

Zahlreiche Stoffe können die Aktivität von Enzymen beeinflussen. Dazu gehören neben dem Substrat und den Cofaktoren auch natürlich vorkommende oder künstlich hergestellte **Hemmstoffe**. Je nach Art der Hemmung kann man verschiedene Untertypen unterscheiden.

1. Kompetitive Hemmung

Ein **kompetitiver Hemmstoff (kompetitiver Inhibitor)** zeigt häufig eine strukturelle Ähnlichkeit mit dem Substrat. Beide können an das aktive Zentrum des Enzyms binden. Sie stehen diesbezüglich in einer Konkurrenzsituation zueinander. Nur das Substrat kann allerdings *produktiv* an das Enzym binden und zum Produkt umgesetzt werden. Hat ein Inhibitor-Molekül das aktive Zentrum durch Anbindung blockiert, kann in dieser Zeit kein Substrat durch das Enzymmolekül umgesetzt werden. Die Bindung zwischen dem kompetitiven Inhibitor und dem aktiven Zentrum ist jedoch reversibel.

Wer bei der kompetitiven Hemmung im Wettbewerb (*engl. competition*) um das aktive Zentrum eher zum Zuge kommt, hängt von den Konzentrationsverhältnissen ab. Ist die Hemmstoffkonzentration im Vergleich zur Substratkonzentration relativ hoch, kommt es zur einer relativ starken

Hemmung und die Enzymaktivität ist deutlich herabgesetzt. Wird die Hemmstoffkonzentration stark herabgesetzt oder ein großer Überschuss Substrat hinzu gegeben, kann die hemmende Wirkung auf der anderen Seite auch komplett zurückgedrängt werden.

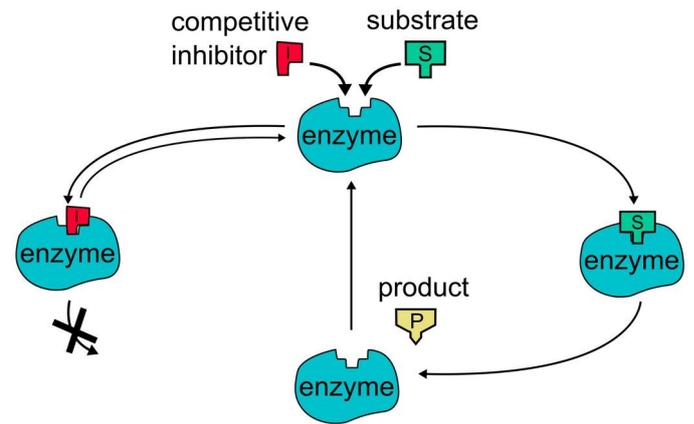


Abb. 1.1: Kompetitive Hemmung. Quelle: e.W.

2. Weitere reversible Hemmechanismen

Es gibt eine ganze Reihe weiterer Hemmechanismen. Häufig werden verschiedene Mechanismen zusammengefasst und mit einem gemeinsamen Überbegriff belegt, der nicht weiter differenziert. Die Begriffe werden deshalb nicht einheitlich genutzt. In der Realität sind die Übergänge zwischen den Hemmechanismen fließend.

2.1 Allosterische Hemmung

Bei der **allosterischen Hemmung** bindet der Inhibitor an einem an einem **allosterischen Zentrum** (gr. „allo“ = anders, „sterisch“ = räumlich). Durch die Bindung wird die Passform des Enzyms so verändert, dass das Substrat nicht mehr so effizient oder sogar gar nicht mehr binden kann. In jedem Fall ist eine reduzierte Enzymaktivität die Folge, die durch einen Überschuss an Substrat auch nicht zurückgedrängt werden kann.

Auch gibt es Fälle allosterischer Aktivierung.

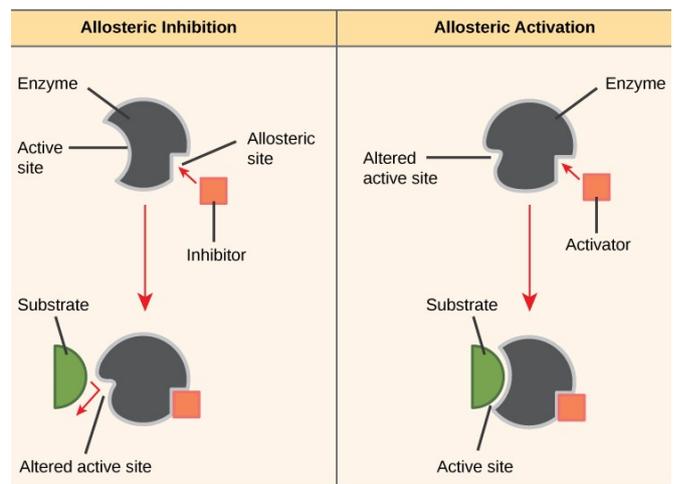


Abb. 2.1: Allosterische Modulation. openoregon.pressbooks.pub., CC

2.2 Nicht-kompetitive Hemmung

Auch bei der **nicht-kompetitiven Hemmung** bindet der Inhibitor an einem anderen Ort. Die Bindung von Substrat und von Inhibitor beeinflussen sich dabei jedoch nicht und sind mit unveränderter Affinität möglich. Es kann auch zuerst das Substrat und danach der Hemmstoff gebunden werden. Die Hemmung beruht auf die verlangsamte Arbeitsgeschwindigkeit des Enzyms-Inhibitor-Substrat-Komplex (EIS).

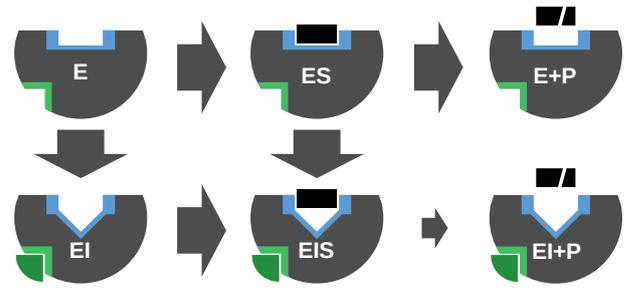


Abb. 2.2: Nicht-kompetitive Hemmung. Q: wikicommons. A: Thomas Shafee

3. Spezifische Inaktivierung von Enzymen: Irreversible Hemmung

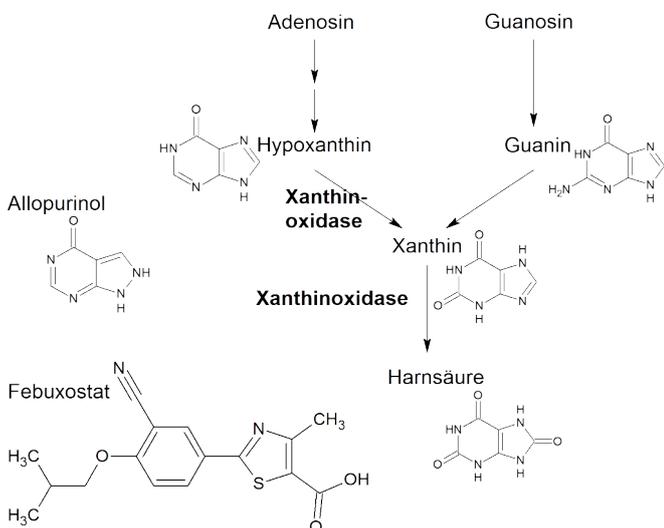
Schwermetallionen, beispielsweise von Blei (Pb^{2+}), Kupfer (Cu^{2+}), Silber (Ag^+) oder Quecksilber (Hg^+), zerstören unspezifisch die Tertiärstruktur von Proteinen und sind deshalb starke Zellgifte. Die Giftwirkung beruht auf die unspezifischen Inaktivierung von Enzymen. Können überlebenswichtige Enzyme nicht schnell genug nachgebildet werden, verlaufen Schwermetallvergiftungen für die Zellen oder das gesamte Lebewesen tödlich.

Es gibt jedoch auch Hemmstoffe, die spezifisch nur ein einzelnes Enzym inaktivieren. Ein solcher Hemmstoff

bindet nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip, also spezifisch an das Enzym. Andere Enzyme sind nicht betroffen. In der Regel erfolgt die Bindung aufgrund einer molekularen Ähnlichkeit mit dem Substrat, ebenfalls am aktiven Zentrum. Die irreversible Bindung des Suizid-Substrats führt also auch zu einer **irreversiblen Hemmung** und bleibenden Enzyminaktivierung. Da die Bindungseigenschaften denen eines Substrats ähneln, wird auch der Ausdruck Suizid-Substrat verwendet.

4. Beispiele für Hemmstoffe I: Allopurinol und Febuxostat

Die **Gicht** ist eine Purin-Stoffwechselerkrankung, die neben der Zerstörung der Nieren auch zu schmerzhaften Ablagerungen von Harnsäurekristallen in verschiedenen Gelenken führt. Hierdurch können die Gelenkhäute in Mitleidenschaft gezogen werden. Akute Symptome sind plötzliche starke Schmerzen, Rötungen, Übererwärmung und Schwellungen des Gelenkes. Die Ablagerung von Harnsäurekristallen ist das Resultat vermehrter Harnsäure-Produktion, dem Abbauprodukt verschiedener Purinderivate:



Hemmt man das Enzym Xanthinoxidase durch Allopurinol oder Febuxostat, so wird je nach verabreichter Dosis die Harnsäureproduktion gedrosselt oder ganz unterbunden. Bei Febuxostat bleibt die Wirkung auch bei Erhöhung der Hypoxanthin-Konzentration erhalten. Solche Stoffe, die bestimmte Enzyme eines Stoffwechselweges blockieren, werden auch häufig **Antimetabolite** genannt. Allopurinol und Febuxostat sind Antimetabolite von Xanthin und von Hypoxanthin. Beide Stoffe werden anderweitig umgebaut und zusätzlich mit dem Urin ausgeschieden. Die Aufkonzentration von Harnsäure in Blut, so wie die Abscheidung von Harnsäure in Geweben und Gelenken wird unterbunden.

4.1 Ordnen Sie Allopurinol und Febuxostat jeweils ein Hemmmechanismus begründet zu.

4.2 Vergleichen Sie den Molekülbau der Antimetabolite und der Metaboliten. Welche Schlussfolgerungen können Sie ziehen?

5. Beispiele für Hemmstoffe II: Orlistat und Penicillin

Orlistat hemmt spezifisch und lang anhaltend fettverdauende Enzyme (**Lipasen**) des Magen-Darm-Traktes und wird bei ärztlich überwachten Fettreduktionsdiäten eingesetzt. Orlistat bindet kovalent an das aktive Zentrum der gastrischen und pankreatischen Lipase (Pankreaslipase). Dadurch werden diese Lipasen irreversibel inaktiviert und können die in Form von Triglyceriden vorliegenden Nahrungsfette nicht mehr in resorbierbare freie Fettsäuren und Monoglyceride zerlegen.

Ähnliches gilt auch für das Antibiotikum Penicillin. Es inaktiviert spezifisch die *D-Alanin-Transpeptidase*, die für die Quervernetzung von langkettigen Molekülen in den bakteriellen Zellwänden grampositiver Bakterien zuständig ist. Das Enzym wird vor allem bei sich teilenden Bakterien benötigt, da bei diesen die starre Zellwand geöffnet und zumindest teilweise neu synthetisiert werden muss. Da die Bindung an die *D-Alanin-Transpeptidase* irreversibel ist, kann keine Zellwand mehr synthetisiert werden, und das grampositive Bakterium verliert seine wichtigste Schutzhülle.

1.1 Ordnen Sie Orlistat und Penicillin einem Hemmmechanismus begründet zu.

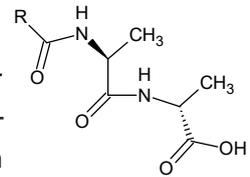
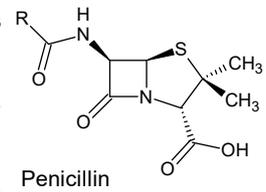


Abb. 5.1: Wirkungsweise von Penicillin (Quelle: e.W.)