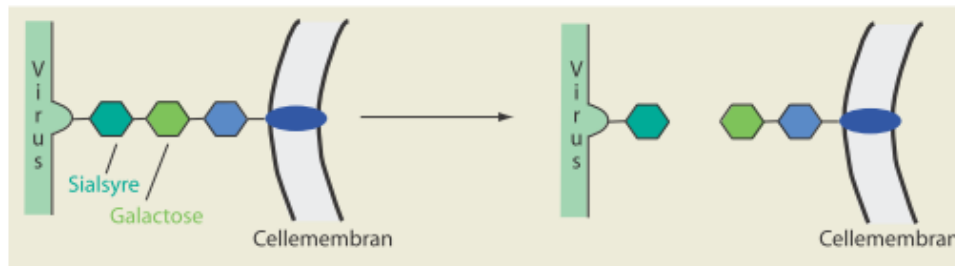
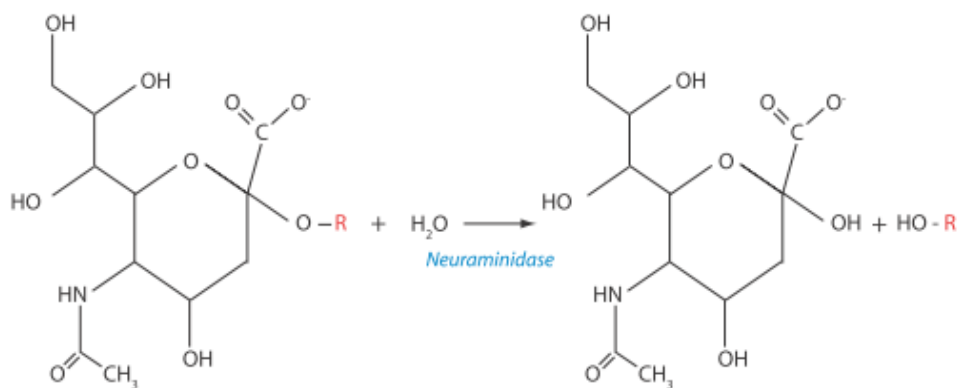


Opgave 2. Tamiflu

Ved en virusinfektion spredes vira fra celle til celle. En virus forlader værtscellen ved at spalte sig fri fra værtscellens membran. Det sker vha. enzymet neuraminidase. Neuraminidase spalter sialsyre fra cellemembranens glycoproteiner, hvorved viruspartiklen frigøres, se *figur 1a*. Der findes flere typer af neuraminidaser, N1 – N5, og disse benyttes til at inddele influenzavira i undergrupper.



a)



b)

Figur 1.

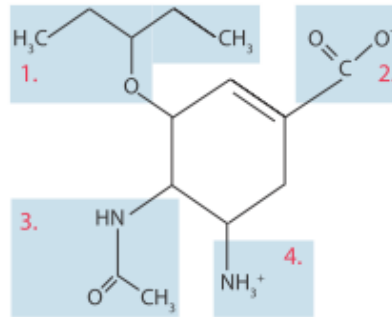
a) Neuraminidases fraspaltning af sialsyre fra glycoproteiner i værtscellens membran.

b) Reaktionsskema for fraspaltning af sialsyren N-acetylneuraminsyre.

1. Angiv reaktionstypen for enzymreaktionen i *figur 1b*.
2. Angiv, hvilken enzymklasse neuraminidase tilhører.

Lægemidlet Tamiflu benyttes til at bekæmpe virusinfektioner især i begyndelsen af sygdomsforløbet. Efter at præparatet er optaget i kroppen, spaltes det til det aktive stof GS4071. GS4071 hæmmer neuraminidase, og derved hæmmes viruspartiklernes evne til at spredes til nye celler i kroppen.

Figur 2 viser strukturformel for GS4071. På figuren er markeret fire områder af molekylet. Hvert område kan karakteriseres i forhold til følgende; ladning, polaritet og frie elektronpar.

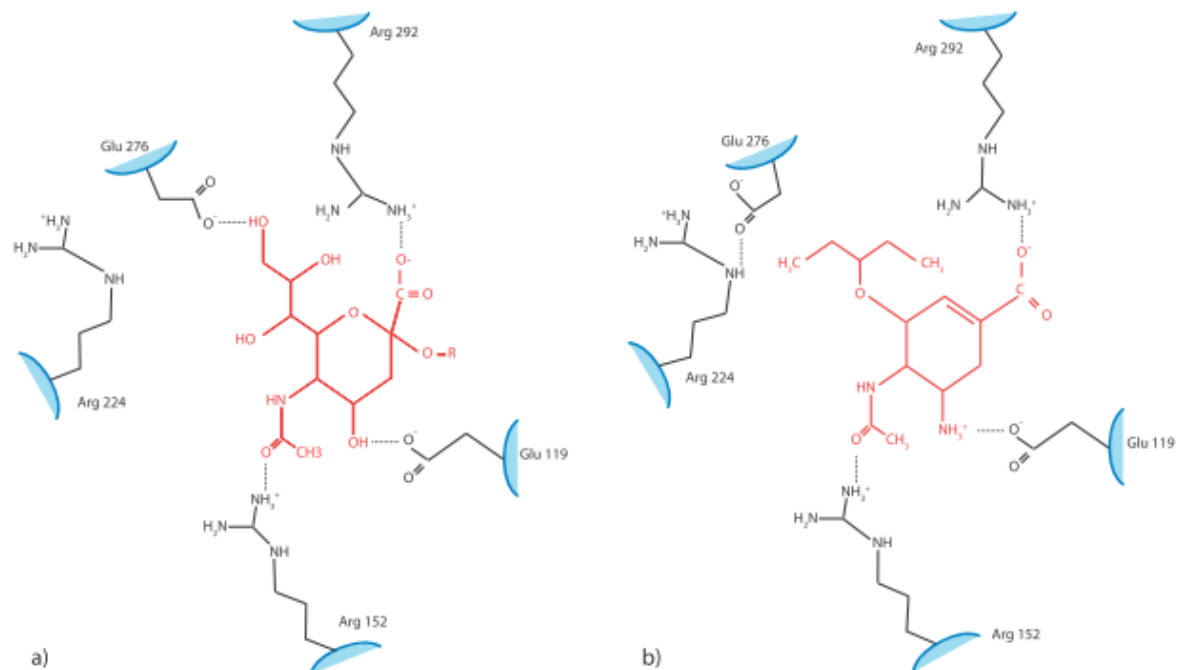


Figur 2.
Molekylstruktur for GS4071 med 4 markerede områder.

3. Udfyld nedenstående skema på vedlagte bilag. Marker med kryds i skemaet, hvilke områder der opfylder de nævnte egenskaber.

	Området indeholder negativt ladet gruppe	Området indeholder positivt ladet gruppe	Området indeholder frie elektronpar	Området er upolært	Området er polært
Område 1					
Område 2					
Område 3					
Område 4					

GS4071 er en kompetitiv inhibitor af neuraminidase. Det bindes til enzymets aktive område, se figur 3a og b.



Figur 3.

a) Sialsyres og b) GS4071s binding til aminosyrer i neuraminidases aktive område.

De to molekyler er angivet med rødt. Kun et mindre antal aminosyrer er vist på figuren.

4. Redegør for, hvorfor GS4071 kan virke som inhibitor på neuraminidase. Inddrag figur 3a og b.

I 1997 identificerede man hos en thailandsk pige en stamme af fugleinfluenzavirus (H5N1), som var resistent overfor Tamiflu. Efterfølgende sekvensering af virus-RNA viste, at den pågældende virus ved mutation havde fået skiftet aminosyre nr. 274 i enzymets aktive område ud, så der optrådte tyrosin i stedet for histidin. Histidin 274 er ikke vist i figur 3.

5. Giv en mulig forklaring på, hvilken mutation der er opstået hos denne virusstamme, og på hvordan en sådan mutation kan medføre resistens overfor Tamiflu.