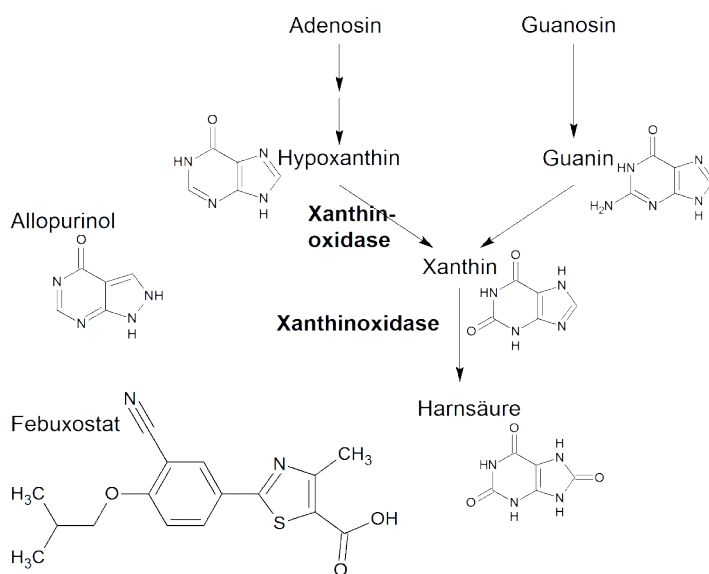


## 1. Allopurinol und Febuxostat

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.

**1.1** Ordnen Sie Allopurinol und Febuxostat jeweils ein Hemmmechanismus begründet zu.

**1.2** Vergleichen Sie den Molekülbau der Antimetabolite und der Metaboliten. Welche Schlussfolgerungen können Sie ziehen? Achtung: Auf den ausgeteilten Schulbuchseiten ist dies etwas vereinfacht dargestellt.

## 2. Orlistat + Penicillin und Schwermetallionen: Inaktivierung

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 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. Stoffe wie Orlistat und Penicillin, die sehr spezifisch am aktiven Zentrum irreversibel binden und dieses dadurch zerstören, werden **Suizid-Substrate** genannt. Sie sind von anderen Inaktivatoren zu unterscheiden, die unspezifisch Enzyme (und andere Proteine) zerstören. Hierzu gehören z.B. Schwermetallionen ( $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Hg}_2^{2+}$  etc.).

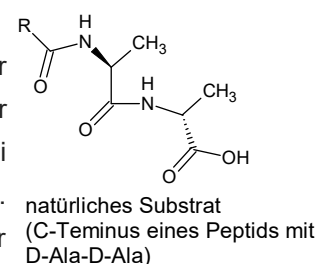
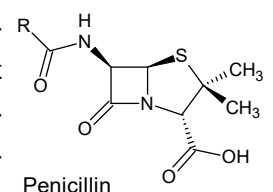
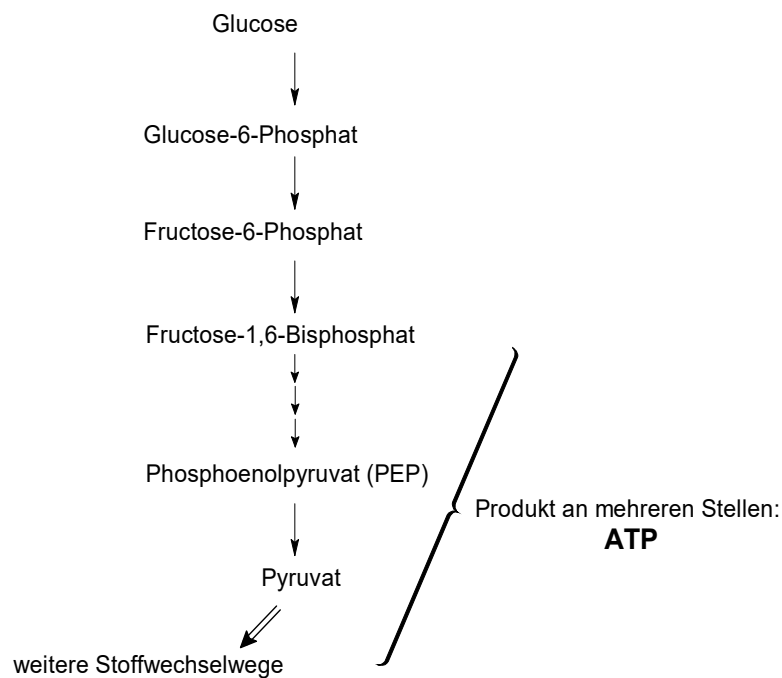


Abb. 2: Wirkungsweise von Penicillin (Quelle: e.W.)

### 3. Ein Paradebeispiel für allosterische Regulation: Die Glykolyse

Der Stoffwechselweg (also eine Abfolge enzymatischer Reaktionen) der **Glykolyse** dient dem Abbau von Zuckern zwecks Energiegewinn (in Form der „Energiewährung“ ATP). Hier ist er nur schematisch dargestellt:



**3.1** Geben Sie im Stoffwechselweg oben anhand des folgenden Infotextes die Enzyme an den passenden Stellen an und symbolisieren Sie die allosterischen Regulatoren mit Rückkopplungspfeilen und „+“ für aktivierend und „-“ für deaktivierend.

Die *Hexokinase (HK)* ist das erste Enzym in der Glykolyse, dessen Aktivität reguliert wird. Es phosphoryliert unter ATP-Verbrauch Glucose zu Glucose-6-phosphat, kann aber auch andere Hexosen als Substrat verwenden. Glucose-6-Phosphat ist das Endprodukt der Hexokinase-Reaktion und inhibiert als solches das Enzym allosterisch. Das in der Leber vorkommende **Isoenzym** der Hexokinase, die *Glucokinase*, wird nicht durch das Produkt G6P inhibiert. Im Gegensatz zur Hexokinase zeigt es auch eine geringe Affinität zum Substrat Glucose (für die Wissenden: d.h. höherer  $K_M$ -Wert!). Daher löst die Glucokinase erst bei sehr hohen Glucosekonzentrationen die Hexokinase ab. Unter diesen Bedingungen wird G6P durch nachfolgende Schritte aber als *Glykogen* gespeichert und nicht in der Glykolyse abgebaut, denn G6P wird auch für andere Stoffwechselwege abgezweigt. Die Leber fungiert daher als **Homöostat** des Blutzuckerspiegels, da sie diesen durch den Auf- beziehungsweise Abbau von Glucose aufrechterhält.

Der wichtigste Kontrollpunkt der Glykolyse ist die Phosphorylierung von *Fructose-6-Phosphat* zu *Fructose-1,6-bisphosphat* durch die *Phosphofruktokinase (PFK)*. Er stellt den ersten wirklichen glykolyse-spezifischen Schritt dar und ist unter physiologischen Bedingungen irreversibel. Das Enzym weist zwei Bindungsstellen für ATP auf! Neben einer hochaffinen Substratbindestelle für ATP verfügt die PFK auch über eine regulatorische Bindestelle für ATP. So kann ATP sowohl als Substrat dienen, als auch die PFK allosterisch hemmen. Bei ausreichend hohen ATP-Konzentrationen wird durch allosterische Modulation die Affinität für ATP herabgesetzt (für die Wissenden:  $K_M$ -Wert wird also erhöht). Dies senkt die Aktivität der PFK, so dass die Glykolyse gedrosselt wird. Dennoch schwanken die ATP-Konzentrationen einer Zelle nur geringfügig, so dass ATP alleine nicht ausreichend wäre für eine genaue Regulation. Daher hängt die Aktivität der PFK auch von der AMP-Konzentration ab und spiegelt die energetische Versorgung der Zelle wider. Falls die Energieversorgung ausreichend hoch ist, wird das Enzym gehemmt, andernfalls wird die Aktivität der PFK erhöht, um mehr ATP zu bilden. Der letzte Schritt in der Glykolyse ist irreversibel und wird von der *Pyruvatkinase (PK)* katalysiert. Diese wird zwar auch reguliert, aber im Gegensatz zu den anderen beiden Enzymen in vergleichsweise untergeordneter Weise. *Fructose-1,6-bisphosphat* und AMP stimulieren die PK, während ATP diese allosterisch hemmt. Quelle: [www.wikipedia.de](http://www.wikipedia.de), Glykolyse (verändert)

**3.2** Zwischen den Zeilen geht hervor, was mit dem Begriff **Isoenzym** und **Homöostat** gemeint ist. Erläutern Sie!

**3.3** Wie wirkt sich ein hoher Glucose-Spiegel im Blut auf die Glykolyse(n) des Körpers aus?