

Selektive Inhibitoren

Selektive Inhibitoren finden

Bei den dargestellten Molekülen handelt es sich um

- A) 2-(4-Aminophenyl)sulfonylguanidin (Sulfaguanidin), ein in der Tiermedizin selten verwendetes Antibiotikum.
- B) Ethoxzolamid, ein Carboanhydrasehemmer
- C) 4-amino-N,N-di(phenyl)benzenesulfonamid
- D) Sulfalen, 4-Amino-N-(3-methoxypyrazin-2-yl)benzenesulfonamid, ein Antibiotikum, das bei chronischer Bronchitis, Infektionen des Harntrakts oder Malaria zum Einsatz kommt.
- E) Dorzolamid, ein Carboanhydrasehemmer, der zur Regulation des Augendrucks in Form von Augentropfen eingesetzt wird.

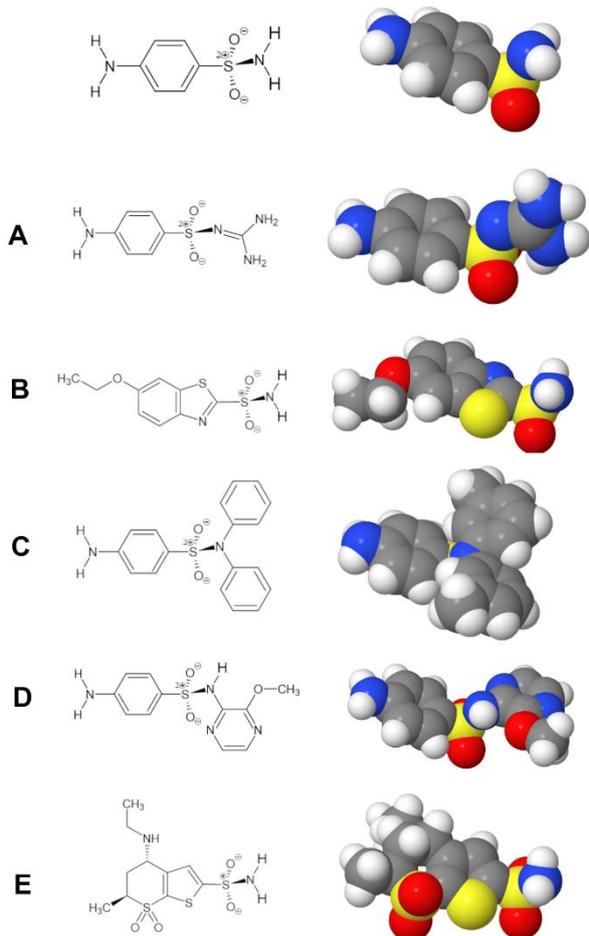


Abb. 1: Moleküle A-E, die für die Untersuchung zur Auswahl stehen. Das oberste Molekül ist Sulfanilamid.

Folgende Abbildung zeigt die verschiedenen Inhibitoren in den beiden Bindetaschen der bakteriellen DHPS und der CA.

Die Inhibitoren sind im Kalottenmodell dargestellt (Spacefill).

Andere Liganden sind als Wireframes zu sehen. Die Oberfläche der Bindetasche ist als Gitternetz dargestellt, wobei die Öffnung zum Cytoplasma stets gegen oben ist.

Die Oberfläche der Bindetasche ist so gelegt, dass ein Ligand, welcher gut bindet, leicht durch das Gitternetz hindurch in den Bereich des Proteins hineinragt (maximal etwa einen Atomdurchmesser), besonders an Stellen starker Wechselwirkungen (Wasserstoffbrücken, Komplexbindungen).

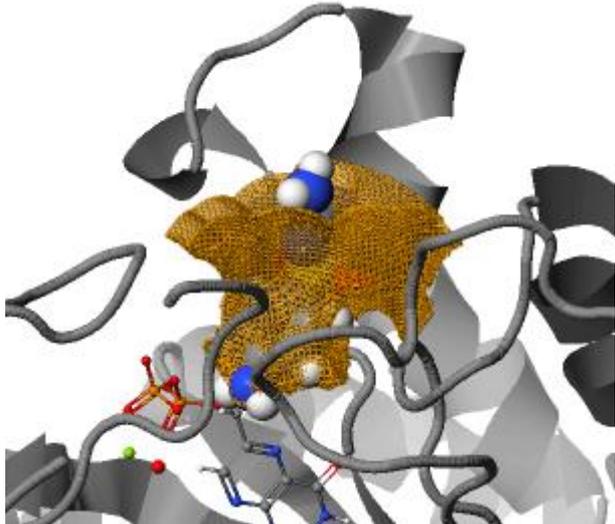
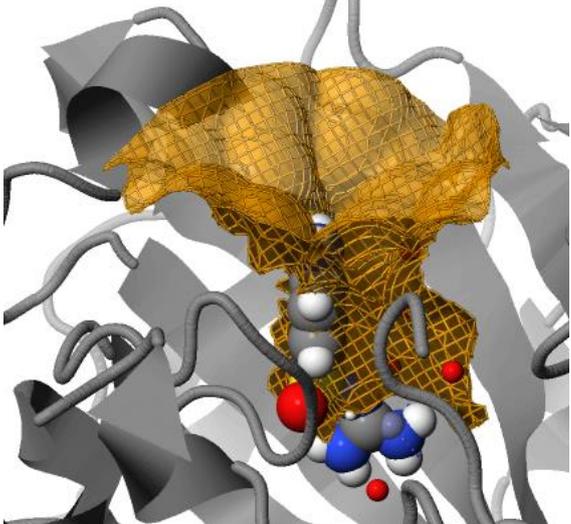
Beispiel: Molekül A

In beiden Enzymen muss Molekül A so gedockt werden, dass seine Aminogruppe und sein S-Atom mit denjenigen des bereits gebundenen Liganden zur Deckung kommen.

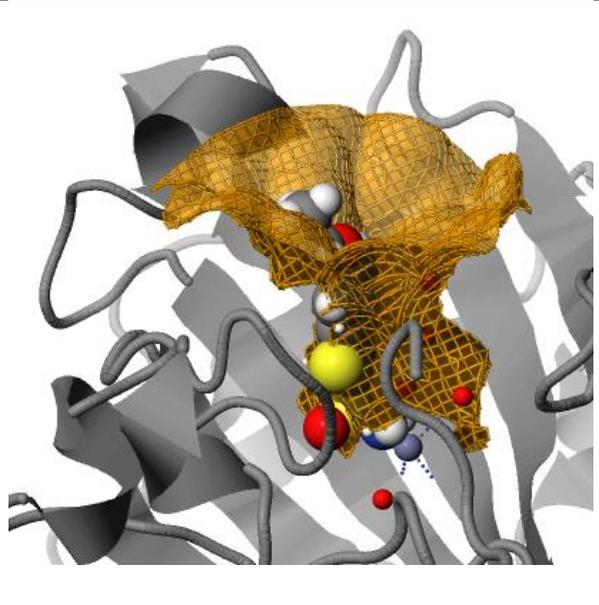
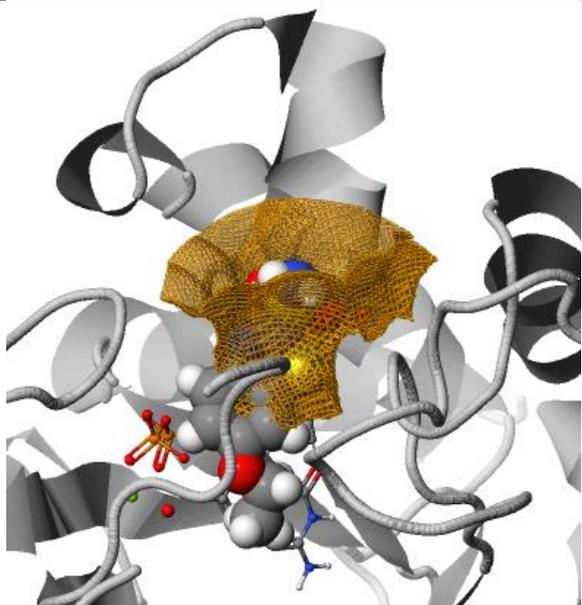
*Beim bakteriellen Enzym DHPS ragt dann von Molekül A eine Amino-Gruppe zuuntermst ein bisschen durch die Gitterfläche in den Bereich des Proteins. Die Analyse zeigt aber, dass die H-Atome dieser Gruppe optimale Wasserstoffbrücken zum Protein ausbilden. Das Molekül A interferiert also **nicht** sterisch mit Aminosäuren. Daher bindet Molekül A gut in das bakterielle Enzym DHPS, es ist ein **DHPS-Inhibitor und damit ein Antibiotikum**.*

*Versucht man hingegen, Molekül A auf gleiche Weise in der Carboanhydrase zu docken, so ragt die ganze Guanidin-Gruppe ins Innere des Enzyms. Dieser Bereich ist aber bereits durch Aminosäuren besetzt. Diese Anordnung wird somit durch die betroffenen Aminosäuren sterisch verhindert: Molekül A kann **nicht an die CA** binden und ist somit **kein CA-Inhibitor**.*

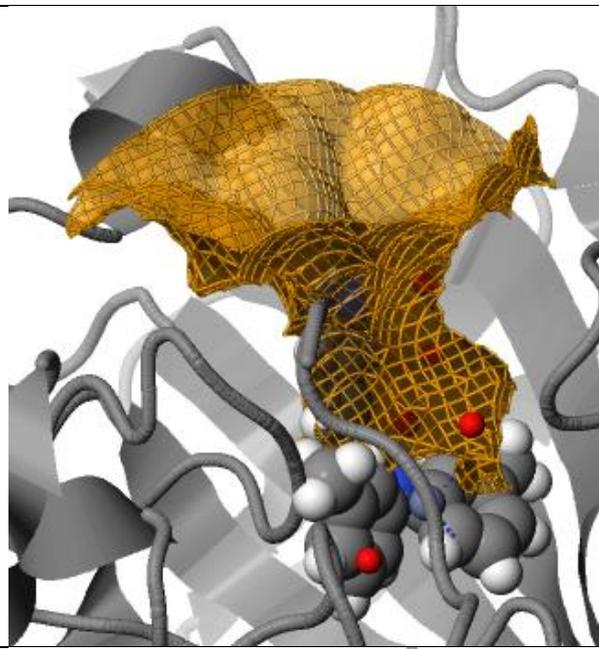
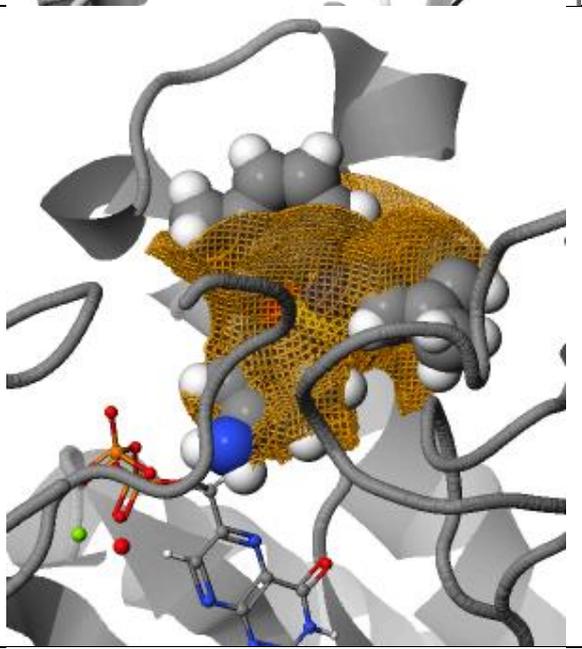
*Damit ist Molekül A ein **spezifisches Antibiotikum**.*

Molekül	In DHPS	In CA
A		

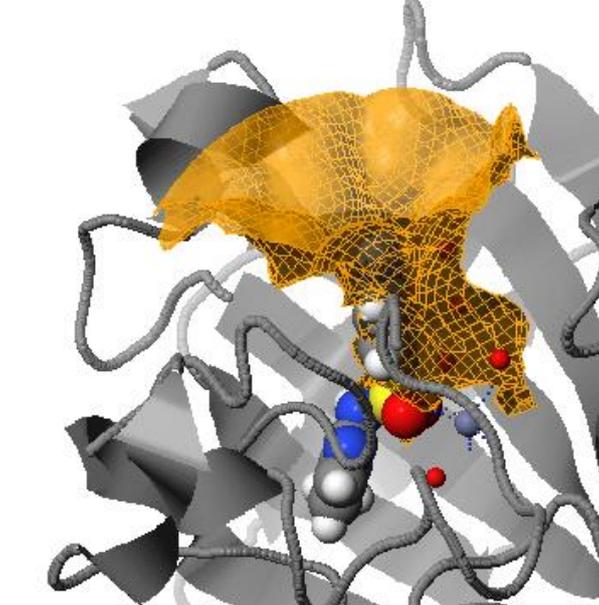
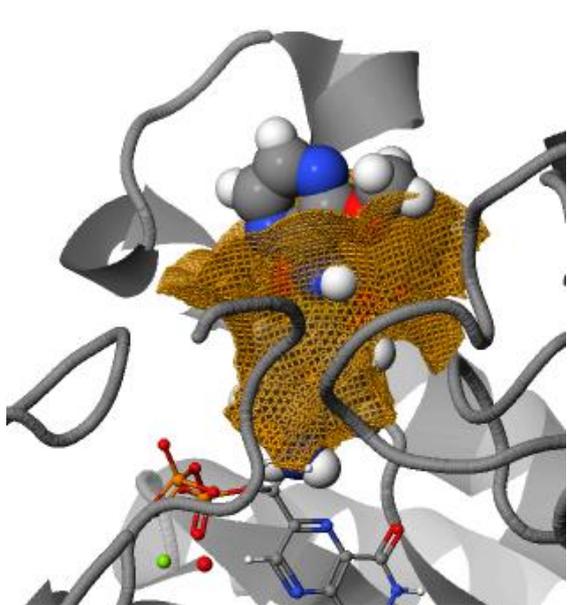
B

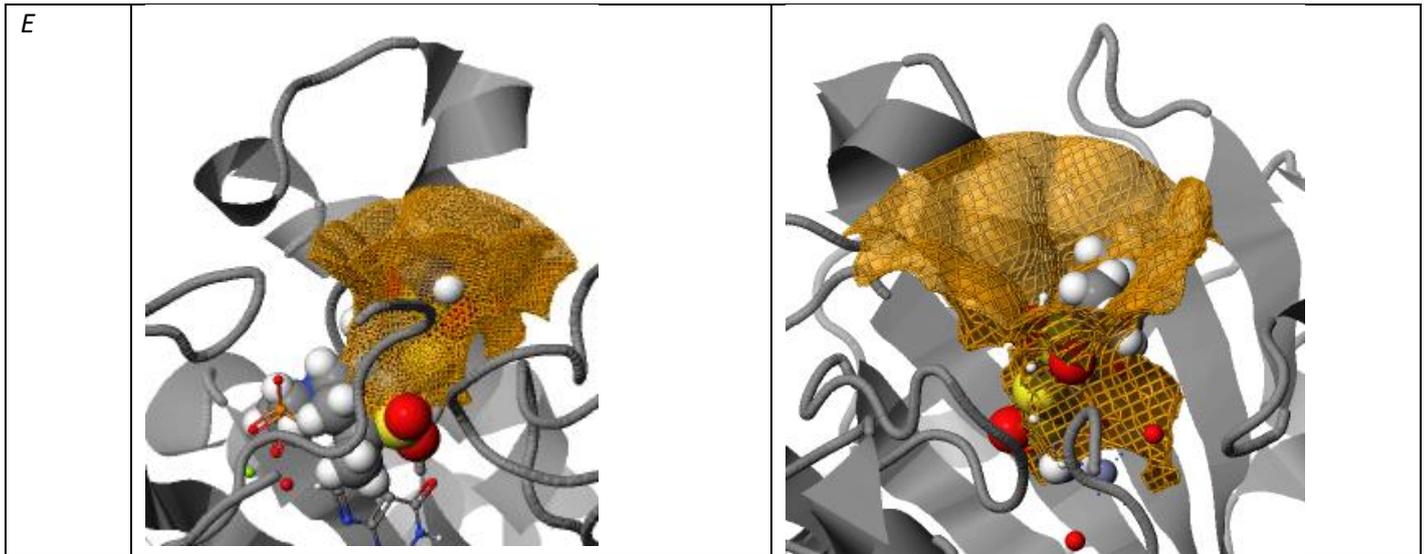


C



D





Fazit:

Molekül A passt recht gut in die Bindetasche des bakteriellen DHPS, nicht aber in die Bindetasche der Carboanhydrase. Es dürfte sich bei diesem Molekül also um ein selektives Antibiotikum handeln (was es tatsächlich ist).

Molekül B passt nicht in die Bindetasche der DHPS, wohl aber in diejenige der Carboanhydrase. Es handelt sich um einen recht spezifischen Inhibitor der Carboanhydrase.

C passt in keine der Bindetaschen und ist daher kein Inhibitor.

D passt gut in die Bindetasche der DHPS, aber nicht in die Bindetasche der CA (ein nebenwirkungsarmes Antibiotikum).

E passt nicht in die Bindetasche der DHPS, dafür in diejenige der CA: E ist also ein CA-Hemmer, der keine Bakterien abtötet.