

Hertentamen  
Biomoleculaire Chemie

2019

1 juli 2019

14:00 – 17:00

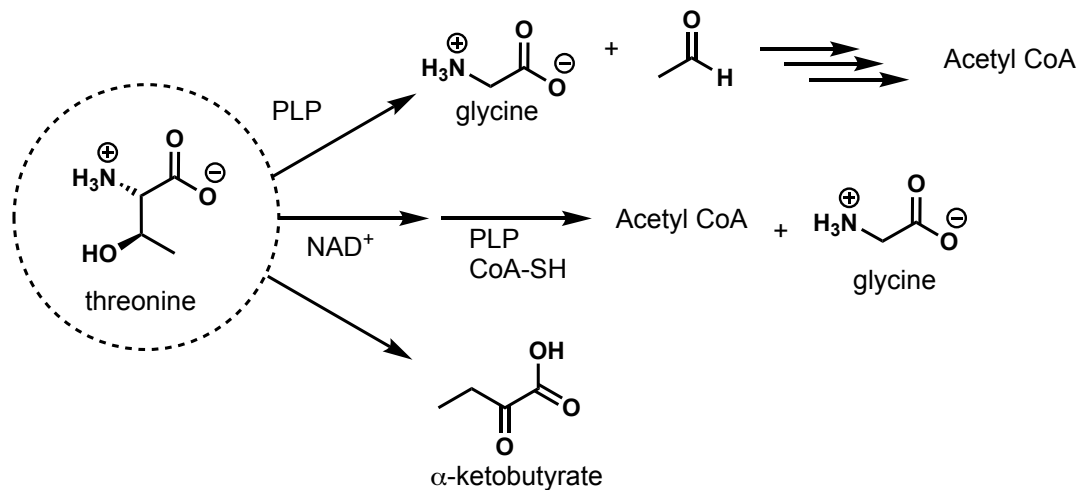
Schrijf op ALLE antwoordvellen je naam, student nummer en pagina  
nummer

Jeroen Codée  
Hermen Overkleeft

### Opgave 1 (4 x 8 punten)

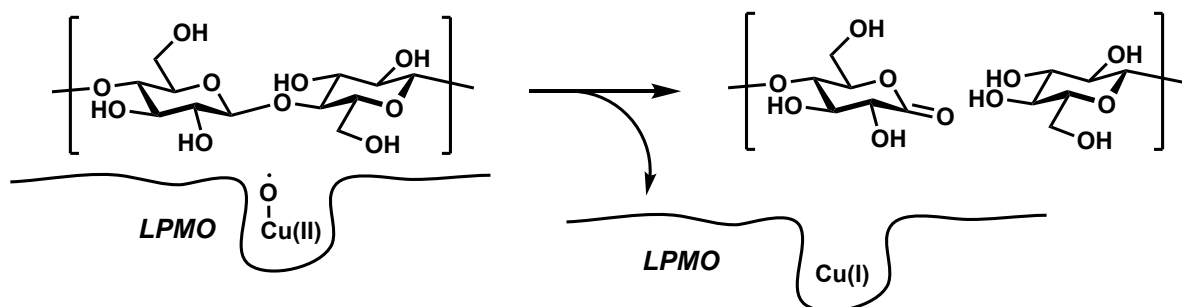
Threonine kan op verschillende manieren worden afgebroken zoals hier beneden staat weergegeven.

- In de eerste route wordt threonine in een PLP-afhankelijke omzetting afgebroken tot glycine en acetaldehyde. Geef het mechanisme van de reacties betrokken bij deze omzetting.
- Geef een route waarmee acetaldehyde omgezet kan worden met coenzym A (CoA-SH) in acetyl CoA (uitgebreide reactiemechanismen zijn niet nodig). Hierbij worden co-factoren gebruikt.
- In de tweede metabole route, wordt threonine middels een reactie met NAD<sup>+</sup> en vervolgens een reactie met PLP en coenzyme A (CoA-SH) omgezet in glycine en acetyl-CoA. Geef het mechanisme van de reacties betrokken bij deze omzetting.
- Tenslotte kan threonine ook omgezet worden in  $\alpha$ -ketobutyrate. Bij dit proces wordt geen co-factor gebruikt. Geef het mechanisme van de reacties betrokken bij deze omzetting.



### Opgave 2 (10 punten)

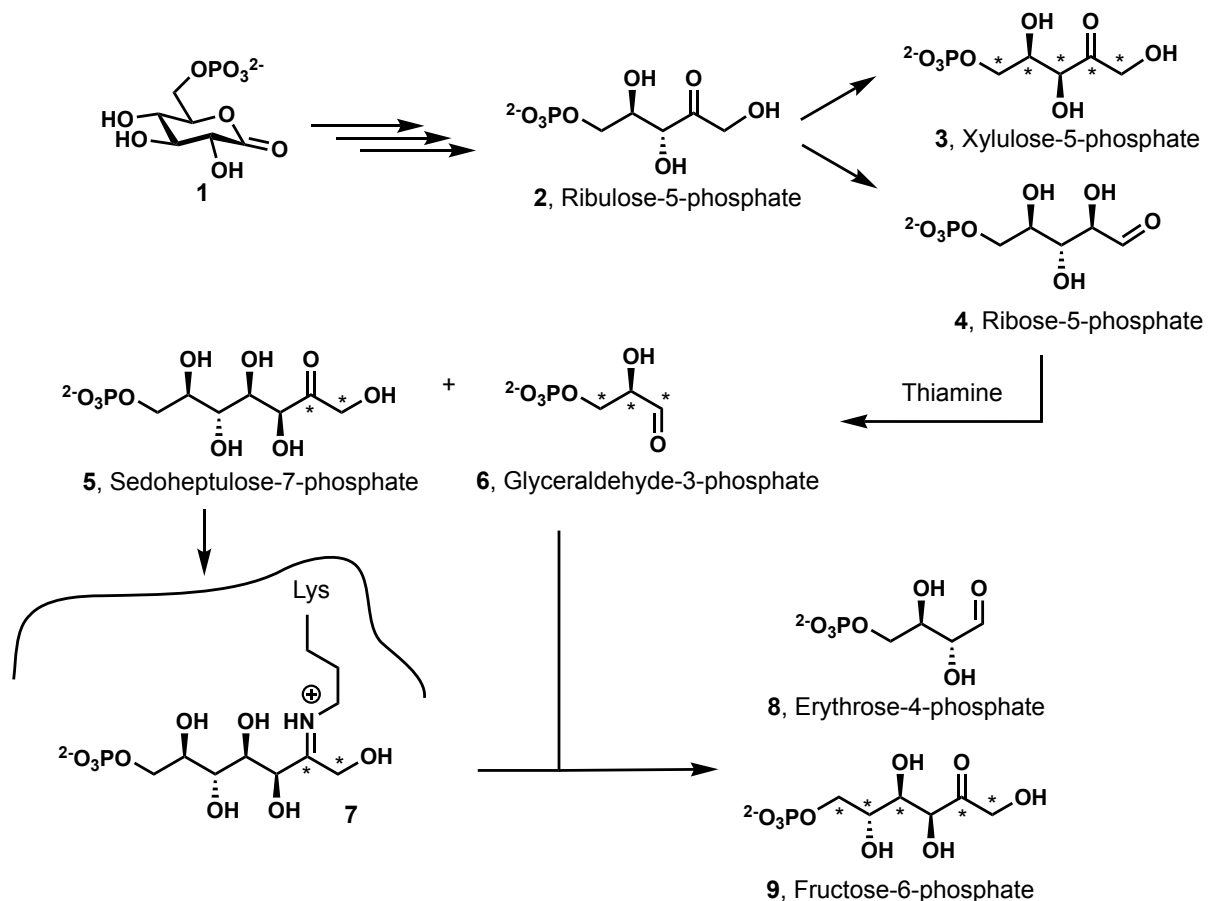
Recent is er een nieuwe klasse van polysaccharide lyases ontdekt, de zogenoemde lytic polysaccharide monooxygenases (LPMOs). Deze enzymen kunnen lange ketens cellulose (poly- $\beta$ (1,4)-glucose) knippen door gebruik te maken van een geoxideerd koper atom in de active site. Hier beneden staat een schematische weergave van dit proces. Geef het mechanisme van de reacties waarmee LPMOs cellulose in stukken knippen.



### Opgave 3 (3 x 8 punten)

Hier beneden staat een gedeelte van de pentose fosfaat metabolisme route, waarmee glucose omgezet kan worden in ribose-5-phosphate en fructose-6-phosphate.

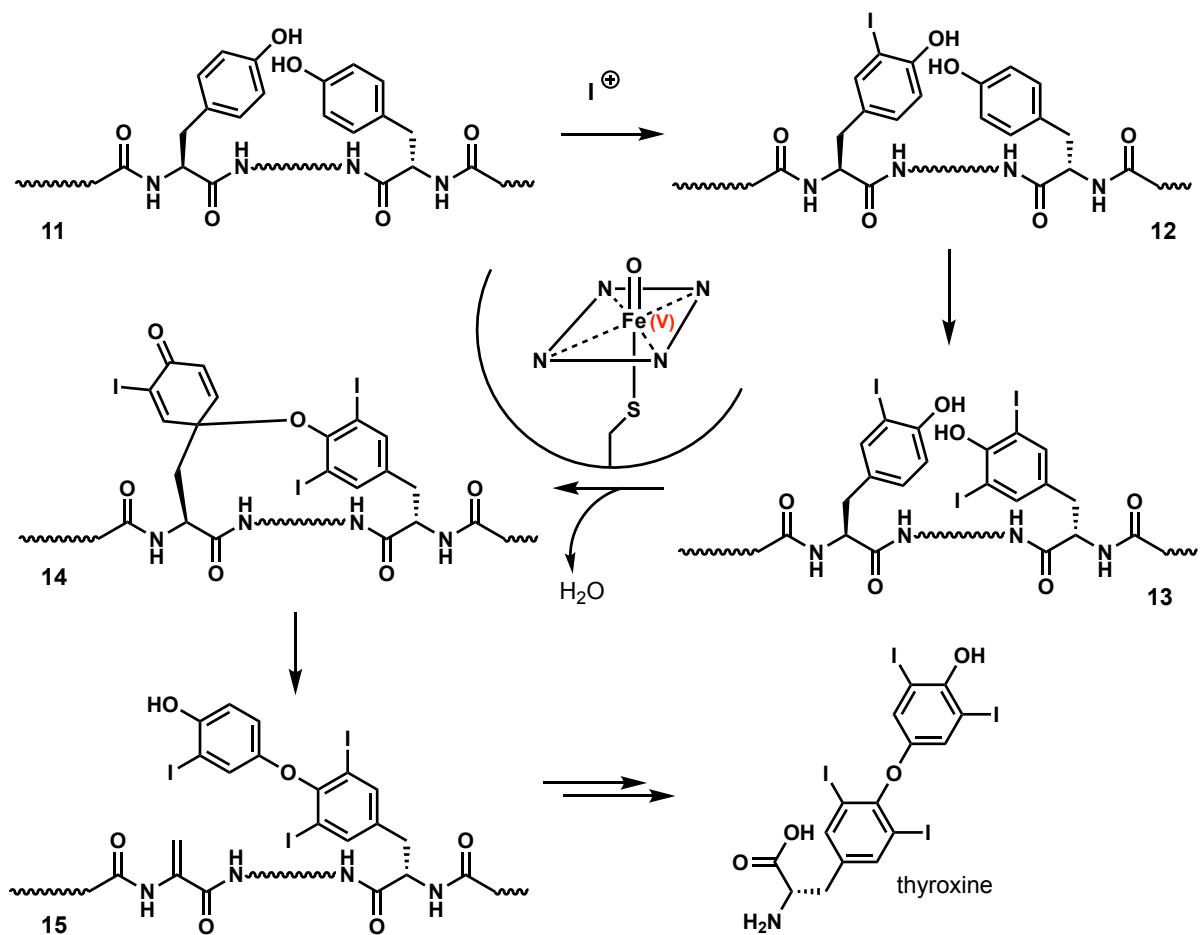
- A) Eerst wordt glucose-6-phosphate geoxideerd tot 6-phosphogluconolactone (**1**). Deze verbinding wordt vervolgens in 4 stappen omgezet in ribulose-5-phosphate (**2**). Hierbij wordt een co-factor gebruikt. Geef een sequentie van reacties hoe **1** omgezet kan worden in **2**. Gedetaileerde mechanismen hoeven niet gegeven te worden. De structuur van intermediären moet wel gegeven worden.
- B) Vervolgens wordt ribulose-5-phosphate omgezet in xylulose-5-phosphate (**3**) en ribose-5-phosphate (**4**). Deze twee moleculen recombineren tot sedoheptulose-7-phosphate (**5**) en glyceraldehyde-3-phosphate (**6**) door een enzym dat gebruik maakt van thiamine. Geef het mechanisme van de reacties die betrokken zijn bij de transformatie van **3 + 4** naar **5 + 6**. (Hint: let op de plaats van de gelabelde C-atomen)
- C) Vervolgens recombineren **5** en **6** weer tot **8** en **9** door een enzym, dat eerst een iminium ion vormt met **5** om **7** te geven. Geef het mechanisme van de reacties die betrokken zijn bij de transformatie van **6 + 7** naar **8 + 9**. (Hint: let op de plaats van de gelabelde C-atomen)



**Opgave 4 (8 + 10 + 8 + 8 punten)**

Thyroxine is een belangrijk hormoon dat gemaakt wordt door de schildklier. Hier beneden staan een aantal stappen uit de biosynthese van thyroxine schematisch afgebeeld.

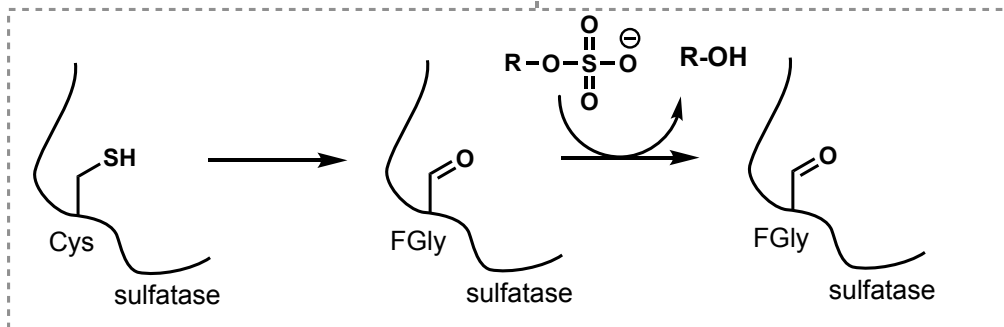
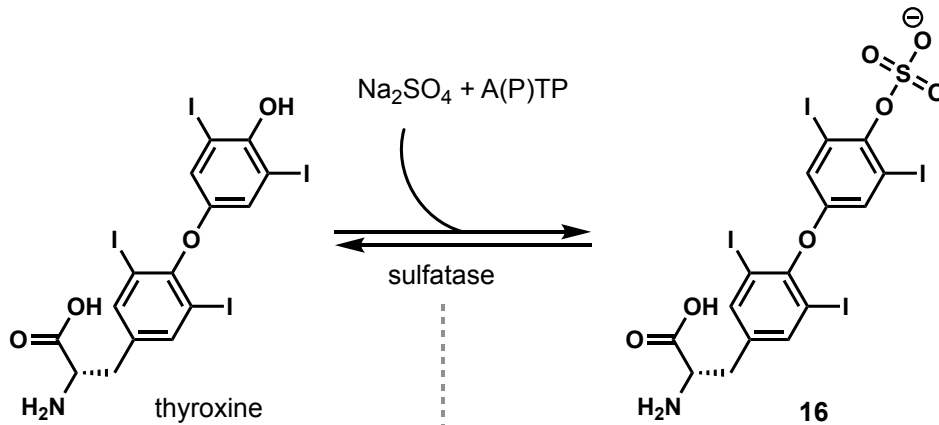
- A) Op een groot tyrosine rijk precursor-eiwit (**10**), worden tyrosine residuen geïodeerd om verbinding **11** te vormen. Deze transformatie vindt plaats door middel van een ijzer-heem enzym dat een  $I^+$  deeltje vormt. Geef het mechanisme om vanuit een tyrosine residue (**11**) met  $I^+$  een iodotyrosine (**12**) te maken.
- B) Uit een mono-iodotyrosine en een diiodo-tyrosine (**12**) wordt vervolgens verbinding **14** gemaakt via intermediair **13**. Dit gebeurt ook met behulp van een ijzer-heem eiwit. Geef het mechanisme van de stappen die betrokken zijn bij de omzetting van **12** naar **13** en vervolgens **14**. Geef bij de stappen waar het ijzer-heem eiwit bij betrokken is de formele oxidatie toestand van het ijzer atoom aan.



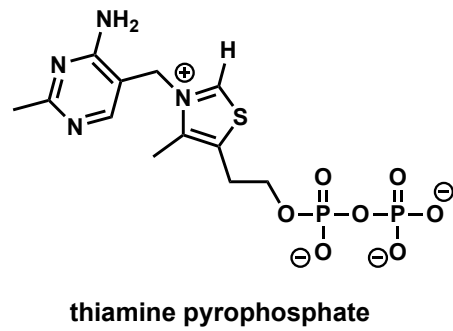
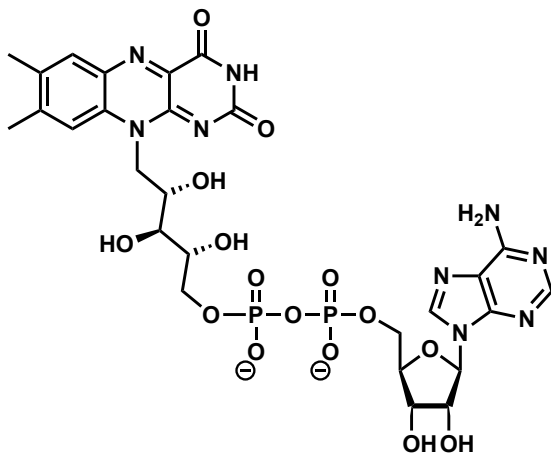
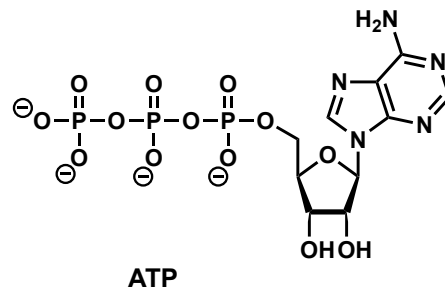
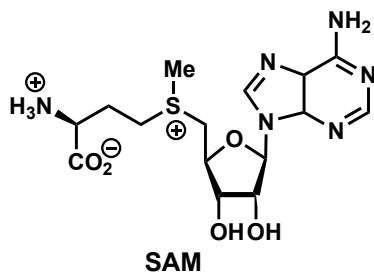
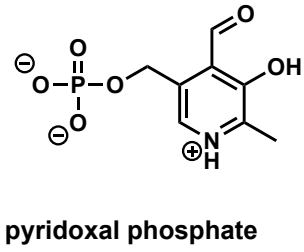
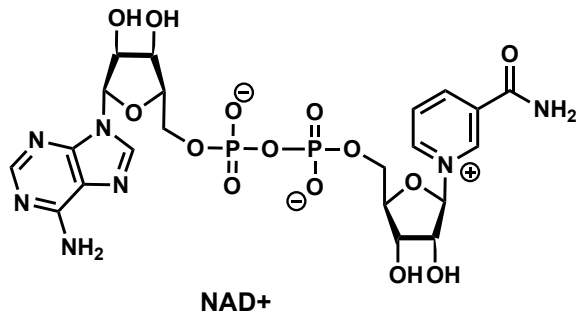
- C) De regulering van de thyroxine activiteit kan onder andere gestuurd worden door het hormoon te sulfateren. Geef het mechanisme van de reacties die betrokken zijn bij

deze reactie waarin thyroxine wordt omgezet in **16**. NB: A(P)TP = ATP met een fosfaat op de ribose C2 (dus een ATP-achtige verbinding).

- D) Desulfatering van het hormoon gebeurt door een sulfatase. Hier beneden staat de active site van een sulfatase schematisch weergegeven. Om het enzym te activeren wordt een cysteine in de active site van een "pro-enzym" omgezet in een formyl glycine (FGly) residue. Dit formyl glycine kan, na eerst te reageren met water, de sulfaat groep verwijderen. Geef het mechanisme van de reacties die betrokken zijn bij het verwijderen van een sulfaat groep van een alcohol door het formylglycine sulfatase. (NB: de stap van de Cys naar FGly hoeft niet uitgelegd te worden!)



Co-factoren (NB: A(P)TP is ATP met een phosphate op de ribose C2)



**Flavin adenine dinucleotide (FAD)**

