

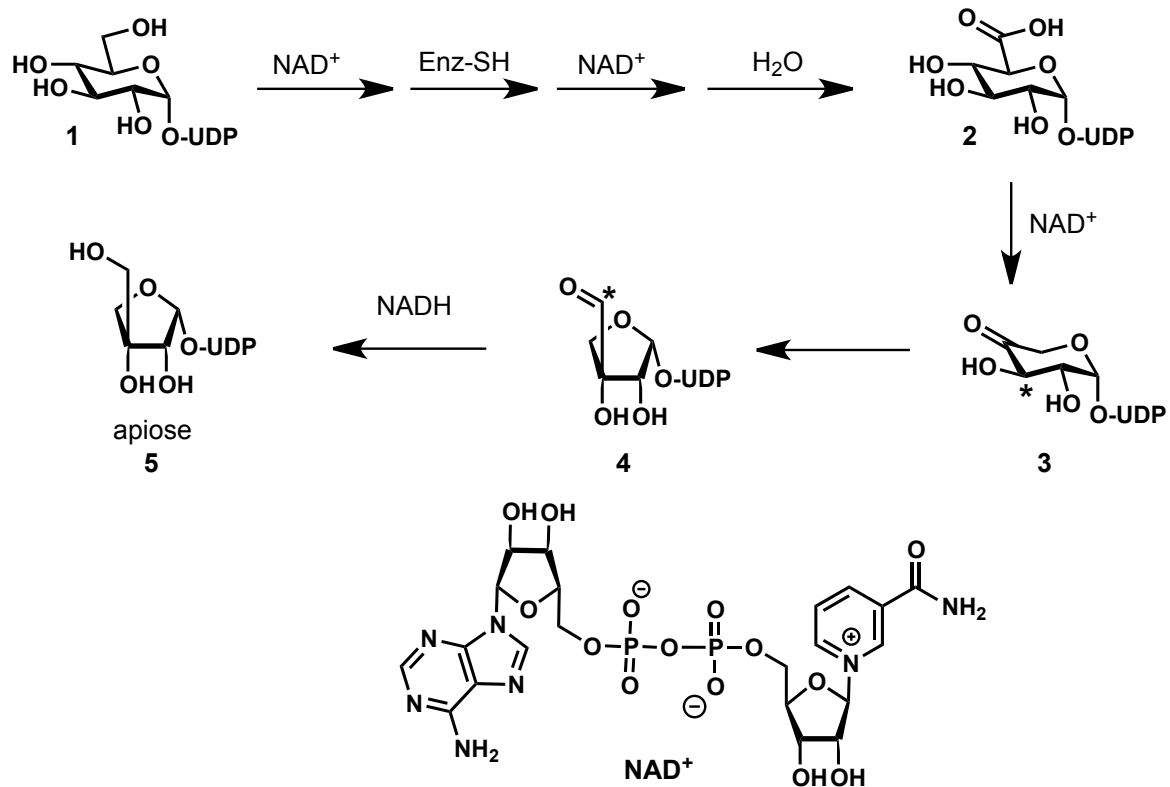
15-08-2013

9:00 uur – 12:00 uur

Vermeld op ieder antwoordvel je naam en studentnummer

Opgave 1

D-Apiose is een typische suiker, die alleen in planten voorkomt. Het wordt gesynthetiseerd vanuit UDP-glucose zoals beneden staat weergegeven.



A) De oxidatie van UDP-glucose **1** naar UDP-glucuronzuur **2** verloopt via vier stappen waarbij tweemaal een equivalent NAD⁺ wordt gebruikt. Bij de tweede stap is een cysteine residu uit de pocket van het enzym betrokken. Geef de mechanismen voor de vier-staps oxidatie van glucose **1** naar glucuronzuur **2**.

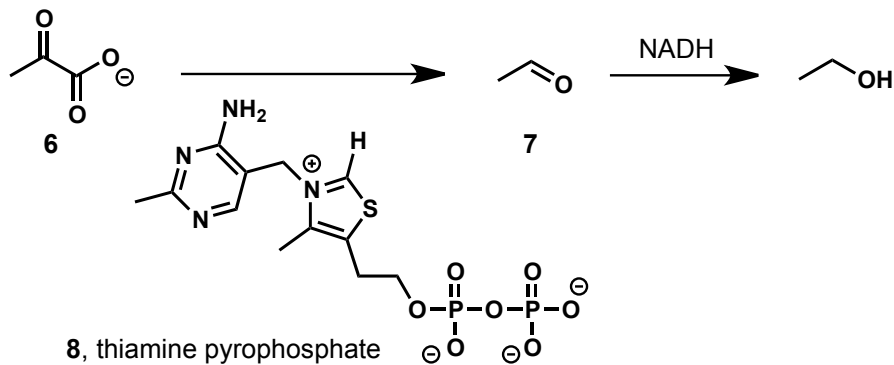
B) Via een volgende oxidatie stap, wordt UDP-glucuronzuur **2** omgezet in D-xylulose **3**. Geef het mechanisme voor deze transformatie.

C) De één-na-laatste stap in de synthese van UDP-apiose is een omlegging van xylose **3** naar apiose aldehyde **4**, waarbij het xylose C-3 koolstof atoom, gelabeld met een (*), terecht komt in de aldehyde groep aan de vijftring in apiose **4**. Geef het mechanisme voor deze transformatie, waarvoor een basisch aminozuur residu nodig is in de pocket van het enzym.

Opgave 2

Bij de bereiding van alcoholhoudende dranken worden suikers omgezet in alcohol door middel van een gist. Dit gebeurt via de vorming van pyruvaat uit glucose, dat vervolgens wordt gedecarboxyleerd tot ethanal, dat wordt gereduceerd tot alcohol.

Voor de enzymatische omzetting van pyruvaat (**6**) in ethanal (**7**) is de co-factor thiamine (**8**) nodig. Geef het mechanisme voor de omzetting van pyruvaat in ethanal.

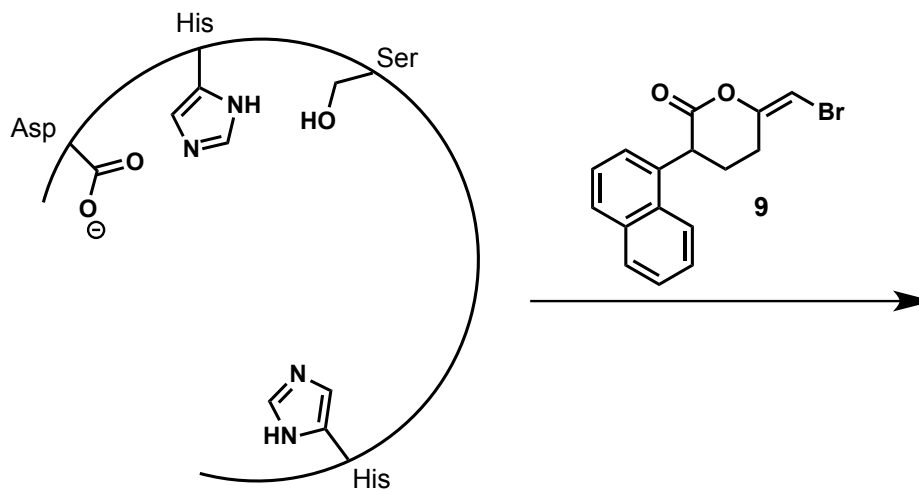


Opgave 3

Halo enol lactonen, zoals **9**, zijn ontwikkeld als covalente protease inhibitoren. De kracht van deze verbindingen schuilt erin dat de inhibitor twee covalente bindingen kan maken met de active site van het enzym. De ene door te binden aan het katalytisch actieve aminozuur residu, de tweede door aan een nucleofiel aminozuur residu te binden verder weg in de pocket.

A) Geef het mechanisme voor de splitsing van een peptide band door een serine protease, met een Asp-His-Ser katalytisch centrum (zoals beneden weergegeven).

B) Geef het mechanisme waarmee halo enol lacton **9** het enzym chymotrypsine remt. De active site van dit enzym is hier beneden schematisch weergegeven.



Opgave 4

Hier beneden staat de biosynthese van morphine.

A) Amine **10** en aldehyde **11**, beide gesynthetiseerd uit tyrosine, worden aan elkaar gekoppeld om na vorming van intermediair **12**, cyclisch imine **13** te geven. Geef de structuur van intermediair **12** en de mechanismen van de vorming van **12** en **13**.

B) Na een aantal stappen wordt salutaridinol (**14**) met behulp van een co-factor omgezet in **15**, waaruit thebaine (**16**) wordt gevormd.

Welke cofactor is voor de transformatie van **14** naar **15** nodig? Geef een mechanisme voor de vorming van thebaine uit **15**.

C) Vervolgens wordt thebaine geoxideerd door een cytochroom P450 enzym, wat leidt tot een hemi-acetaal intermediair **17**. Geef het mechanisme voor de vorming van **17** en let daarbij op de oxidatie toestand van het ijzer atoom in de active site van het CytP450 enzym (zie figuur).

D) Hemiacetaal **17** fragmenteert vervolgens tot codeinone (**18**), dat na een reductie en een oxidatieve demethylering in morphine (**19**) wordt omgezet. Geef een mechanisme voor de transformatie van **17** naar codeinone **18**.

