

Tentamen

Biomoleculaire Chemie

Donderdag 23 juni 2016

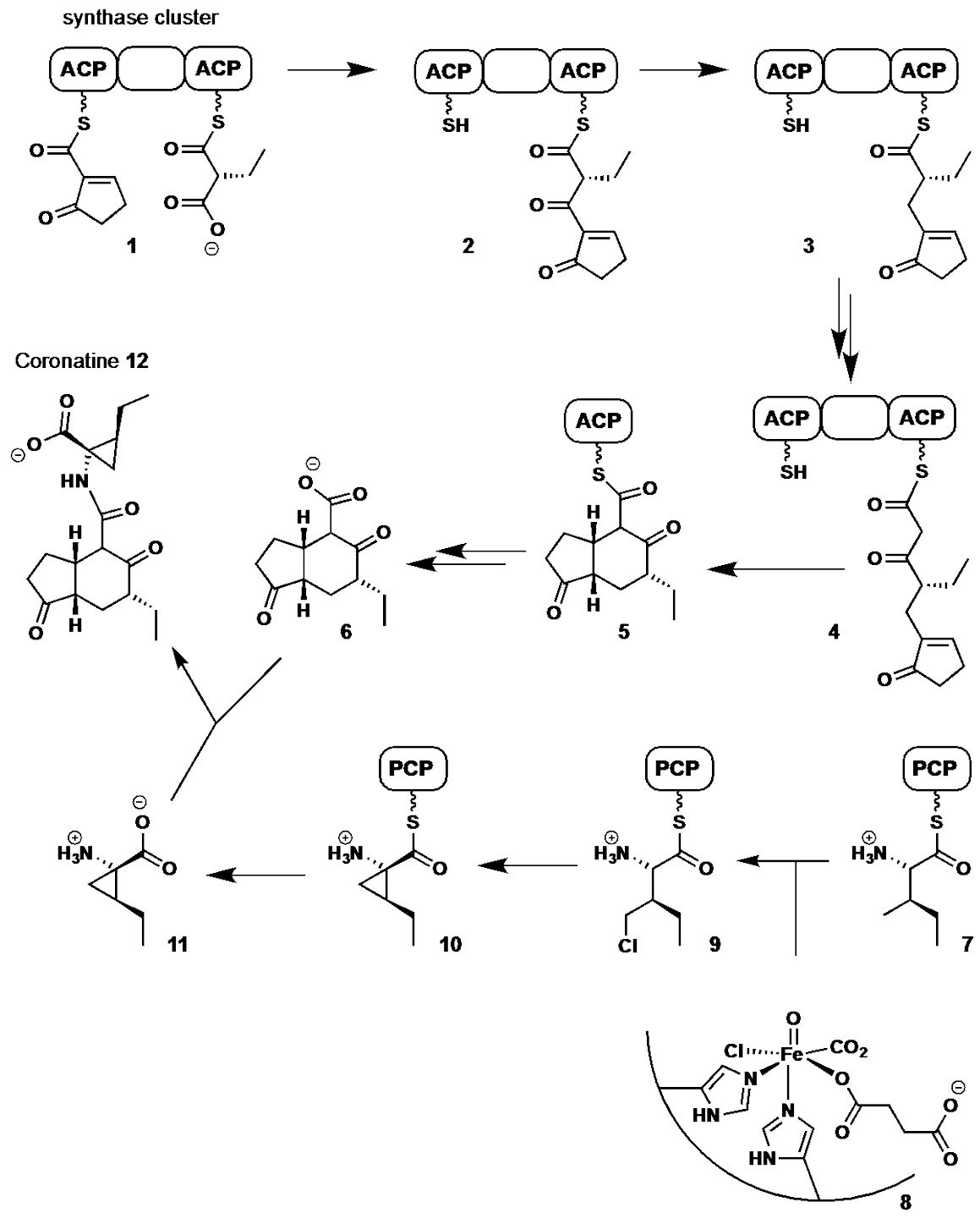
9:00 – 12:00

Wanneer het gebruik van cofactoren niet vermeld staat in de vraag dienen deze niet gebruikt te worden!

Opgave 1 (45 punten)

Hier beneden staat de biosynthese van coronatine **12**, een toxine geproduceerd door *Pseudomonas syringae*, schematische weergegeven. Coronatine wordt gesynthetiseerd middels een polyketide synthese cluster.

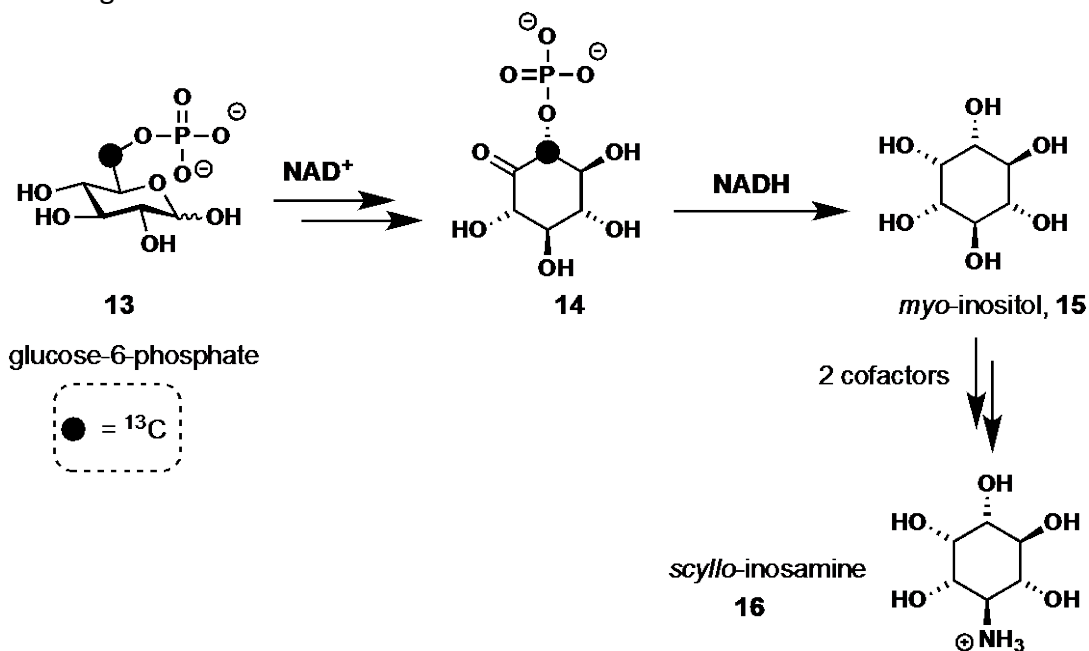
- A) Geef het mechanisme van de reacties, waarmee **1** wordt omgezet in **2**.
- B) De keton groep in **2** wordt verwijderd om **3** te maken. Hiervoor zijn een aantal stappen nodig en wordt er een cofactor gebruikt. Geef het mechanisme van de reacties, die gebruikt worden om **2** om te zetten in **3**.
- C) Na nog een verlenging van de koolstof keten, wordt **4** omgezet in **5**. Geef een plausibel mechanisme voor de transformatie van **4** naar **5**.
- D) Parallel aan de synthese van **6** wordt cyclopropan aminosuur **11** gesynthetiseerd. Hiertoe wordt *iso*-leucine derivaat **7** gechlloreerd door middel van een enzym, dat in zijn active site het weergegeven ijzer centrum (**8**) bevat. Geef een plausibel mechanisme voor de omzetting van **7** naar **9**. Geef de formele oxidatie toestanden aan van het ijzeratoom tijdens de transformaties. [NB: Bij deze omzetting wordt het active site Fe-cluster uiteindelijk omgezet in een Fe-OH cluster. Regeneratie van de actieve vorm van het enzym gebeurt vervolgens door het OH⁻ ligand te vervangen door een Cl⁻]
- E) Geef een plausibel mechanisme voor de vorming van de cyclopropan verbinding **10** uit **9**.



Opgave 2 (20 punten)

Aminoglycoside antibiotica zijn opgebouwd uit een inositol-core, gefunctionaliseerd met amino groepen. Hierbeneden staat de biosynthese van *myo*-inositol **15** en *scyllo*-inosamine **16** uit glucose-6-phosphate **13** weergegeven.

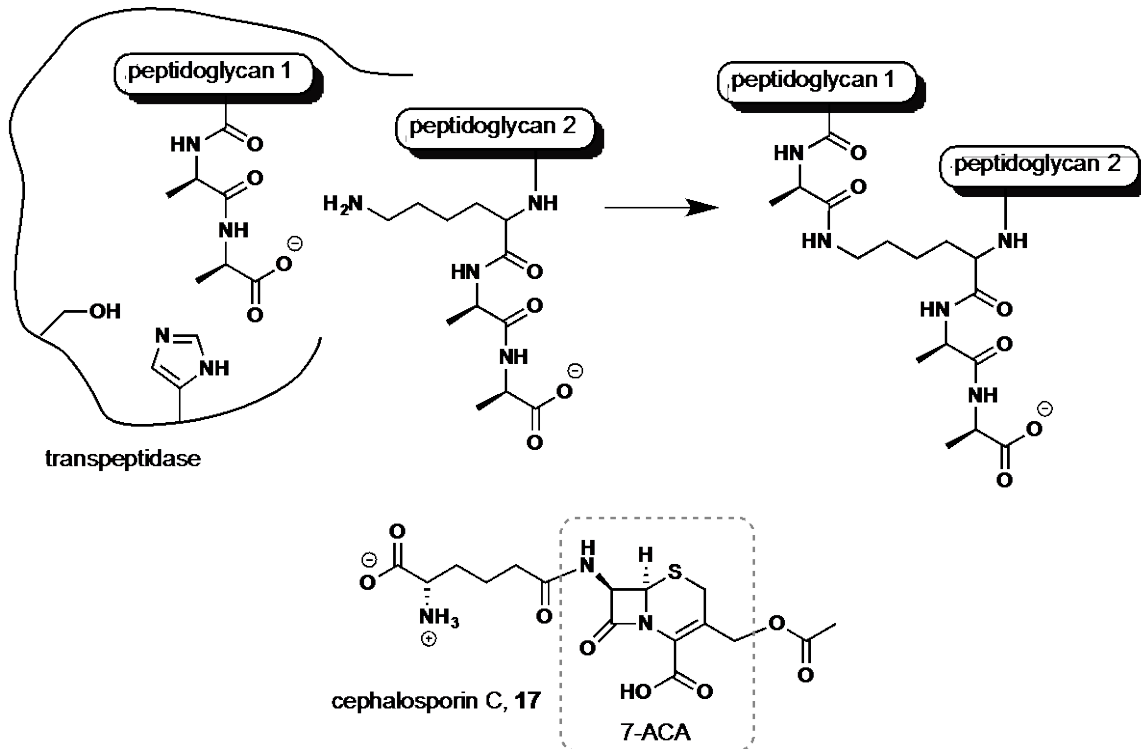
- A) In de eerste stap van deze biosynthese route wordt glucose-6-phosphate **13** omgezet in keton **14**. Bij deze transformatie wordt NAD⁺ gebruikt. Het ¹³C-gelabelde C6 atoom in **13** komt terecht naast de keton functie in **14**. Geef het mechanisme van de reacties die betrokken zijn bij de omzetting van **13** in **14**.
- B) *Myo*-inositol **15** kan worden omgezet in *scyllo*-inosamine **16** in twee transformaties. Hierbij worden twee cofactoren geconsumeerd. Geef de cofactoren en de mechanismen voor de reactiestappen die bij deze transformaties gebruikt worden.



Opgave 3 (15 punten)

Hierbeneden staat weergegeven hoe peptidoglycaan gecrosslinked wordt door een transpeptidase enzym. Het antibioticum cephalosporine C (**17**) is ook weergegeven.

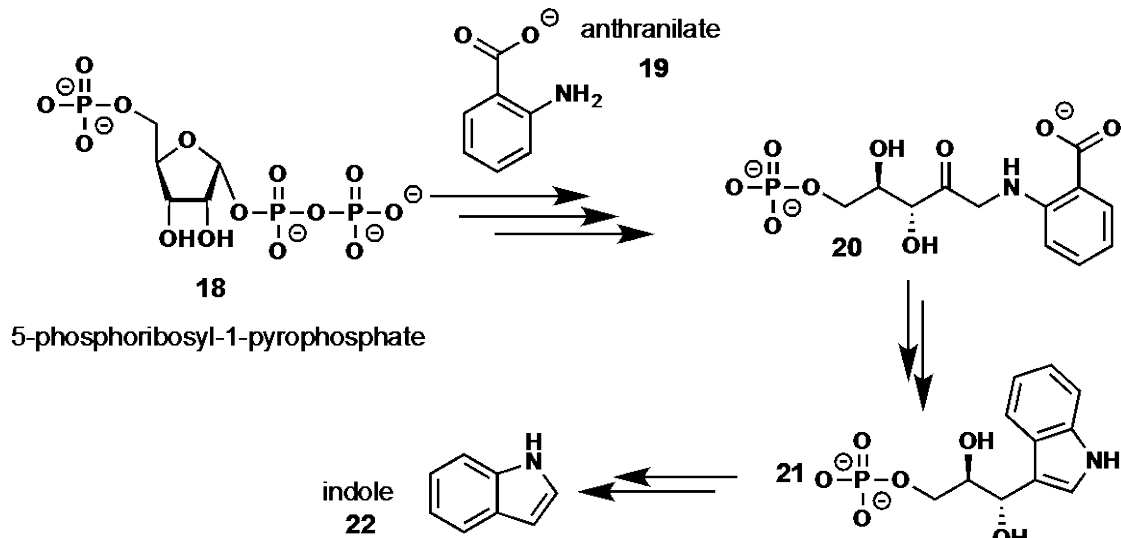
- A) Uit welke twee aminozuren wordt 7-aminocephalosporine zuur (7-ACA, de dipeptide core van cephalosporine C, **17**) gesynthetiseerd? Geef de structuren van deze aminozuren.
- B) Cephalosporine is een covalente remmer van transpeptidasen en β -lactamases. De activiteit van dit antibioticum schuilt (deels) in de effectieve covalente remming van de target enzymen, waarbij het antibioticum twee covalente bindingen aan kan gaan met het enzym. Geef het mechanisme waarmee cephalosporine C transpeptidasen remt.



Opgave 4 (20 punten)

Hier beneden staan een aantal stappen uit de biosynthese van het aminozuur tryptofaan kort beschreven.

- A) In de eerste stappen van de synthese route naar tryptofaan, wordt uit anthranilate **19** en 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate **18** verbinding **20** gemaakt. In de eerste stap van deze reactie sequentie komt pyrophosphaat vrij. Geef het mechanisme van de reacties die nodig zijn om deze meerstaps-reactie sequentie uit te voeren.
- B) Vervolgens wordt keton **20** omgezet in indole-derivaat **21**. Geef het mechanisme van de reacties die bij deze transformatie betrokken zijn.



Tentamen

Biomoleculaire Chemie

Donderdag 23 juni 2016

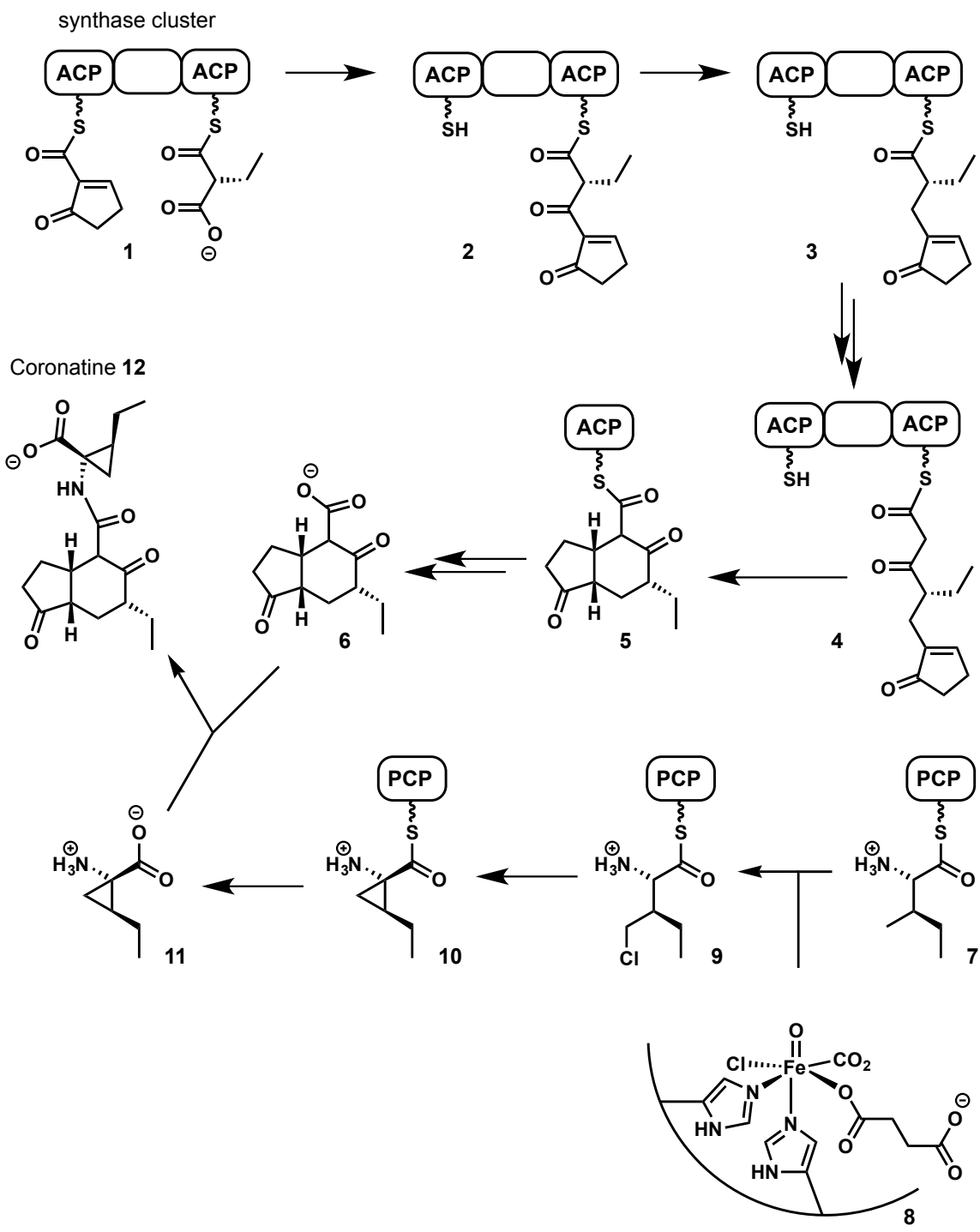
9:00 – 12:00

Wanneer het gebruik van cofactoren niet vermeld staat in de vraag dienen deze niet gebruikt te worden!

Opgave 1 (45 punten)

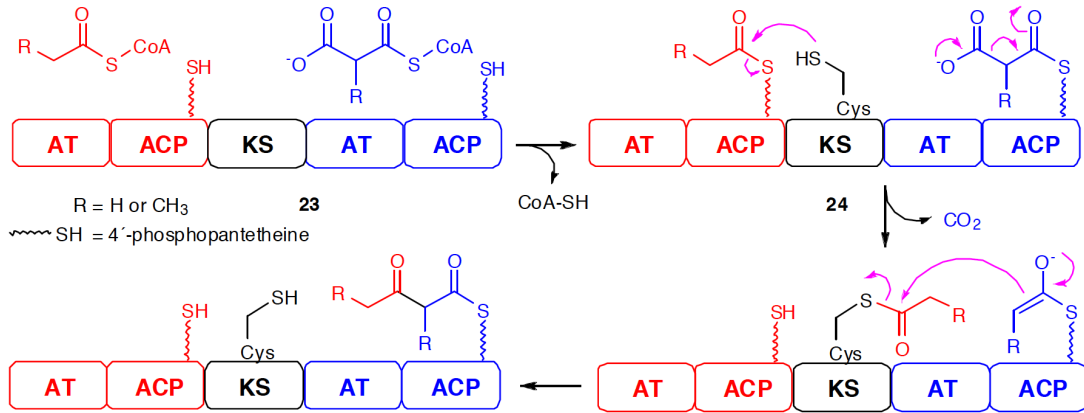
Hier beneden staat de biosynthese van coronatine **12**, een toxine geproduceerd door *Pseudomonas syringae*, schematische weergegeven. Coronatine wordt gesynthetiseerd middels een polyketide synthese cluster.

- A) Geef het mechanisme van de reacties, waarmee **1** wordt omgezet in **2**.
- B) De keton groep in **2** wordt verwijderd om **3** te maken. Hiervoor zijn een aantal stappen nodig en wordt er een cofactor gebruikt. Geef het mechanisme van de reacties, die gebruikt worden om **2** om te zetten in **3**.
- C) Na nog een verlenging van de koolstof keten, wordt **4** omgezet in **5**. Geef een plausibel mechanisme voor de transformatie van **4** naar **5**.
- D) Parallel aan de synthese van **6** wordt cyclopropan aminosuur **11** gesynthetiseerd. Hiertoe wordt *iso*-leucine derivaat **7** gechlloreerd door middel van een enzym, dat in zijn active site het weergegeven ijzer centrum (**8**) bevat. Geef een plausibel mechanisme voor de omzetting van **7** naar **9**. Geef de formele oxidatie toestanden aan van het ijzeratoom tijdens de transformaties. [NB: Bij deze omzetting wordt het active site Fe-cluster uiteindelijk omgezet in een Fe-OH cluster. Regeneratie van de actieve vorm van het enzym gebeurt vervolgens door het OH⁻ ligand te vervangen door een Cl⁻]
- E) Geef een plausibel mechanisme voor de vorming van de cyclopropan verbinding **10** uit **9**.

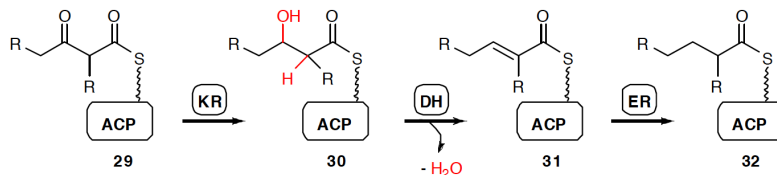


Answer:

A)

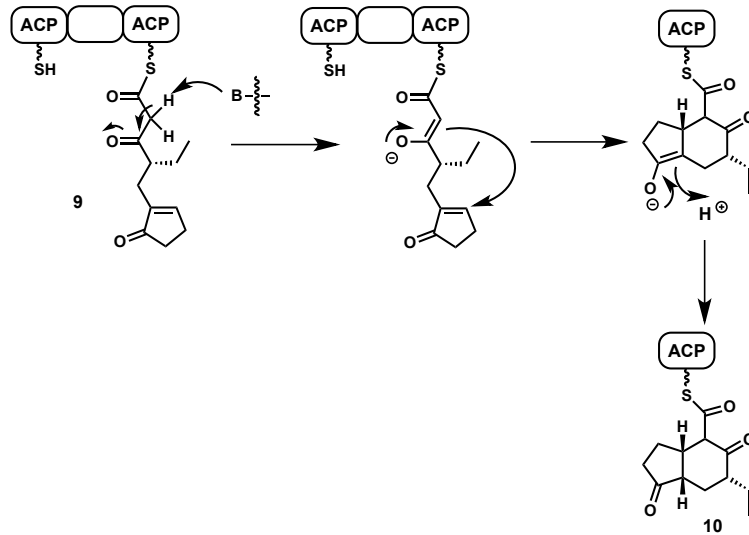


B) Reductie van het keton met NAD(P)H, E1cb eliminatie van de beta-OH, geconjungeerde additie door NAD(P)H.

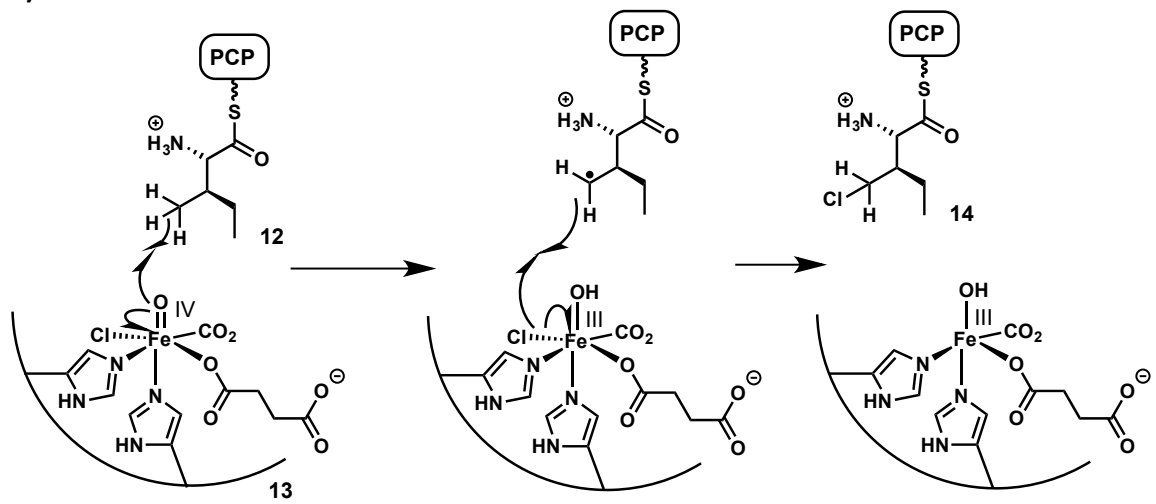


Scheme 9. Processing of ketone intermediates in polyketide synthesis. KR = ketoreductase; DH = dehydratase; ER = enoyl reductase.

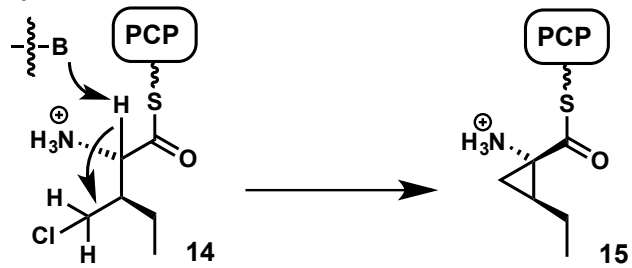
C)



D)



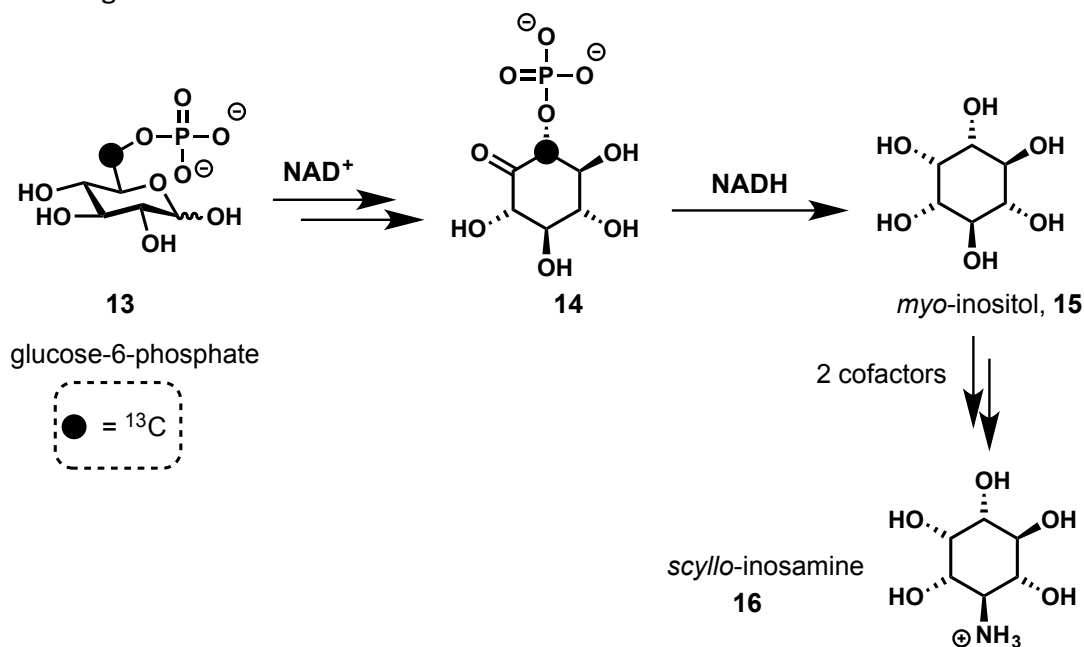
E)



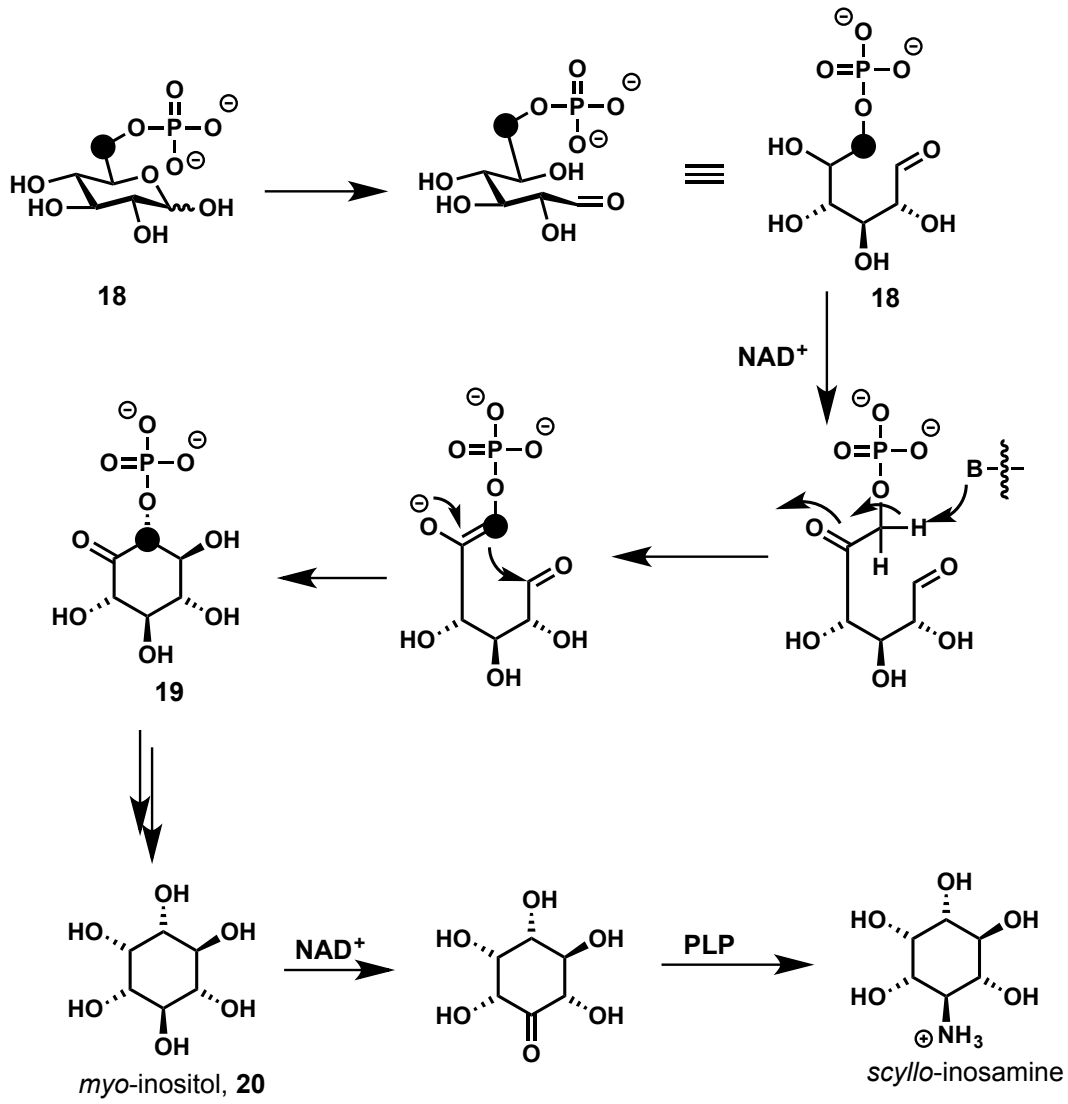
Opgave 2 (20 punten)

Aminoglycoside antibiotica zijn opgebouwd uit een inositol-core, gefunctionaliseerd met amino groepen. Hierbeneden staat de biosynthese van *myo*-inositol **15** en *scyllo*-inosamine **16** uit glucose-6-phosphate **13** weergegeven.

- A) In de eerste stap van deze biosynthese route wordt glucose-6-phosphate **13** omgezet in keton **14**. Bij deze transformatie wordt NAD⁺ gebruikt. Het ¹³C-gelabelde C6 atoom in **13** komt terecht naast de keton functie in **14**. Geef het mechanisme van de reacties die betrokken zijn bij de omzetting van **13** in **14**.
- B) *Myo*-inositol **15** kan worden omgezet in *scyllo*-inosamine **16** in twee transformaties. Hierbij worden twee cofactoren geconsumeerd. Geef de cofactoren en de mechanismen voor de reactiestappen die bij deze transformaties gebruikt worden.



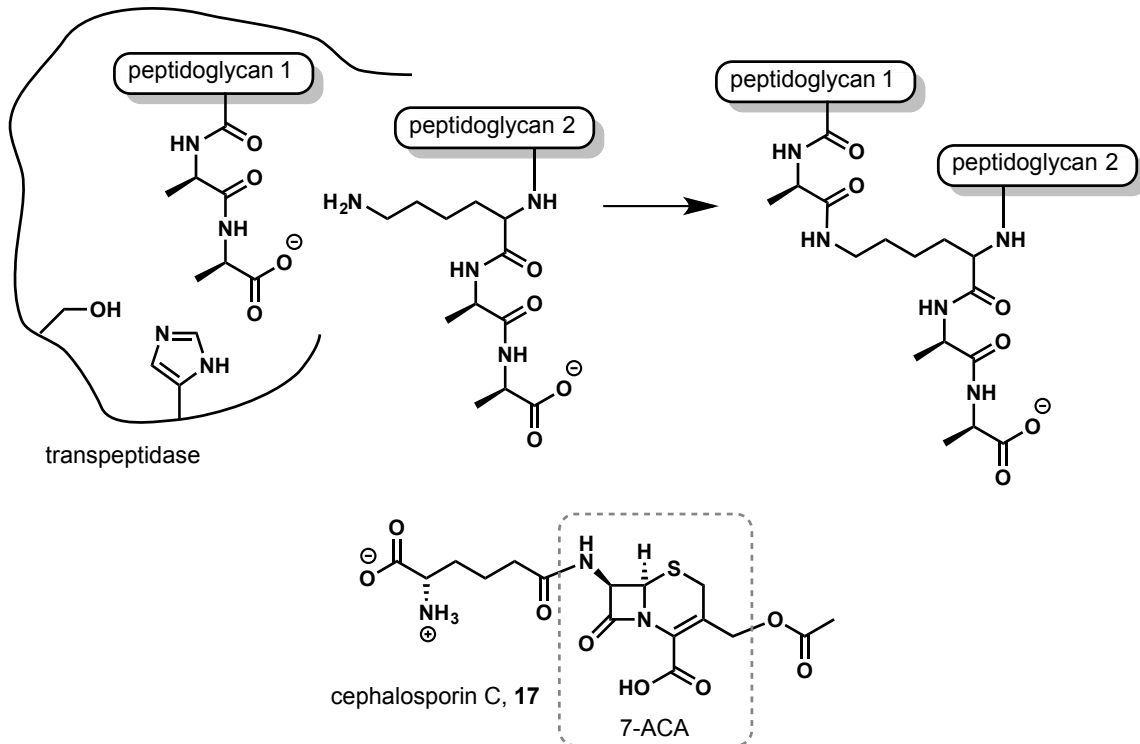
Answer:



Opgave 3 (15 punten)

Hierbeneden staat weergegeven hoe peptidoglycaan gecrosslinked wordt door een transpeptidase enzym. Het antibioticum cephalosporine C (**17**) is ook weergegeven.

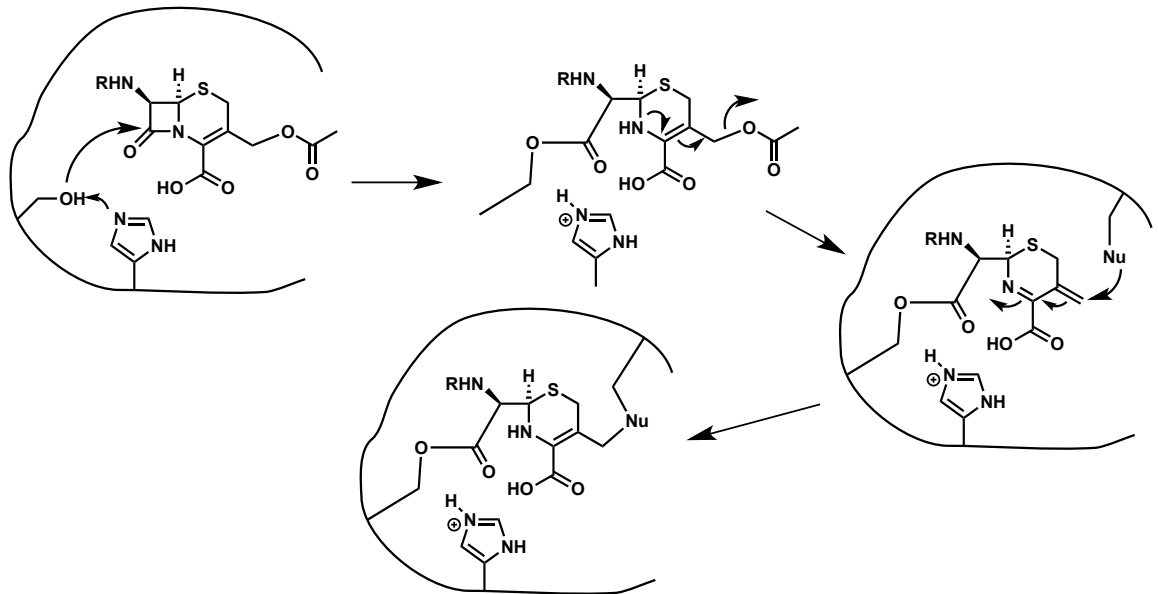
- A) Uit welke twee aminozuren wordt 7-aminocephalosporine zuur (7-ACA, de dipeptide core van cephalosporine C, **17**) gesynthetiseerd? Geef de structuren van deze aminozuren.
- B) Cephalosporine is een covalente remmer van transpeptidasen en β -lactamases. De activiteit van dit antibioticum schuilt (deels) in de effectieve covalente remming van de target enzymen, waarbij het antibioticum twee covalente bindingen aan kan gaan met het enzym. Geef het mechanisme waarmee cephalosporine C transpeptidasen remt.



Answer:

A) Cysteine en Valine

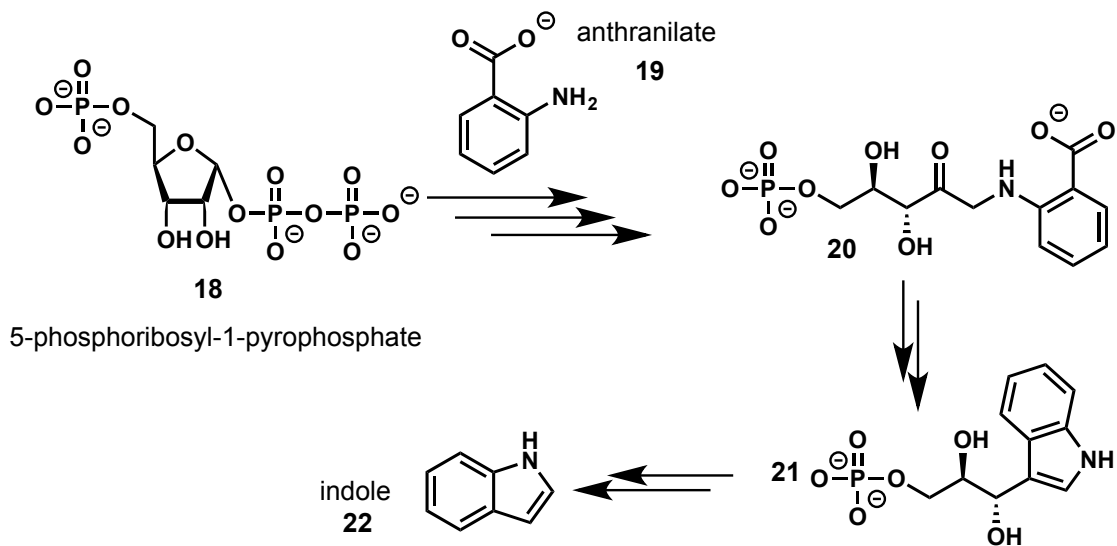
B)



Opgave 4 (20 punten)

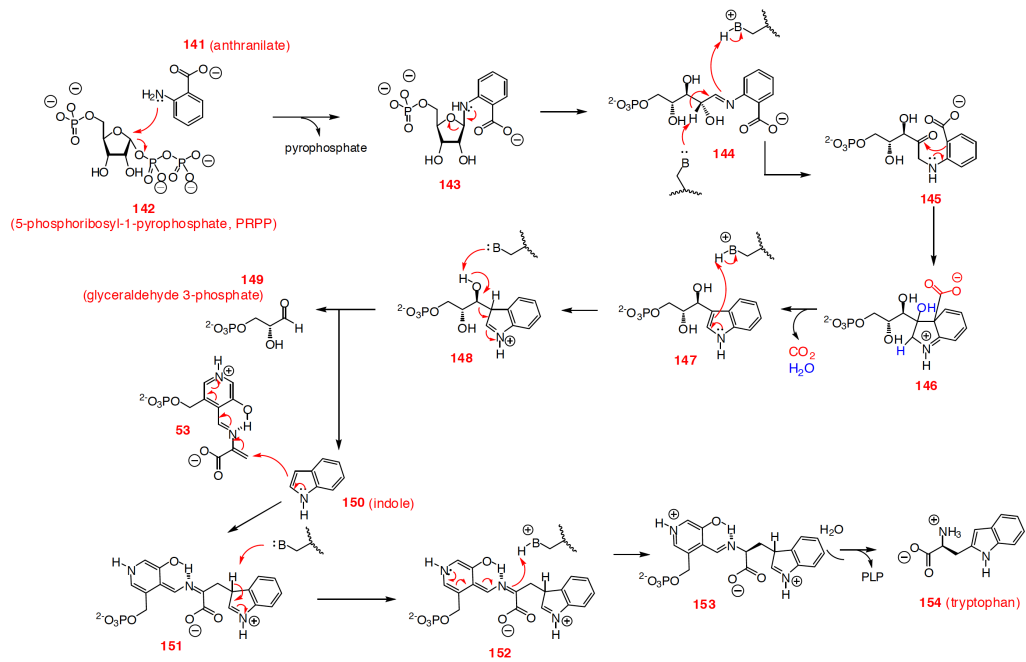
Hier beneden staan een aantal stappen uit de biosynthese van het aminozuur tryptofaan kort beschreven.

- A) In de eerste stappen van de synthese route naar tryptofaan, wordt uit anthranilate **19** en 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate **18** verbinding **20** gemaakt. In de eerste stap van deze reactie sequentie komt pyrophosphaat vrij. Geef het mechanisme van de reacties die nodig zijn om deze meerstaps-reactie sequentie uit te voeren.
- B) Vervolgens wordt keton **20** omgezet in indole-derivaat **21**. Geef het mechanisme van de reacties die bij deze transformatie betrokken zijn.



Answer:

A)



Scheme 14. Biosynthesis of tryptophan.

B)

