrikaanse en aanverwante bevolkingsgroepen wordt veroorzaakt door een puntmutatie van het 404^e basenpaar in het DNA. Hieronder is een stukje van de goede coderende DNA-streng en van de gemuteerde coderende DNA-streng weergegeven met daarin de 404^e nucleotide aangegeven.

404
↓

Goede DNA code: · · · T T C C A C C C C T G G T **C** G G · · ·

Foute DNA code: · · · T T C C A C C C C T G G T **T** G G · · ·

- 5 Geef de mutatie in de primaire structuur weer zoals is gedaan in opgave 4.

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.

- 6 Leg uit hoe de codon's van de coderende en de matrijsstreng van het DNA en van het mRNA zijn gewijzigd door de puntmutatie Asn314Asp. Noteer je antwoord als volgt:

	<i>Goede codon</i>	<i>Foute codon</i>
<i>mRNA</i>	...	...
<i>DNA code</i>	...	...
<i>DNA matrijs</i>	...	...

- 7 Geef een verklaring voor het feit dat de mutaties van opgaven 4 en 5 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.

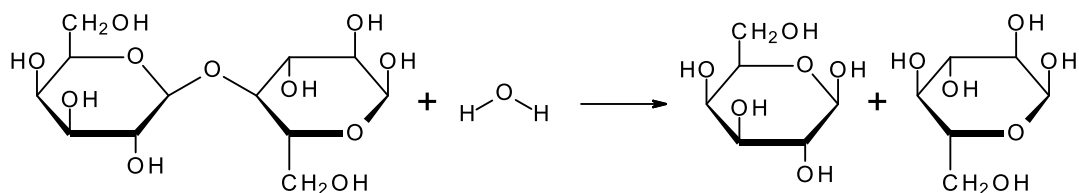
- 8** Leg uit wat het nummer is van het basenpaar in het DNA dat is gemuteerd in het GALK-enzym met puntmutatie Pro28Thr.

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.

- 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. Geef de letter van de nucleotide in het goede mRNA en in het gemuteerde mRNA.

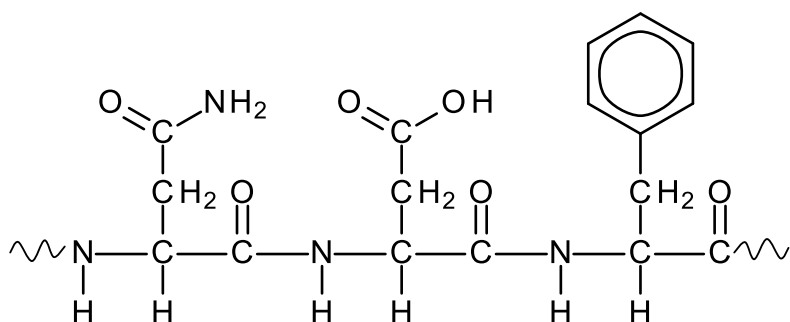
Uitwerkingen

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. Het gaat om nucleotiden 562, 563 en 564, want $188 \times 3 = 564$. Dus basenpaar 563 is gemuteerd.

5 $\frac{404}{3} = 134\frac{2}{3}$, dus het gaat om het 2^e basenpaar van het 135^e codon.

Het codon in het DNA is dus TCG (nucleotide er voor en er na)

Weergegeven is de coderende streng van het DNA, dus omzetten naar mRNA: dezelfde code, maar U i.p.v. T:

Goede codon mRNA: UCG dus Ser

Foute codon mRNA: UUG dus Leu

Notatie: Ser135Leu

- 6 Codons op mRNA voor Asn: **AAU/C**
Codon op mRNA voor Asp: **GAU/C**

	Goede codon	Foute codon	
mRNA	AAU/C	GAU/C	
DNA code	AAT/C	GAT/C	Gelijk aan mRNA, T i.p.v. U
DNA matrijs	TTA/C	CTA/G	antiparallel coderend DNA

- 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 basenpaar. Het 82^e basenpaar 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 basenpaar is dus het eerste basenpaar van het 94^e aminozuur. Het 94^e aminozuur is dus gemuteerd.

Val: GUA **GUG** GUU/C
Met: **AUG**

Inderdaad de eerste nucleotide: Een G is gemuteerd in een A.