

Hertentamen
Biomoleculaire Chemie

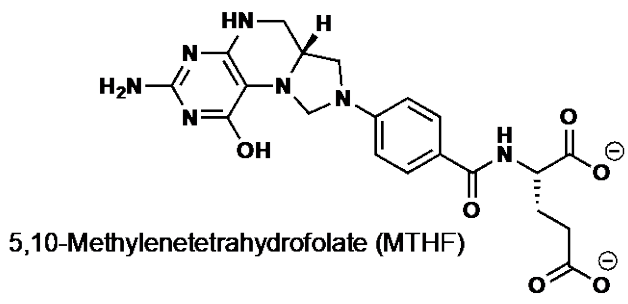
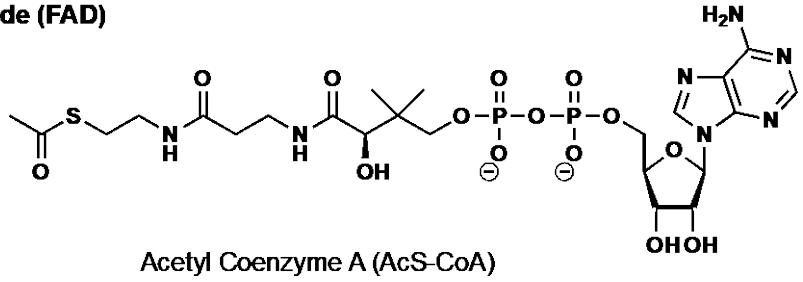
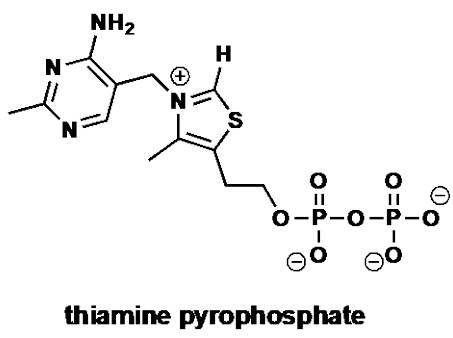
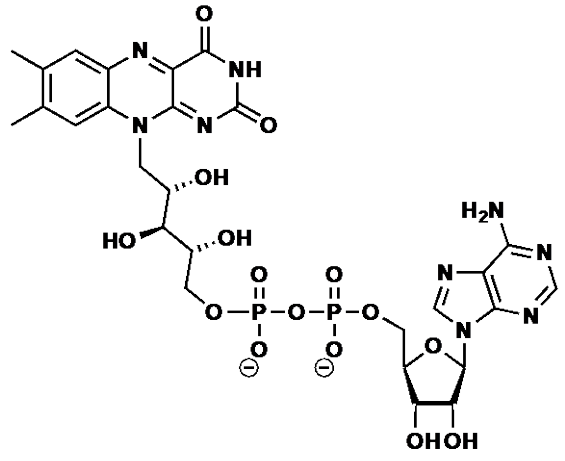
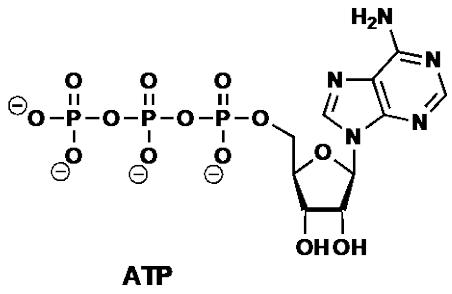
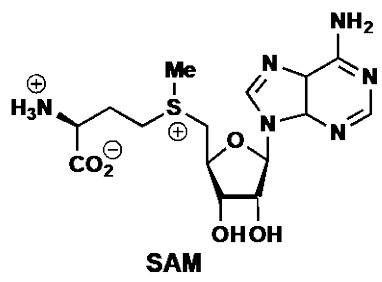
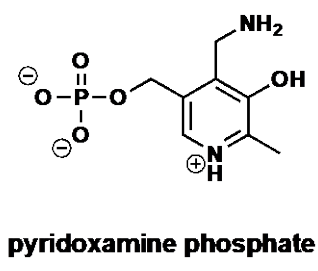
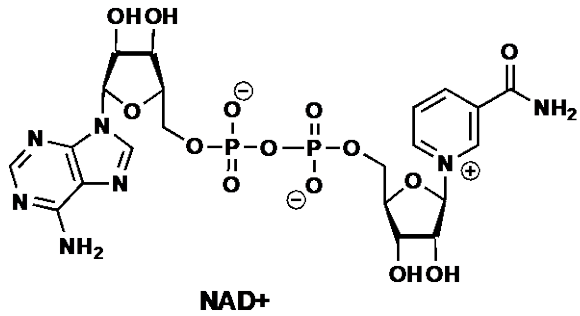
2021

30 juni 2021

ANSWERS

Beschikbare tijd: 3 uur

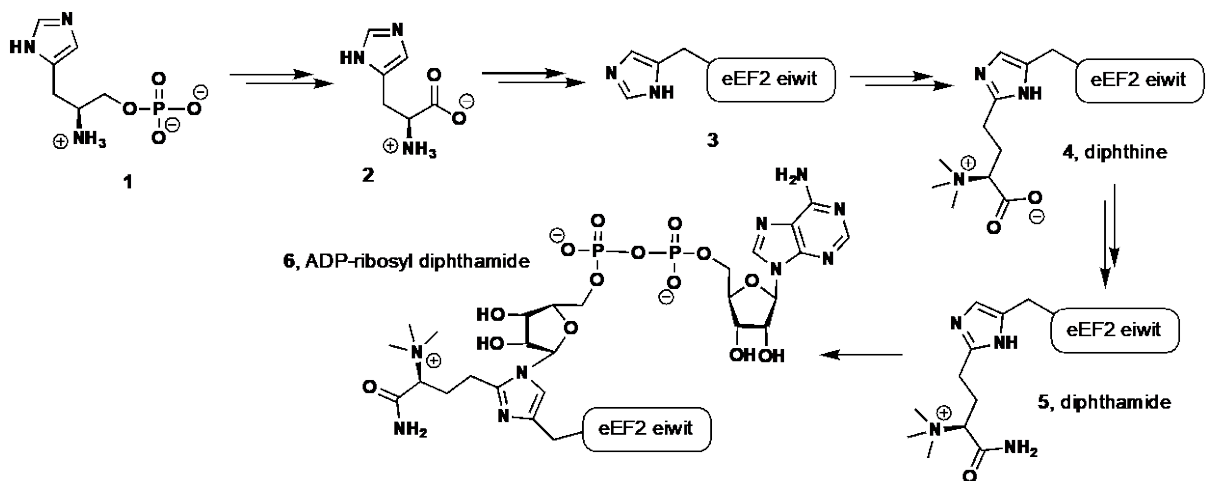
Schrijf op ALLE antwoordvellen je naam, student nummer en
paginanummer

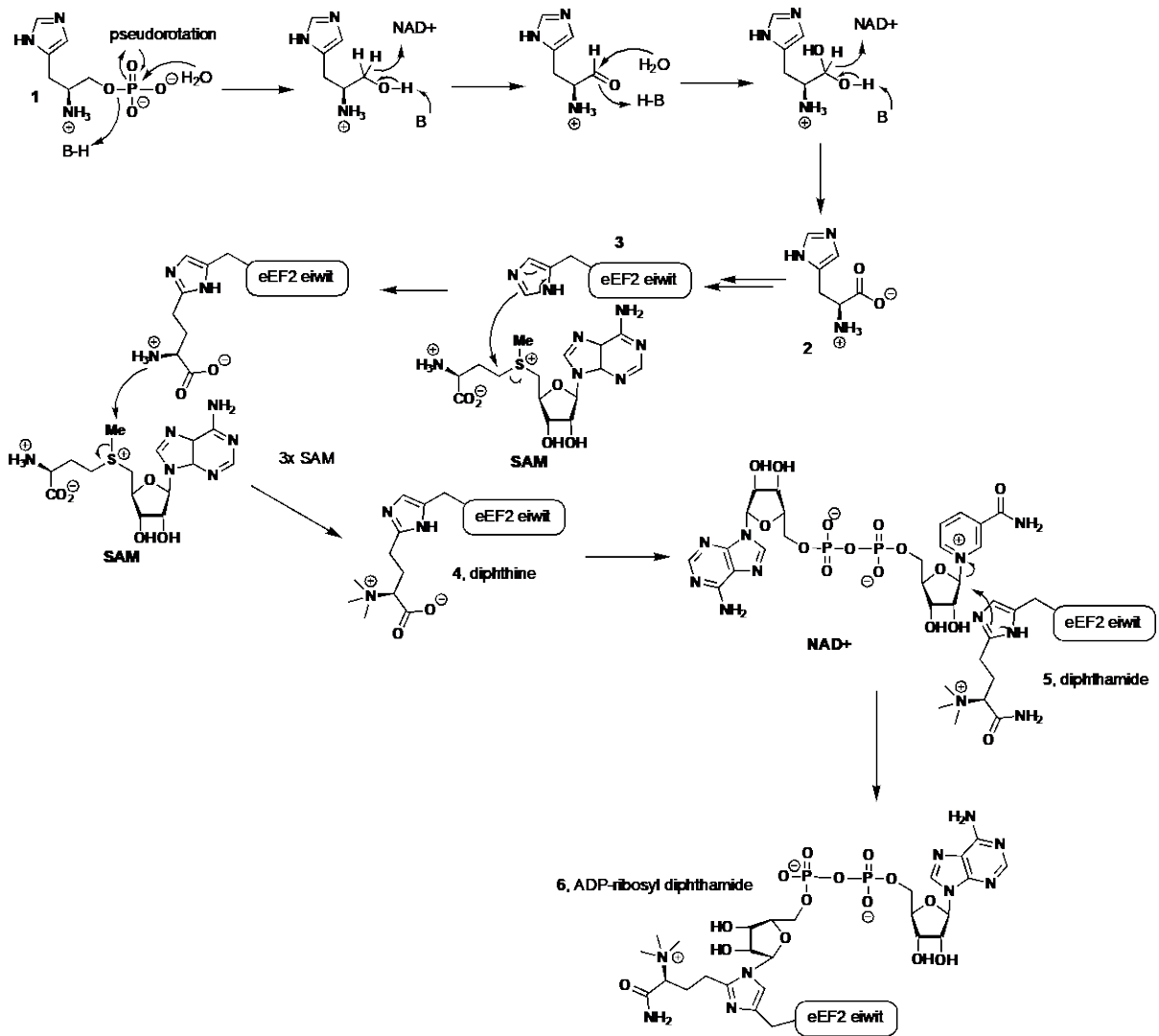


Opgave 1 (3 x 10p)

ADP-ribosyl-diphthamide is een bijzondere post-translationele modificatie van histidine residuen in het eEF2 eiwit. Hierbeneden staan een aantal stappen uit de biosynthese van histidine en deze post-translationele modificatie weergegeven.

- Geef het mechanisme van de reacties die betrokken zijn bij de omzetting van **1** naar histidine (**2**). Hierbij wordt een cofactor gebruikt.
- Na het inbouwen van histidine in het eiwit, wordt het omgezet in diphthine **4**. Hierbij wordt een cofactor gebruikt. Geef het mechanisme van de reacties die betrokken zijn bij de omzetting van histidine eiwit **3** naar diphthine **4**.
- Vervolgens wordt diphthamide **5** gevormd en omgezet in ADP-ribosyl-diphthamide **6**. Ook hier wordt een cofactor gebruikt. Geef het mechanisme van de reacties die betrokken zijn bij de omzetting van **5** naar ADP-ribosyl-diphthamide **6**.

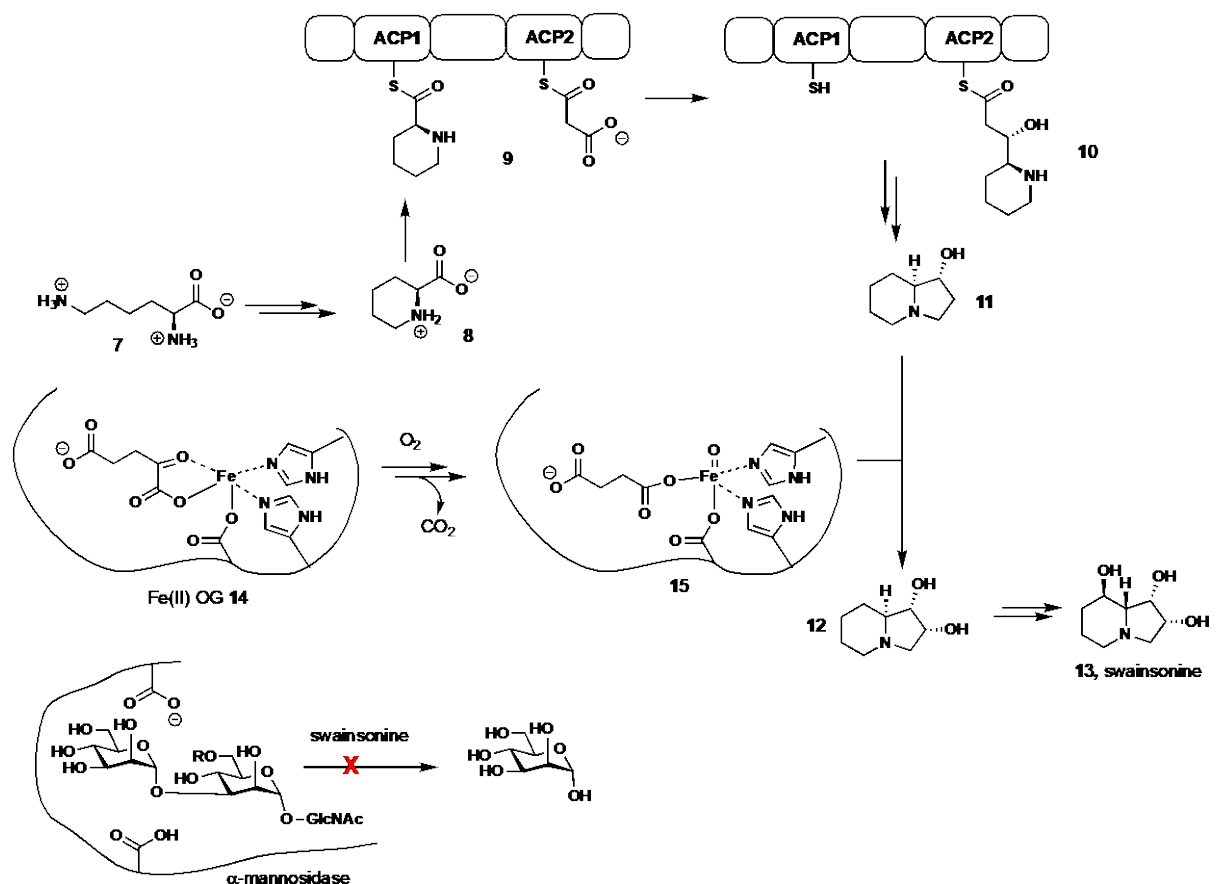


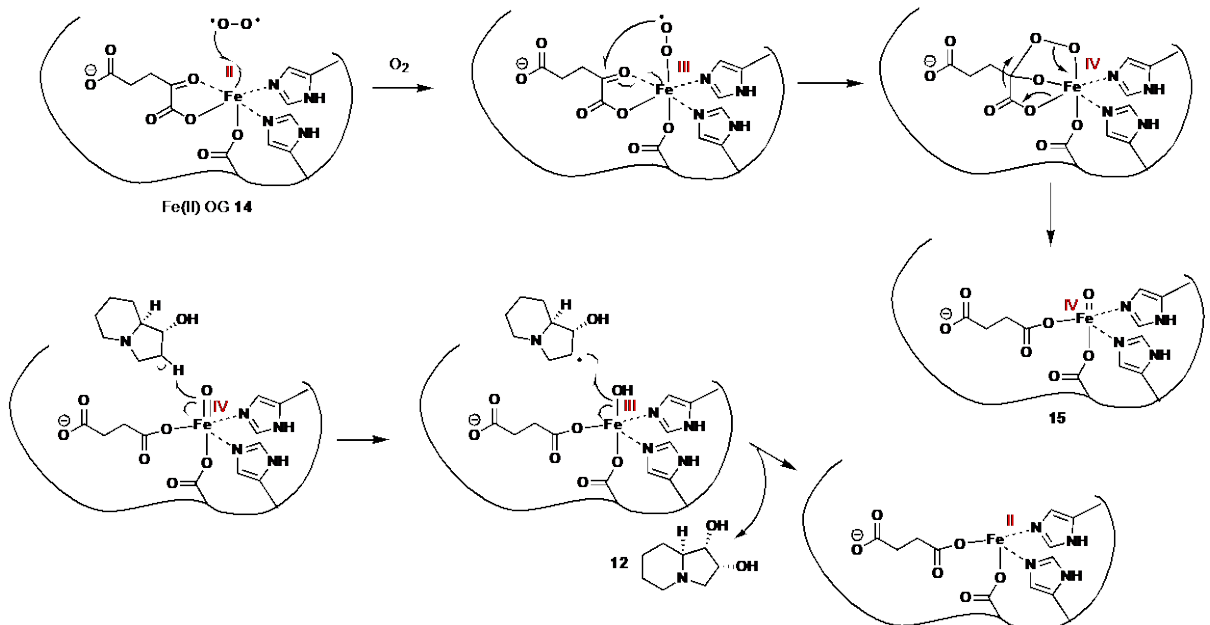
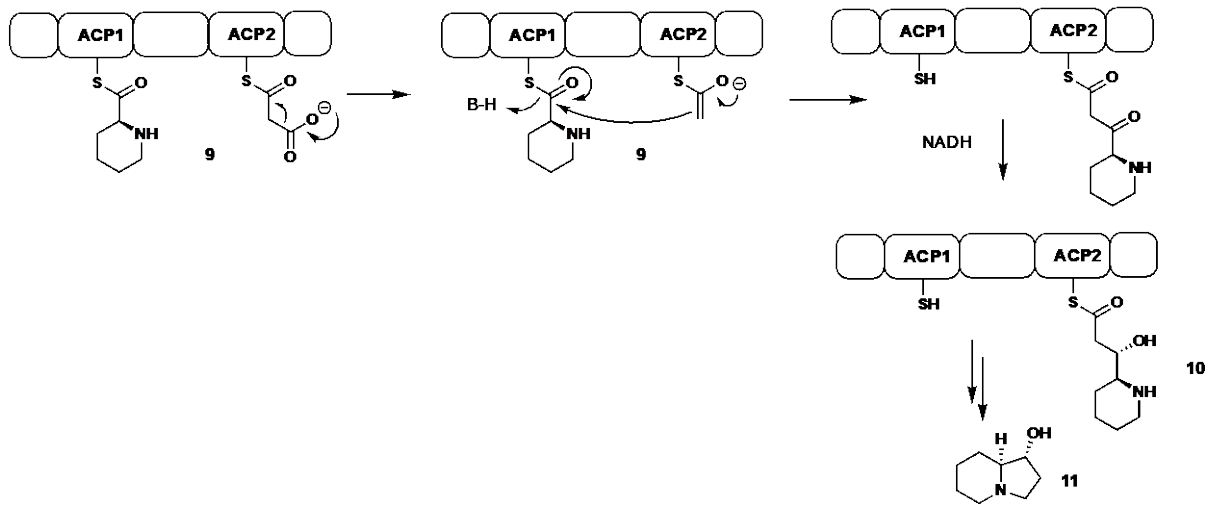
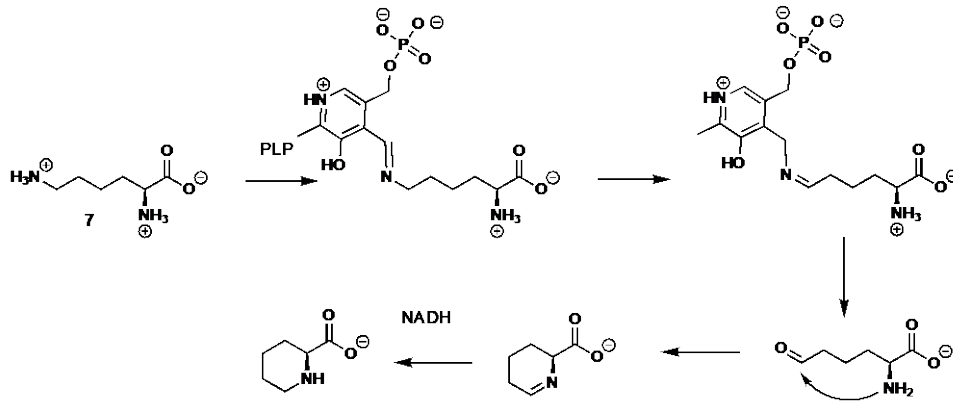


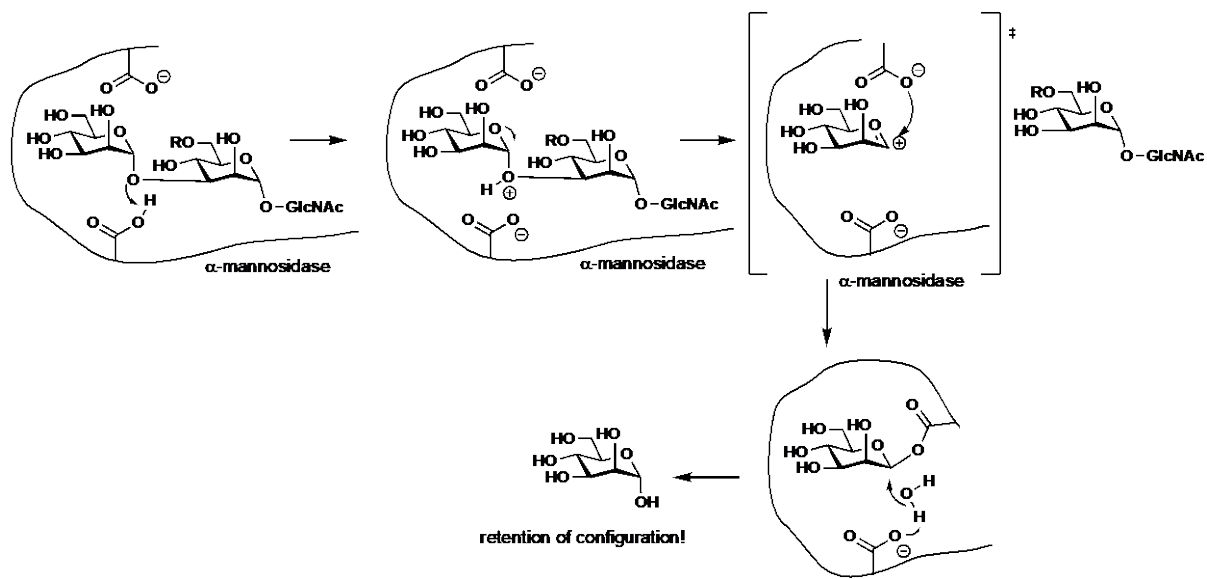
Opgave 2 (5x 10p)

Swainsonine (**13**) is een bicyclische mannosidase inhibitor en wordt geproduceerd door een schimmel door gebruik te maken van een polyketide synthase complex. Hierbeneden staan een aantal stappen van de biosynthese weergegeven.

- Lysine (**7**) wordt eerst omgezet in pipercolic acid (**8**). In deze synthese wordt gebruikt gemaakt van NADH en PLP. Geef de mechanismen van de reacties die betrokken zijn bij de omzetting van lysine naar pipercolic acid.
- Vervolgens wordt pipercolic acid (**8**) geladen op het polyketide synthase complex om **9** te geven, waarna complex **10** gevormd wordt. Geef de mechanismen van de reacties die betrokken zijn bij de omzetting van complex **9** naar verbinding **10**. Er wordt een cofactor gebruikt.
- Na cyclisatie wordt een tweede hydroxy groep geïntroduceerd. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van een Fe(II)/oxoglutaraat enzyme, waarvan de active site hierbeneden staat weergegeven. Eerst wordt de active site ijzer in **14** geoxideerd door moleculair zuurstof tot active site **15**. Geef de mechanismen van de reacties die betrokken zijn bij deze omzetting.
- Geef het mechanisme voor de oxidatie van **11** naar **12** door **15**. Geef daarbij goed de oxidatie toestand van het ijzer atoom aan.
- Swainsonine **13** is een α -mannosidase inhibitor. Dit enzyme is een retaining exo-glycosidase, dat mannoses knipt. Geef het mechanisme waarmee mannoses worden geknipt door dit enzym.



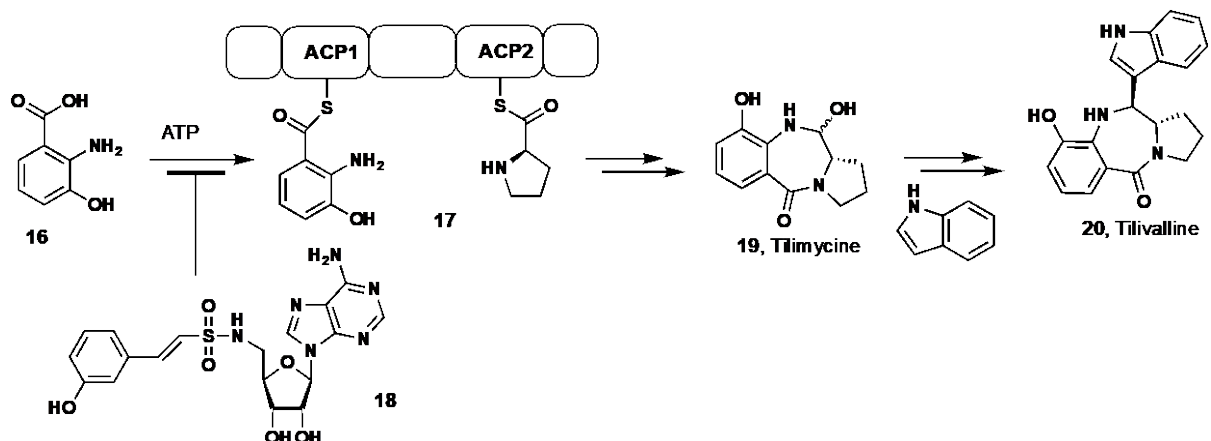


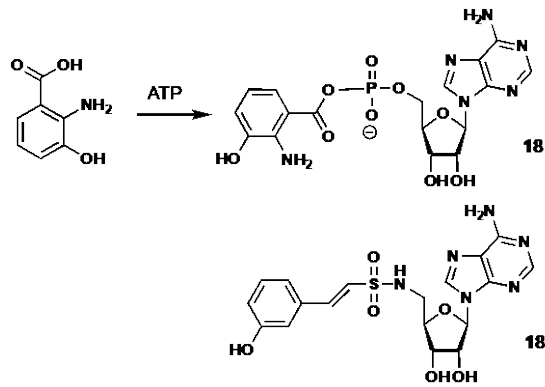


Probleem 3 (2x 10p)

Tilimycine (**19**) en tilivalline (**20**) worden geproduceerd door de Gram-negatieve bacterie *Klebsiella oxytoca*, die onderdeel is van onze darmflora. Wanneer door antibiotica gebruik de microbiom balans in onze darmen verschuift, kan deze bacterie overleven en door de productie van deze toxines darmklachten en bloederige diarree veroorzaken. Hier beneden staan een aantal stappen van de biosynthese van tilimycine en tilivalline afgebeeld, alsmede een inhibitor die ontworpen is om de productie van tilimycine te remmen.

- A) Tilimycine **19** wordt door een niet-ribosomaal peptide synthase cluster gesynthetiseerd. In de eerste stap wordt benzoëzuur **16** beladen op het synthase cluster, waarbij ATP gebruikt wordt. Inhibitor **18** is ontworpen om deze reactie te remmen. Geef het mechanisme van de reacties waarmee benzoëzuur **16** op het synthase cluster geladen wordt (let daarbij op hoe ATP gebruikt wordt) en leg uit hoe de inhibitor werkt.
- B) Tilimycine **19** kan met indool reageren tot tilivalline **20**. Geef het mechanisme van de reacties die betrokken zijn bij deze omzetting.





The inhibitor is a mimic of the substrate:
The benzoic acid 16 will thus be activated as the AMP anhydride

Het geactiveerde benzoëzuur derivaat zal aangevallen worden door de nucleofiele -SH van ACP1. De inhibitor zal ontworpen zijn als substraat mimic en dus is het aannemelijk dat het benzoëzuur als adenosine monophosphate etser geactiveerd zal zijn. Hierbeneden staat hoe de inhibitor werkt. Geconjugeerde additie (zacht -SH nucleofiel op een zacht C=C elektrofiel) levert een covalent gebonden inhibitor-enzym complex op. Dit is geen actieve ester en zal niet verder reageren.

