Asbjørn Følling en de ontdekking van PKU

In 1934 bezocht de moeder van twee kinderen met een verstandelijke beperking de Noorse arts Asbjørn Følling. De moeder vond dat de urine van haar kinderen een afwijkende geur had en ze vermoedde dat die geur iets met de beperking van de kinderen te maken had. Vanwege de geur, die mogelijk op suikerziekte wees, voegde Følling aan de urine een paar druppels toe van een oplossing van ijzer(III)chloride ($FeCl_3$), een standaardtest voor suikerziekte. Indien iemand aan suikerziekte lijdt, kleurt de urine paars-rood. Følling nam echter een groene kleur waar, die na enkele minuten verdween.
Følling isoleerde uit de urine een witte vaste stof (stof X). Hij toonde vervolgens aan dat stof X de groenkleuring van de urine veroorzaakte en dat stof X niet aanwezig was in de urine van gezonde mensen.

2p **6** Beschrijf hoe Følling te werk kan zijn gegaan om aan te tonen dat stof X de groenkleuring van de urine veroorzaakt en dat stof X niet aanwezig is in de urine van gezonde mensen.

Om te achterhalen wat de molecuulformule van stof X is, deed Følling twee bepalingen.
- Hij voerde eerst een titratie uit met natronloog. Hij nam hierbij aan dat stof X een éénwaardig zuur is. Deze aanname bleek later geheel juist te zijn. Uit de titratie leidde hij af dat de molaire massa van stof X 164 g mol^{-1} bedraagt.
- Hij liet 4,69 mg van stof X volledig verbranden. Hierbij ontstond uitsluitend 11,2 mg CO_2 en 2,08 mg H_2O.

Met behulp van de gegevens uit deze twee bepalingen berekende Følling dat de molecuulformule van stof X $C_9H_8O_3$ is.

4p **7** Geef deze berekening.

Om de structuurformule van stof X te achterhalen, deed Følling nog enige andere experimenten. Toen hij stof X liet reageren met een sterke oxidator, ontstonden daaruit twee reactieproducten. Bij nader onderzoek bleken dat benzeencarbonzuur en ethaandizuur te zijn.
Følling trok uit deze waarneming de conclusie dat stof X was ontstaan uit het aminozuur fenylalanine. Later in het onderzoek bleek ook deze conclusie geheel juist te zijn.

2p **8** Geef een mogelijke structuurformule voor stof X. Houd daarbij ook rekening met eerder in deze opgave verstrekte gegevens.

Bij gezonde mensen wordt fenylalanine in het lichaam grotendeels omgezet tot een ander aminozuur doordat in een molecuul fenylalanine een OH groep wordt aangebracht (hydroxyleren).

1p **9** Geef de naam van het aminozuur dat ontstaat wanneer bij gezonde mensen fenylalanine door hydroxylering wordt omgezet.

Bij de kinderen vond de hydroxylering van fenylalanine kennelijk niet plaats. Følling vermoedde dat dit kwam door een genetische afwijking (mutatie) waardoor een voor de omzetting noodzakelijk enzym niet werkte. Het fenylalanine werd bij de kinderen kennelijk omgezet tot stof X. Omdat deze omzetting langzaam verloopt, hoopt fenylalanine zich op in het lichaam. Een gevolg daarvan is dat de hersenen en het zenuwstelsel worden aangetast. Deze genetische afwijking wordt reeds vele jaren phenylketonurie (PKU) genoemd.
Følling deed tot slot een onderzoek om na te gaan of gezonde mensen fenylalanine omzetten zonder dat daarbij stof X ontstaat. Hij kocht synthetisch gemaakte fenylalanine en nam een kleine hoeveelheid in. Toen hij daarna een test met ijzer(III)chloride uitvoerde, kleurde zijn urine tegen zijn verwachting in groen. Ook bij geteste medewerkers kleurde de urine groen na het toevoegen van enkele druppels ijzer(III)chloride-oplossing. De verklaring voor deze waarneming kwam enige tijd later. Er zijn twee vormen van fenylalanine.

2p **10** Leg aan de hand van de structuurformule van fenylalanine uit dat er twee vormen van deze stof bestaan.

3p **11** Geef een mogelijke verklaring voor de groenkleuring van de urine van Følling en zijn medewerkers na inname van synthetisch gemaakte fenylalanine.