

Tentamen BMC

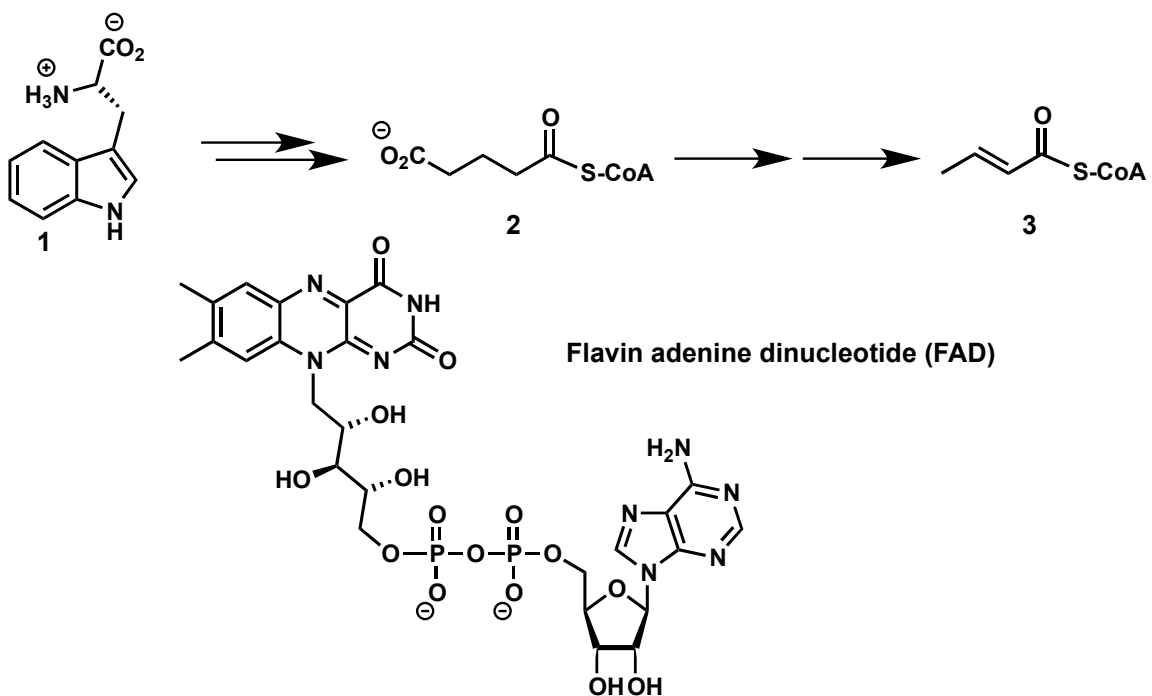
05-07-2013

9:00 uur – 12:00 uur

Vermeld op ieder antwoordvel je naam en studentnummer

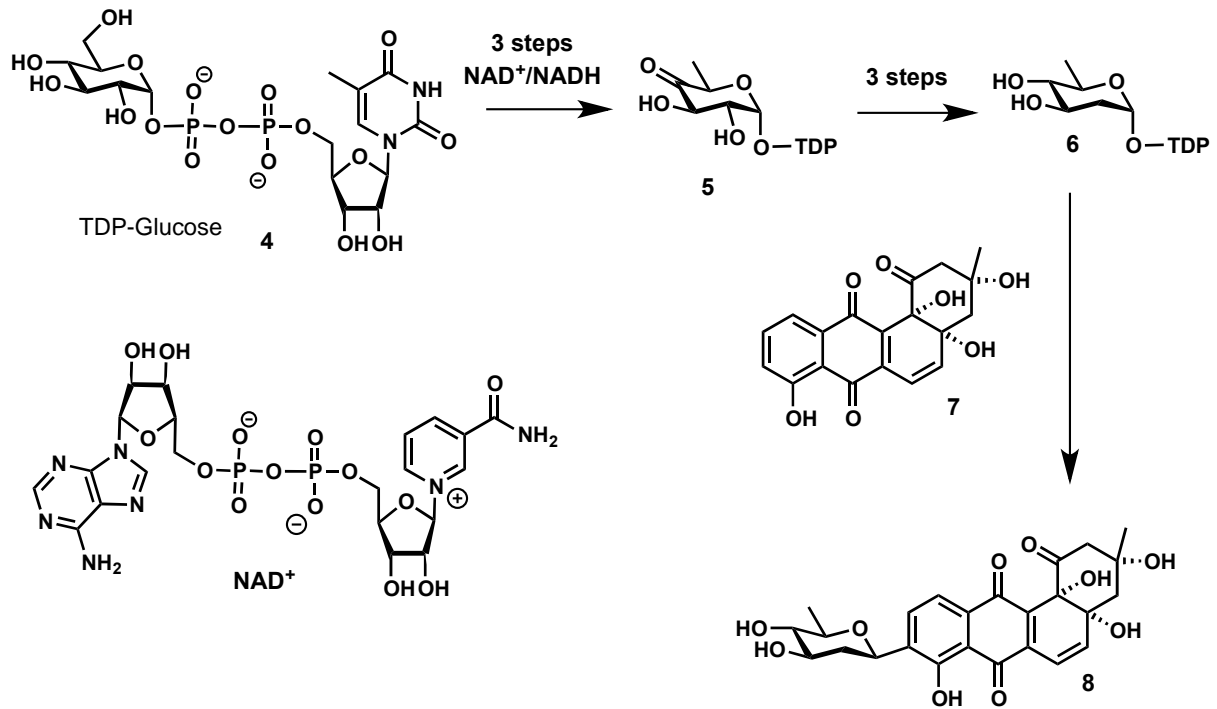
Opgave 1

Bij de afbraak van tryptofaan (**1**) wordt glutaryl-CoA (**2**) omgezet in crotonyl-CoA (**3**) in twee stappen, waarbij FAD wordt omgezet in FADH₂. Geef de mechanismen voor de twee-staps omzetting van **2** naar **3**.



Opgave 2

Voor de biosynthese van het C-glycoside urdamycine (**8**), een antibioticum geproduceerd door *Streptomyces fradiae*, wordt TDP-glucose (**4**) als uitgangstof gebruikt:

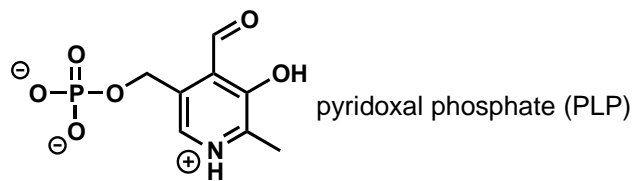
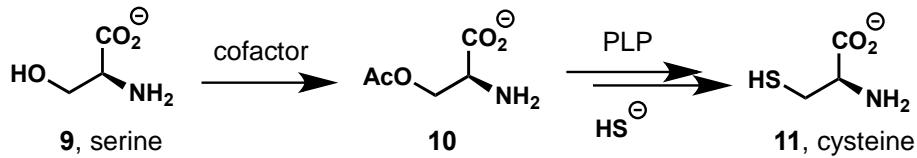


A) Geef de mechanismen voor de drie-staps transformatie van TDP-glucose naar de 6-deoxy-4-keto-verbinding **5**.

B) Nadat **5** is omgezet in 2,6-dideoxy glucose **6** wordt deze aan aromaat **7** gekoppeld. Geef het mechanisme voor de koppeling van TDP-2,6-dideoxyglucose **6** en aromaat **7**.

Opgave 3

De bacterie *Salmonella typhimurum* kan cysteine (**11**) maken uit serine (**9**), door *O*-acetylserine te laten reageren met HS^- . Dit gebeurt door het enzym *O*-acetylserine sulfhydrylase.

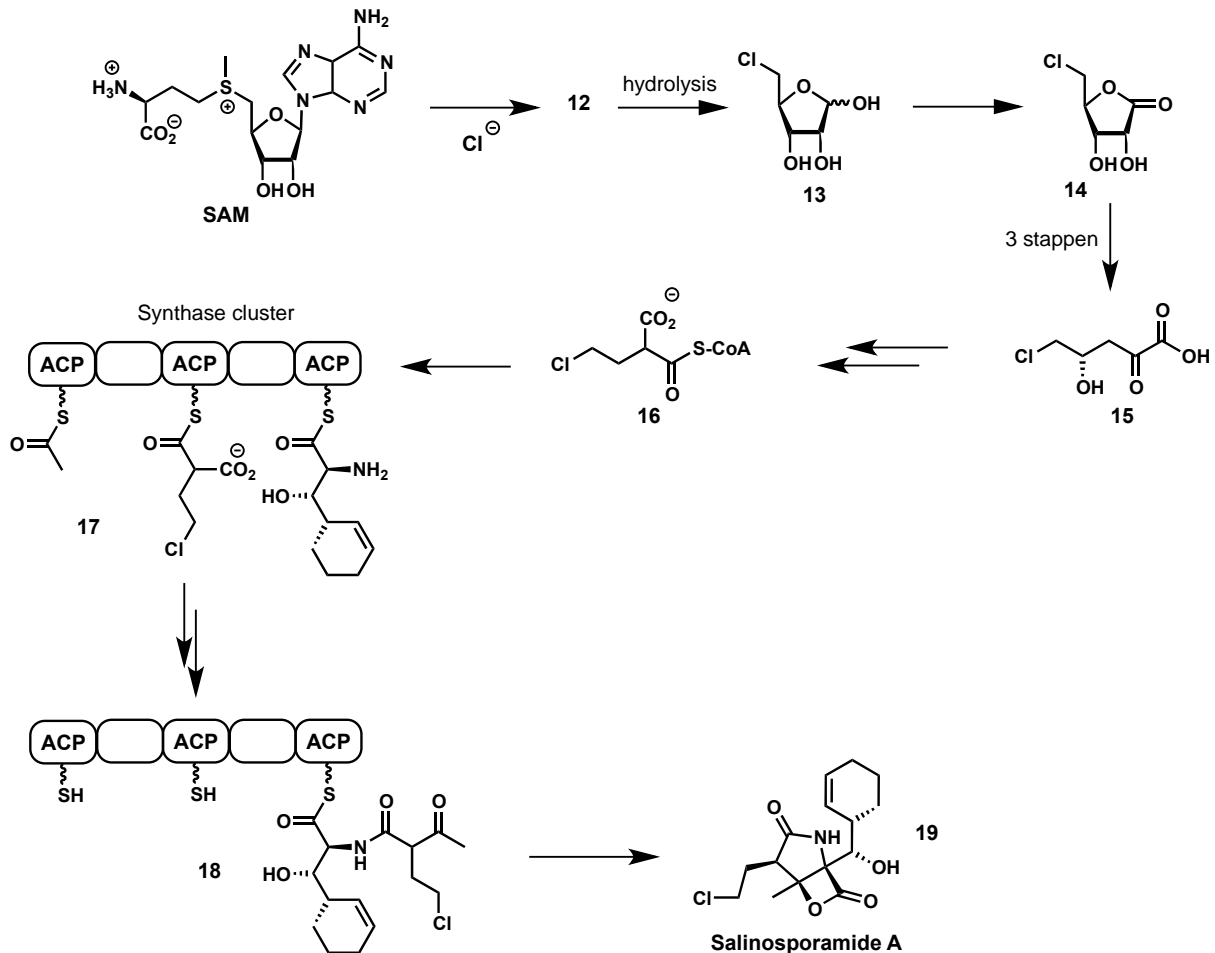


A) Welke co-factor zal er gebruikt worden bij de synthese van *O*-acetylserine (**10**) uit serine (**9**)?

B) De omzetting van *O*-acetylserine naar cysteine verloopt met behulp van de co-factor pyridoxal fosfaat (PLP). Geef het mechanisme voor de (meer steps) omzetting van **10** naar **11**. Wat is de rol van PLP in deze reactiesequentie?

Opgave 4

Salinosporamide A (**19**) is een veel-belovende anti-kanker verbinding die werkt door middel van remming van het proteasoom. De diepzee bacterie *Salinospora tropica* synthetiseert verbinding **19** zoals hier beneden staat weergegeven.



A) S-adenosyl-L-methionine (SAM) wordt omgezet in verbinding **12**, welke gehydrolyseerd wordt tot lactol **13**. Geef de structuur van verbinding **12** en het mechanisme voor de vorming ervan.

B) Na oxidatie van het lactol **13** wordt lacton **14** omgezet in een paar stappen in α -ketozuur **15**. Welke stappen zijn er nodig voor de transformatie van **14** naar **15**? Geef de mechanismen voor deze stappen.

C) Na een aantal stappen wordt het Co-enzym A gebonden chloride **16** beladen op een acyl carrier protein (ACP) van het synthase cluster dat de synthese van Salinosporamide A verzorgt (**17**). Geef het mechanisme voor de vorming van de lineaire Salinosporamide precursor **18** vanuit de monomeer gebonden ACP's **17**.

D) Geef een mogelijk mechanisme voor de vorming van Salinosporamide A (**19**) uit **18**.

E) Salinosporamide A is een potente, covalente proteasoom inhibitor. Hier beneden is het mechanisme weergegeven voor de (twee-staps) hydrolyse van een peptide door het nucleofiele threonine residu in de active site van het proteasoom. Tijdens de remming van het proteasoom wordt Salinosporamide A omgezet in een bicyclische verbinding (de cyclohexeen ring wordt niet meegeteld als ring). Beschrijf het mechanisme hoe Salinosporamide A het proteasoom remt.

