

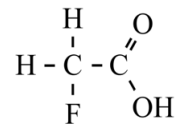
Gifblaar

In Zuid-Afrika groeit de gifblaar, een plant die giftig is voor veel dieren. In 1944 slaagde de Zuid-Afrikaanse onderzoeker Marais erin de gifstof uit deze plant te isoleren: fluorethaanzuur (zie figuur 1).

Om de molecuulformule van de gifstof te bepalen, gebruikte Marais onder andere een element-analyse.

Bij een van de proeven werd hiervoor het fluorethaanzuur met behulp van een calciumhydroxide-oplossing omgezet tot de geconjugeerde base fluorethanoaat. Bij indampen ontstond hieruit calciumfluorethanoaat.

figuur 1



fluorethaanzuur

- 1p 8 Geef de verhoudingsformule van het gevormde calciumfluorethanoaat.

Marais bepaalde ook de LD_{50} -waarde van fluorethaanzuur bij konijnen door ze gedroogde bladeren van de gifblaar te voeren.

De LD_{50} -waarde is de dosis waarbij 50% van de dieren die eraan zijn blootgesteld, sterft. Deze dosis bedroeg 0,40 mg fluorethaanzuur per kg lichaamsgewicht. Het blad van de gifblaar bevat gemiddeld 90 μg F per g gedroogd blad. Dit fluor is uitsluitend aanwezig in fluorethaanzuur.

- 4p 9 Bereken bij hoeveel gram vers blad van de gifblaar de LD_{50} -waarde voor een konijn wordt overschreden.

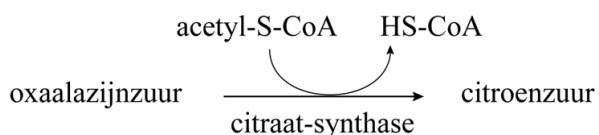
Geef de uitkomst in het juiste aantal significante cijfers.

Gebruik hierbij de volgende gegevens:

- Een konijn weegt gemiddeld 2,0 kg.
- Een vers blad van de gifblaar bevat 85 massaprocent water. Bij het drogen is uitsluitend water uit het blad verdampt.

De Engelse onderzoeker R.A. Peters heeft rond 1950 baanbrekend onderzoek gedaan naar de biochemische werking van fluorethaanzuur. Hij ontdekte dat de citroenzuurcyclus niet meer functioneert in cellen waaraan fluorethaanzuur is toegevoegd. In figuur 2 is een gedeelte van de gewone citroenzuurcyclus schematisch weergegeven.

figuur 2



Acetyl-S-CoA is ontstaan door een condensatiereactie van co-enzym A (HS-CoA) met ethaanzuur. Een SH-groep van co-enzym A wordt hierbij omgezet tot een zogeheten thio-estergroep. Een thio-estergroep is vergelijkbaar met een gewone estergroep, waarin het enkelgebonden O-atoom is vervangen door een S-atoom.

Peters ontdekte dat fluorethaanzuur de plaats inneemt van ethaanzuur in de citroenzuurcyclus, waardoor fluoracetyl-S-CoA wordt gevormd.

In de volgende stap van de citroenzuurcyclus wordt fluoracetyl-S-CoA door het enzym citraat-synthase met oxaalazijnzuur omgezet tot fluorcitraanzuur ($C_6H_7FO_7$).

- 2p **10** Voer de volgende opdrachten uit:
- Geef de structuurformule van fluoracetyl-S-CoA. Gebruik hierbij de aanduiding -S-CoA.
 - Geef de structuurformule van fluorcitraanzuur.
- Gebruik hierbij Binas-tabel 68C of ScienceData-tabel 13.9.e.

Na de vorming van fluorcitraanzuur treden in het actieve centrum van het enzym aconitase de volgende processen na elkaar op:

stap 1: Een molecuul fluorcitraanzuur wordt omgezet tot een molecuul water en een molecuul fluor-*cis*-aconietzuur.

stap 2: Vervolgens roteert het molecuul fluor-*cis*-aconietzuur 180° in het actieve centrum.

stap 3: Daarna wordt het molecuul fluor-*cis*-aconietzuur met een molecuul water omgezet tot een molecuul *trans*-hydroxyaconietzuur.

Het *trans*-hydroxyaconietzuur kan niet meer loskomen uit het actieve centrum, waardoor de stofwisseling van een dier dat de plant eet, wordt ontregeld.

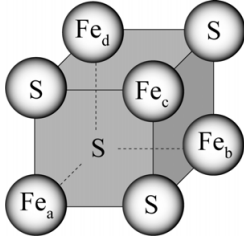
In een molecuul *trans*-hydroxyaconietzuur staan de COOH-groepen in een *trans*-configuratie ten opzichte van elkaar.

Op de uitwerkbijlage is de omzetting van fluor-*cis*-aconietzuur volgens stap 3 onvolledig weergegeven.

- 2p **11** Voer de volgende opdrachten uit:
- Geef in het omkaderde deel met pijlen weer hoe elektronenparen worden verplaatst.
 - Teken de ontbrekende atomen/atoomgroepen in *trans*-hydroxyaconietzuur.

In het actieve centrum van aconitase is een kubusvormig cluster met de formule $\text{Fe}_4\text{S}_4^{2+}$ gebonden aan de peptideketen. In figuur 3 is dit cluster schematisch weergegeven, waarbij ladingen zijn weggelaten.

figuur 3



Het cluster $\text{Fe}_4\text{S}_4^{2+}$ is opgebouwd uit ijzerionen en sulfide-ionen. De ladingen van de aanwezige ijzerionen en de sulfide-ionen wijken niet af van de gebruikelijke ladingen.

- 2p **12** Geef voor elke ionsoort die in het cluster aanwezig is de lading en het aantal deeltjes.

De ijzerionen Fe_c en Fe_d zijn gebonden aan de peptideketen van aconitase via cysteïne-eenheden. Hierbij is de S–H-binding vervangen door een S–Fe-binding.

De cysteïne-eenheden die binden aan Fe_c en Fe_d maken deel uit van het peptidefragment $\sim\text{Cys-Gly-Pro-Cys}\sim$.

- 4p **13** Teken dit peptidefragment. Gebruik hierbij structuurformules.
- Het cluster hoeft je niet te tekenen.
 - Geef de bindingen die het peptidefragment heeft met de ijzerionen Fe_c en Fe_d weer als –S–Fe.