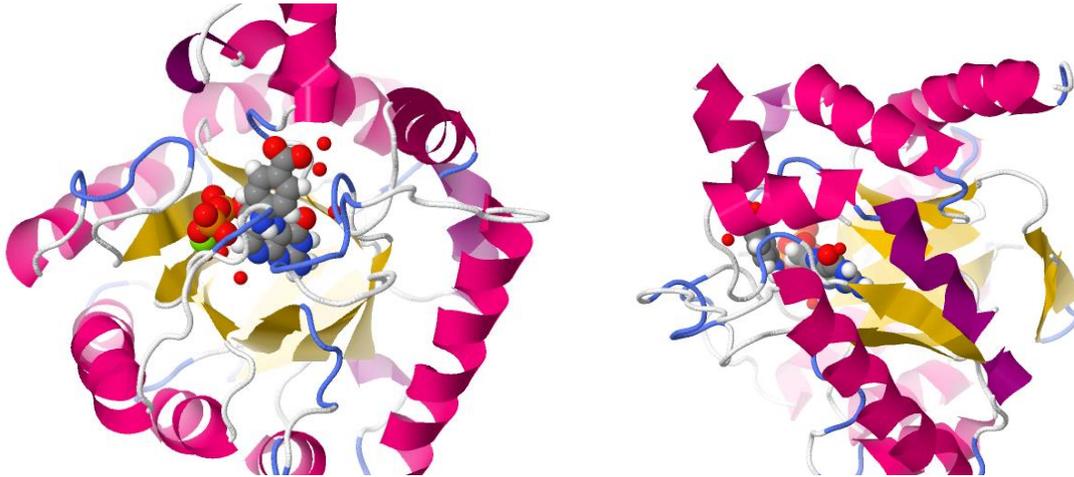


Sulfonamide Teil 5 LÖSUNGEN

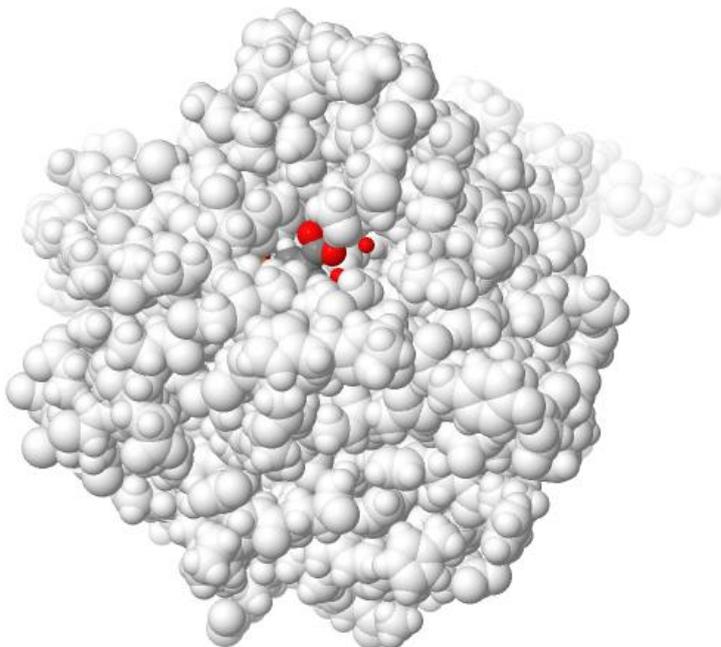
Aufgabe 1: Welche Sekundärstrukturen sind an der Bindetasche der Substrate beteiligt?

Die Bindetasche besteht auf die eine Seite hin aus einem ringförmig gebogenen β -Faltblatt (in der Abbildung gelb), zur andern ist sie von random coils umgeben (weiss). Nach aussen hin ist die Bindetasche umgeben von α -Helices, die die Struktur vermutlich stabilisieren.



Aufgabe 2: Welches Substrat wird weiter innen, welches weiter aussen gebunden?. Substrat Dihydropteridin (2PH) bindet praktisch gleich wie der abgebildete Inhibitor HH2.

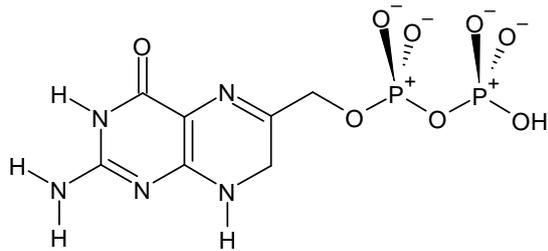
Die Spacefill-Ansicht zeigt, dass nur pABA etwas aus dem Protein herausragt, während 2PH tief im Inneren des Proteins gebunden wird.



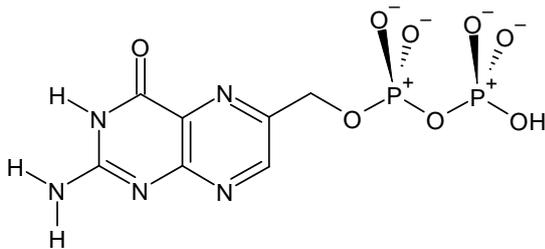
Aufgabe 3: welche Teilchen werden wohl vom Enzym besonders stark gebunden: Dihydropteridin, das instabile Zwischenprodukt oder das Endprodukt Dihydropteroat?

Das instabile Zwischenprodukt. Würden die Edukte oder das Produkt besonders stark gebunden, so würden sie das Enzym verstopfen, anstatt zu reagieren. Viel mehr werden jeweils die instabilen Übergangszustände oder Zwischenprodukte besonders stark gebunden werden. Dies erleichtert ihre Bildung (senkt ihre freie Bildungsenthalpie). Und: da sie trotzdem instabil bleiben, reagieren sie auf jeden Fall zu Edukten oder Produkten weiter und können so das Enzym nicht blockieren. Das Schlüssel/Schloss-Prinzip der Enzyme besagt also *nicht*, dass Substrate (Edukte) oder Produkte besonders gut durch ein Enzym gebunden werden, sondern instabile Übergangszustände und Zwischenprodukte!

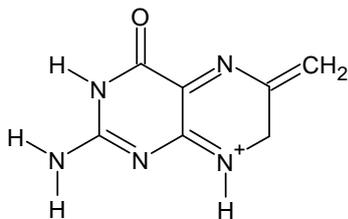
Aufgabe 4: Zeichnen Sie anhand der Röntgenstruktur die Lewisformeln von XHP und HH2.



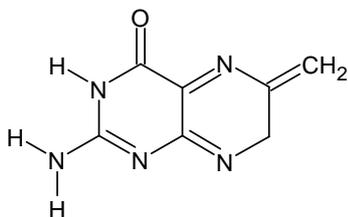
Substrat
(7,8-Dihydropterin-6-yl)methyl-diphosphat, 2PH



Inhibitor HH2



reaktives Zwischenprodukt



Inhibitor XHP

Aufgabe 5: In welcher Hinsicht unterscheidet sich HH2 vom tatsächlichen Edukt 2PH? Weshalb reagiert nur 2PH im Enzym, nicht aber HH2?

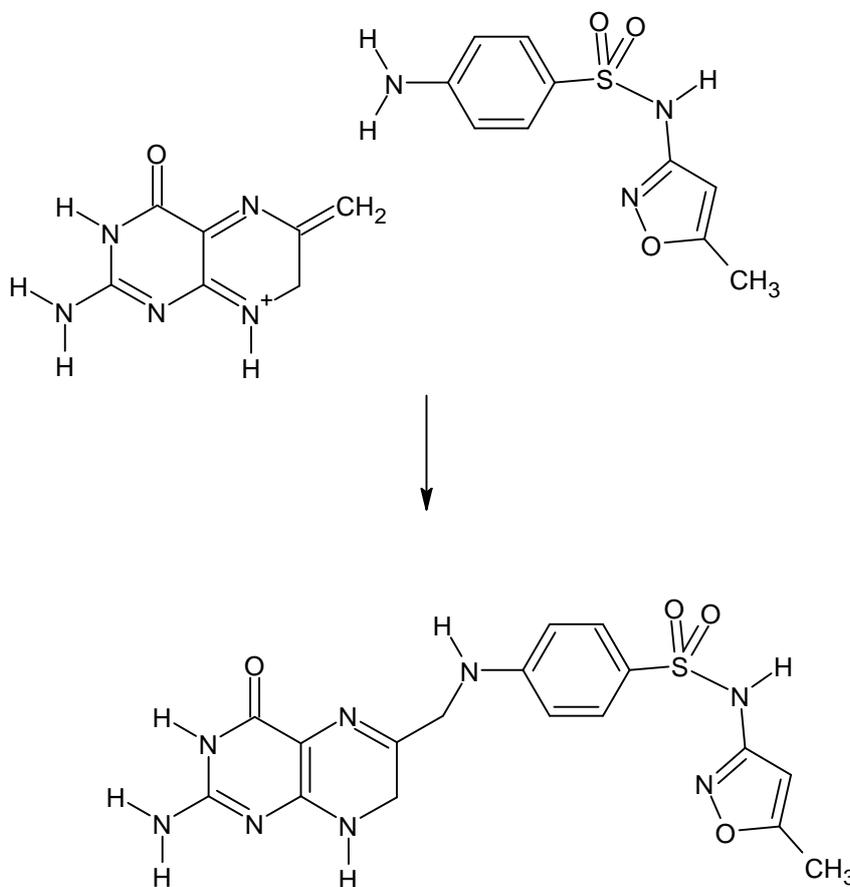
Durch die zusätzliche C=N-Doppelbindung ist der rechte Ring aromatisch und das nichtbindende Elektronenpaar des N-Atoms liegt in der Ebene des Rings und nicht mehr

senkrecht dazu. Es kann also seine "Elektronen-Puffer"-Rolle im Mechanismus nicht mehr übernehmen.

Aufgabe 6: In welcher Hinsicht unterscheidet sich XHP vom instabilen Zwischenprodukt der Reaktion? Weshalb ist XHP ein stabiles Teilchen, das tatsächliche Zwischenprodukt hingegen nicht?

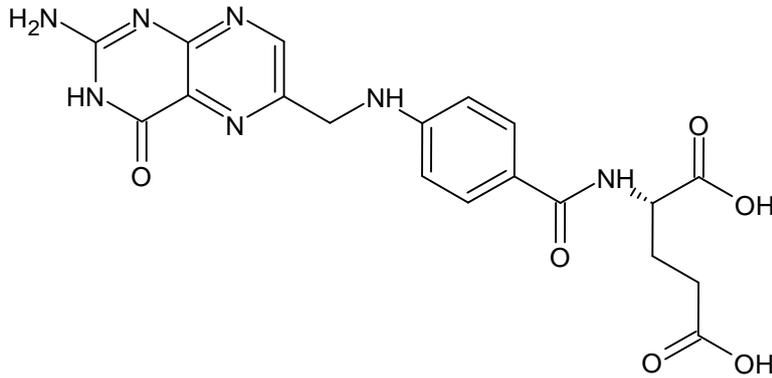
Die beiden Teilchen unterscheiden sich nur durch einen Wasserstoff-Kern, der aber beim Zwischenprodukt zu einer positiven Formalladung auf dem N-Atom führt und damit zu einer Destabilisierung.

Aufgabe 7: Zeichnen Sie die Lewis-Formel des Teilchens das bei der Reaktion zwischen Sulfamehtoxazol und Dihydropteridin entsteht.



Aufgabe 8: Beschreiben Sie, warum dieses Fehlprodukt nicht zur Folsäuresynthese weiterverwendet werden kann.

Für die Weiterreaktion zur Folsäure fehlt die Carbonsäuregruppe, die zu einem Carbonsäureamid umgewandelt werden müsste. Stattdessen enthält das Molekül eine Sulfonsäureamid-Gruppe mit kompliziertem Rest, die sich nicht spalten lässt und damit die Bildung von Folsäure verhindert.



Folsäure

Aufgabe 9: Mit welchen Aminosäuren und Wassermolekülen bildet das Substrat 4-Aminobenzoesäure Wasserstoffbrücken? Wie viele Wasserstoffbrücken geht es insgesamt ein? Damit Sie die Identität einzelner Aminosäuren feststellen können, klicken Sie im Menü auf „Infos einblenden [Position und Kürzel]“ oder fahren Sie mit der Maus über ein Atom - nach einer Weile erscheinen die entsprechenden Infos.

Die **Aminogruppe** bildet eine Wasserstoffbrücke zur Diphosphatgruppe und eine zweite zum ARG 63 des Enzyms (im Proteinrückgrat). Die **Carboxylatgruppe** geht insgesamt 4 Wasserstoffbrücken ein. Zwei der Wasserstoffbrücken werden mit der OH-Gruppe bzw. dem N-H im Rückgrat von SER 222 gebildet, die anderen mit Wassermolekülen (die selber wiederum über Wasserstoffbrücken an die Aminosäuren MET 223 und GLY 189 gebunden sind).

Aufgabe 10: Mit welchen Aminosäuren und Wassermolekülen bildet der Inhibitor Sulfamethoxazol Wasserstoffbrücken und wie viele Wasserstoffbrücken geht er insgesamt ein?

Bei der Amino-Gruppe sind die gleichen H-Brücken möglich (eine wird aber nicht automatisch eingezeichnet, vermutlich erscheint sie in der Struktur ein bisschen verzogen und daher ein bisschen weniger stabil). Auf der anderen Seite sind es ebenfalls 4 Wasserstoffbrücken, wobei eine nicht vom O-Atom, sondern von N-H-Teil der Sulfonsäureamid-Gruppe ausgeht.

Aufgabe 11: Welches dieser Teilchen wird stärker gebunden? Begründen Sie anhand der eingegangenen Wasserstoffbrücken und hydrophoben Wechselwirkungen.

Beide Teilchen gehen gleich viele Wasserstoffbrücken ein. Aber der zusätzliche Ring bei Sulfamethoxazol passt wunderbar in die Enzym-Öffnung. Es ist gut möglich, dass hier zwischen Enzym und Sulfamethoxazol zusätzliche hydrophobe Wechselwirkungen möglich sind, so dass dieses Teilchen stärker gebunden wird.

Aufgabe 12: Angenommen, Sulfamethoxazol würde stärker gebunden: würde das für die Wirkung dieses Antibiotikums eine Rolle spielen?

Es bedeutet, dass das Enzym noch wirkungsvoller "verstopft", inhibiert wird.