

## De ziekte van Leigh

In 2007 is de Tim Foundation opgericht door de ouders van Tim Polderman. Tim heeft de ziekte van Leigh, een ziekte waarbij de mitochondriën niet goed functioneren. De Tim Foundation werft geld en steunt hiermee het onderzoek naar deze stofwisselingsziekte.

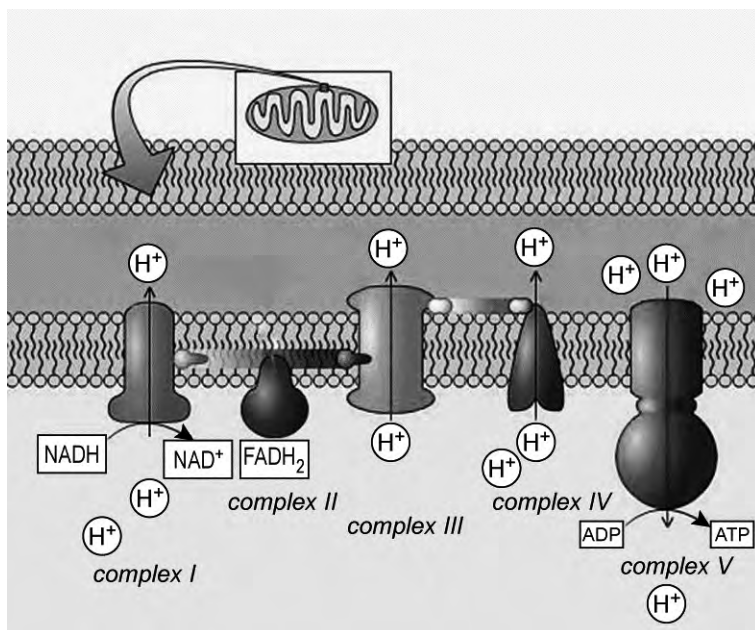
De eerste symptomen van de ziekte van Leigh doen zich vaak al op jonge leeftijd voor: een slechte motorische ontwikkeling, groeiachterstand en stijve spieren. Later komen daar problemen met ademen en eten bij.

De levensverwachting van patiënten is laag en er bestaat nog geen medicijn tegen de ziekte.

Oorzaken van de ziekte van Leigh zijn één of meer afwijkingen in de mitochondriale ademhalingsketen: een deficiëntie in complex I, complex II, complex IV en/of complex V (ATP-synthase), of een afwijking in het pyruvaat dehydrogenase complex (betrokken bij de vorming van acetyl-coënzym A uit pyrodruivenzuur).

In afbeelding 1 is de mitochondriale ademhalingsketen weergegeven.

afbeelding 1



In de ademhalingsketen worden de energierijke moleculen NADH en FADH<sub>2</sub> omgezet.

2p 11 Bij welke (deel)processen zijn NADH en FADH<sub>2</sub> ontstaan?

NADH

FADH<sub>2</sub>

A glycolyse

citroenzuurcyclus

B glycolyse

glycolyse en citroenzuurcyclus

C glycolyse en citroenzuurcyclus

citroenzuurcyclus

D glycolyse en citroenzuurcyclus

glycolyse en citroenzuurcyclus

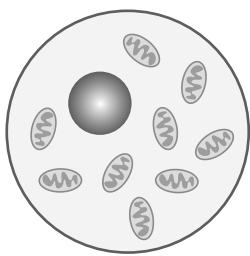
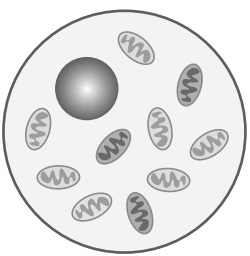
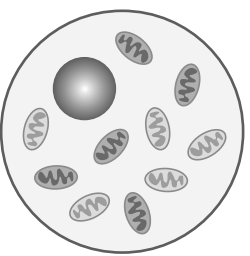
- 2p 12 Wat is de bijdrage van de ademhalingsketen aan de netto ATP-opbrengst van de aerobe dissimilatie van glucose?
- A ongeveer 70%
  - B ongeveer 75%
  - C ongeveer 90%
  - D bijna 100%

Bij Leigh patiënten is er soms een verhoogd lactaatgehalte (melkzuurgehalte) in het bloed. Patiënten met een variant van de ziekte van Leigh, die veroorzaakt wordt door een deficiëntie in het pyruvaat dehydrogenase complex, kunnen gebaat zijn bij een dieet dat arm is aan koolhydraten en rijk is aan vet.



- 3p 13 – Leg uit waardoor een koolhydraatrijk dieet niet geschikt is voor deze Leigh patiënten.  
 – Waardoor kunnen ze wel gebaat zijn bij een dieet met veel vet?

Bij naar schatting 30% van alle Leigh patiënten is de oorzaak van de ziekte een mutantgen in het mitochondriale DNA. Doordat in cellen zowel ‘gezonde’ (zonder het mutantgen) als ‘mutante’ (met het mutantgen) mitochondriën kunnen voorkomen, verschilt de intensiteit van de ziekte tussen patiënten sterk. Dit is schematisch weergegeven in afbeelding 2.

**afbeelding 2**

cellulaire homoplasmie	cellulaire heteroplasmie	
		
alleen ‘gezonde’ mitochondria	30% ‘mutante’ mitochondria	50% ‘mutante’ mitochondria

Legenda:

 = ‘gezond’ mitochondrium     = ‘mutant’ mitochondrium

De intensiteit van de ziekte kan ook binnen een familie zeer verschillen. Zo kan een moeder met slechts 20% mutante mitochondria de ziekte onmerkbaar bij zich dragen en zowel kinderen krijgen die geen last hebben, als kinderen krijgen die ernstige symptomen van de ziekte van Leigh hebben.

- 2p 14 Leg uit hoe het mogelijk is dat een kind van deze moeder een ernstige vorm van de ziekte van Leigh krijgt.

De meest voorkomende mutatie van het mitochondriaal DNA (mtDNA) die de ziekte van Leigh veroorzaakt is een mutatie in het ATP-synthase-gen: op positie 8993 is in de coderende streng thymine vervangen door guanine. Hierdoor wordt er in plaats van leucine een ander aminozuur in het ATP-synthase ingebouwd.

2p **15** Welk aminozuur kan dat zijn?

- A alleen arginine
- B alleen fenylalanine
- C alleen valine
- D arginine of tryptofaan
- E fenylalanine of cysteïne
- F valine of glycine

In enkele gevallen is er bij de ziekte van Leigh sprake van mutant-tRNA-genen. Over de gevolgen van een mutatie in tRNA worden twee beweringen gedaan:

- 1 Het anticodon van mutant-tRNA kan veranderd zijn, zodat een verkeerd aminozuur aan een aminozuurketen wordt gekoppeld;
- 2 Het mutant-tRNA past door de veranderde ruimtelijke vorm niet meer in het ribosoom.

2p **16** Welke bewering kan of welke beweringen kunnen juist zijn?

- A geen van beide
- B alleen 1
- C alleen 2
- D zowel 1 als 2

Complex I van de ademhalingsketen (zie afbeelding 1 op pagina 7) bestaat uit 46 subeenheden. Het mtDNA bevat informatie voor de aminozuurvolgorde van slechts 7 van deze subeenheden. De genen die coderen voor de overige 39 subeenheden liggen in het kDNA (kern DNA).

2p **17** – Waar vindt transcriptie van deze 39 genen plaats?  
– Waar vindt de translatie ervan plaats?

	transcriptie	translatie
A	in de kern	in de kern
B	in de kern	in het cytoplasma
C	in de kern	in de mitochondria
D	in het cytoplasma	in het cytoplasma
E	in het cytoplasma	in de mitochondria
F	in de mitochondria	in de mitochondria