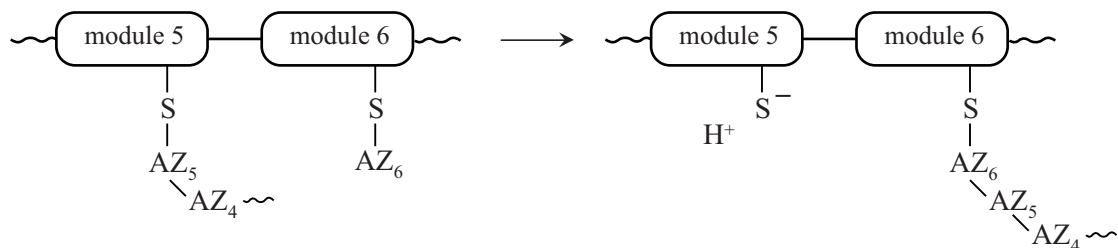


Teixobactine

In 2015 is een nieuw soort antibioticum ontdekt, het zogeheten teixobactine. Teixobactine wordt gemaakt door een bepaald type bodembacterie om zich te verdedigen tegen andere bacteriën. In deze bacterie wordt teixobactine gemaakt door een zeer groot enzym: een zogeheten niet-ribosomaal peptide synthetase (NRPS). De aminozuurvolgorde voor teixobactine is niet gecodeerd via mRNA, maar direct vastgelegd in de structuur van het betrokken NRPS-enzym. Het NRPS-enzym bestaat uit elf katalytische delen (modules) die ieder één aminozuur aan de peptideketen toevoegen. Hoe een module van het NRPS telkens één aminozuur (AZ) aan de peptideketen toevoegt, is in de figuur vereenvoudigd weergegeven. Met AZ_n zijn aminozuren uit het midden van de groeiende peptideketen weergegeven.

figuur

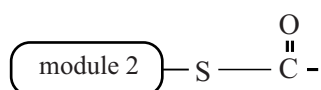


Op de uitwerkbijlage is de figuur gedeeltelijk weergegeven met structuurformules.

- 2p 9 Voer de volgende opdrachten uit:
- Geef op de uitwerkbijlage links van de reactiepijl de niet-bindende elektronenparen weer.
 - Geef met pijlen weer hoe elektronenparen worden verplaatst tijdens deze reactie.

Aan module 1 wordt als eerste gemethyleerd fenylalanine gekoppeld. In dit fenylalanine is op de aminogroep een H-atoom vervangen door een methylgroep. Aan module 2 wordt isoleucine gekoppeld, waarna de beide aminozuren aan elkaar worden gekoppeld zoals in de figuur is weergegeven.

- 3p 10 Geef de structuurformule van module 2 waaraan isoleucine en gemethyleerd fenylalanine zijn gekoppeld. Geef module 2 en de binding met het koolstofatoom van de zuurgroep van Ile als volgt weer:



Het uiteindelijk gevormde polypeptide is op de uitwerkbijlage schematisch weergegeven als beginstof voor de omzetting tot teixobactine. In de figuur op de uitwerkbijlage staat de letter R symbool voor de niet-weergegeven delen van de peptideketen. In de structuur van het polypeptide is een aminozuureenheid enduracididine aanwezig. Dit enduracididine is aangegeven met een pijl. Dit aminozuur wordt door de bacterie gevormd uit een niet-cyclisch aminozuur. Tijdens deze reactie ontstaat een ringstructuur en worden twee H-atomen afgesplitst.

- 3p 11 Geef de structuurformule van het aminozuur enduracididine en geef de naam van het aminozuur waaruit enduracididine wordt gevormd. Gebruik Binas-tabel 67H1 of ScienceData tabel 13.7.

Wanneer alle aminozuren aan de peptideketen zijn toegevoegd, treedt ringsluiting op, waardoor de keten van module 11 wordt afgesplitst. Deze reactie is op de uitwerkbijlage weergegeven.

Bij de ringsluiting ontstaat een ester. Uit de figuur op de uitwerkbijlage valt af te leiden welke atoomgroepen in de peptideketen betrokken zijn in deze reactie.

- 3p 12 Voer de volgende opdrachten uit:
- Omcirkel op de uitwerkbijlage rechts van de reactiepijl de gevormde estergroep.
 - Omcirkel op de uitwerkbijlage links van de reactiepijl zowel het nucleofiele als het elektrofile atoom.
 - Geef bij elk omcirkeld atoom aan of het als nucleofiel of als elektrofiel optreedt in de reactie.

Om de effectiviteit van teixobactine te onderzoeken, besmetten de onderzoekers een aantal muizen met de moeilijk te bestrijden MRSA-bacterie. Vervolgens diende men teixobactine of het reeds bekende antibioticum vancomycine toe. Men vergeleek hierbij de PD-50-waarde (Protective Dose). Dit is de dosis (mg kg^{-1}) antibioticum waarbij de helft van de besmette muizen wordt beschermd tegen de MRSA-bacterie. In de tabel zijn enkele gegevens van beide antibiotica weergegeven.

tabel

antibioticum	molaire massa (g mol^{-1})	PD-50 (mg kg^{-1})
vancomycine	$1,45 \cdot 10^3$	2,75
teixobactine	$1,24 \cdot 10^3$	0,20

- 2p 13 Bereken met behulp van de tabel hoeveel moleculen vancomycine nodig zijn om net zo effectief te zijn als één molecuul teixobactine.