

Beeinflussung der Enzymaktivität durch Hemmstoffe

C3BL

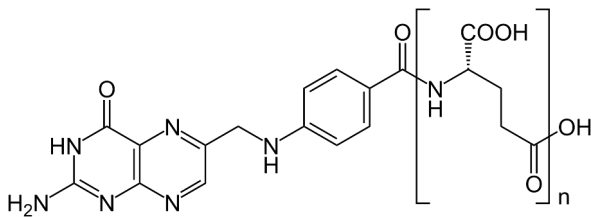


Zahlreiche Stoffe können die Aktivität von Enzymen beeinflussen. Dazu gehören neben dem Substrat und den Cofaktoren auch natürlich vorkommende oder künstliche **Hemmstoffe (Inhibitoren)**. Man kann verschiedene Hemmmechanismen unterscheiden. In der Realität sind die Hemmmechanismen häufig komplex und die Übergänge zwischen Ihnen fließend. Hier sind einige wenige, häufiger vorkommende Mechanismen vorgestellt.

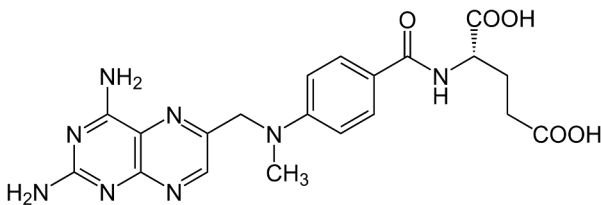
1. Kompetitive Hemmung

Ein **kompetitiver Hemmstoff** zeigt häufig, aber nicht immer, augenfällige strukturelle Ähnlichkeit mit dem Substrat. Beispiel:

- **Folsäure:** Substrat der Dihydrofolatreduktase (DHFR)



- **Methotrexat:** Kompetitiver Hemmstoff der DHFR



Der kompetitive Hemmstoff und das Substrat können beide an das aktive Zentrum des Enzyms binden. Nur das Substrat kann allerdings 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.

In der Pharmakologie spricht man bei einer vergleichbaren Wettbewerbssituation, etwa um die Bindungsstelle an einem Rezeptor, von einem **kompetitiven Antagonisten**.

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.

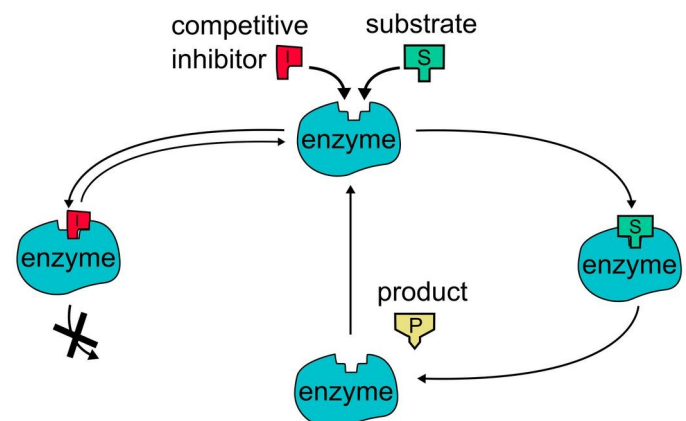
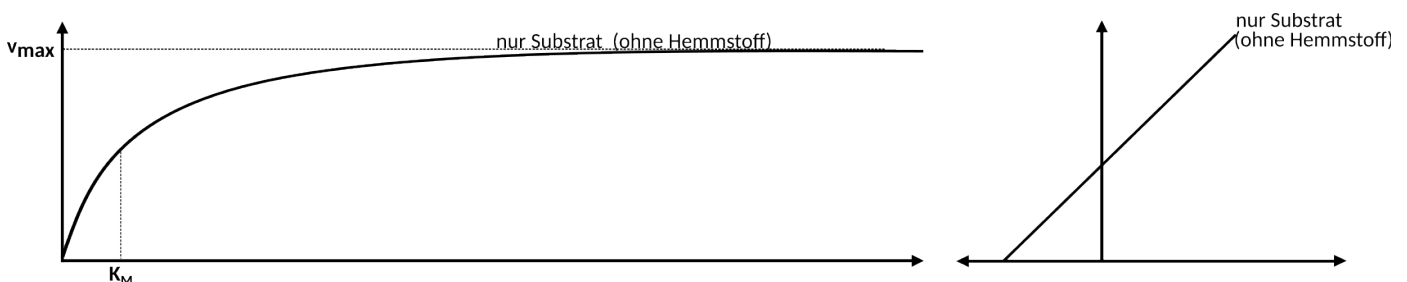


Abb. 1.1: Kompetitive Hemmung. Quelle: e.W.

Merke:

1.1 Wie verändert sich die Substratsättigungskurve und das Lineweaver-Burk-Diagramm bei Anwesenheit eines kompetitiven Hemmstoffs? Zeichnen Sie die Verläufe ein und beschriften Sie die Achsen und markante Punkte!



2. Nicht-kompetitive Hemmung: Bindung an einem anderen Ort

Bei der **nicht-kompetitiven Hemmung** bindet der Inhibitor an einem **anderen** Ort, dem **allosterischen Zentrum** (gr. „allo“ = anders, „sterisch“ = räumlich).

Die Bindung von Substrat und von Inhibitor beeinflussen sich gegenseitig nicht und sind mit jeweils 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).

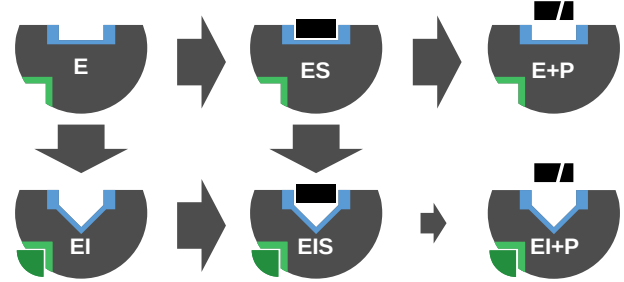
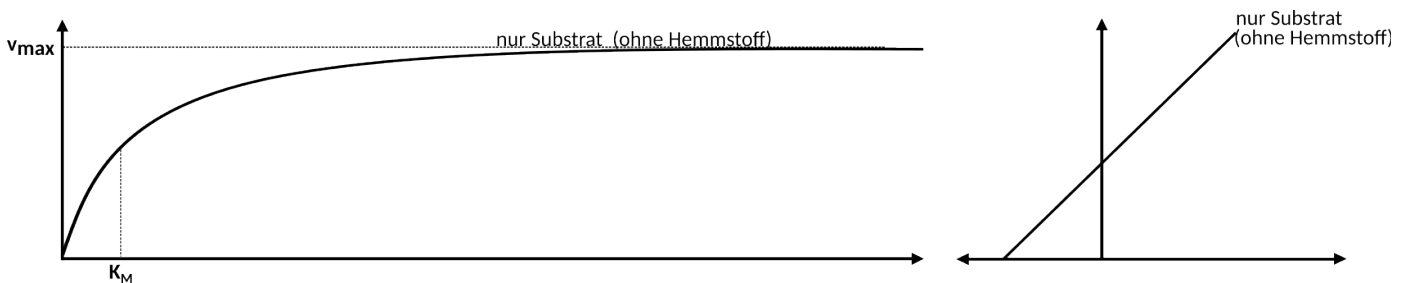


Abb. 2.2: Nicht-kompetitive Hemmung. Q: wikicommons. A: Thomas Shafee

Merke:

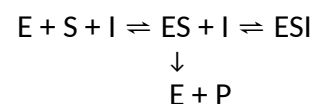
2.1 Wie verändert sich die Substratsättigungskurve und das Lineweaver-Burk-Diagramm bei Anwesenheit eines nicht-kompetitiven Hemmstoffs? Zeichnen Sie die Verläufe ein und beschriften Sie die Achsen und markante Punkte!



Statt einer Hemmung kann es bei einigen Molekülen auch zu einer **allosterischen Aktivierung** kommen. Die Enzymaktivität wird durch Bindung eines Wirkstoffmoleküls erhöht.

3. Unkompetitive Hemmung

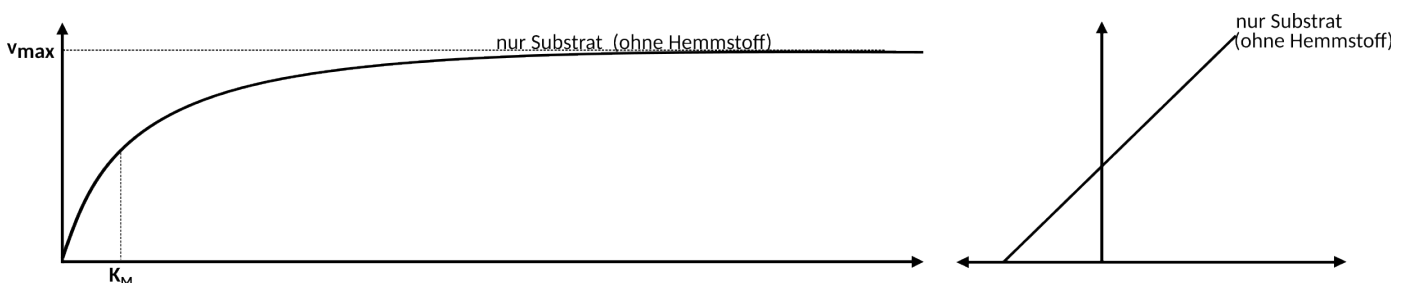
Die **unkompetitive Hemmung** ist sehr selten. Hier kann der Inhibitor nur an einen bereits existierenden Enzym-Substrat-Komplex [ES] binden. Dann entsteht ein Enzym-Substrat-Inhibitor-Komplex (ESI), der nicht zum Produkt weiterreagieren kann. Die Bindung des Inhibitors am ESI-Komplex ist reversibel. Nur wenn der Inhibitor abdissoziiert ist, kann sich das Produkt bilden. Es kann jedoch jederzeit ein neues Inhibitormolekül binden und wiederum ein neuer inaktiver ESI-Komplex entstehen:



Die Anwesenheit eines unkompetitiven Inhibitor führt zu einer scheinbaren Zunahme der Affinität zwischen E und S. Entsprechend ist der apparente K_M -Wert kleiner als im ungehemmten Fall. Im gleichen Maß (!) sinkt jedoch durch diese Inhibitor-Anwesenheit auch $v_{\max}$. Im Lineweaver-Burk-Diagramm zeigen sich Parallelen.

Merke:

3.1 Wie verändert sich die Substratsättigungskurve und das Lineweaver-Burk-Diagramm bei Anwesenheit eines unkompetitiven Hemmstoffs? Zeichnen Sie die Verläufe ein und beschriften Sie die Achsen und markante Punkte!



4. 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 akute Giftwirkung beruht auf der Denaturierung überlebenswichtiger Enzyme.

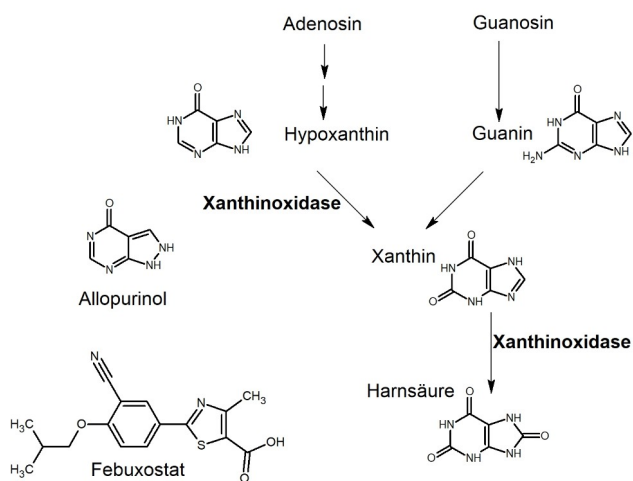
Es gibt jedoch auch Hemmstoffe, die spezifisch nur ein einzelnes Enzym irreversibel inaktivieren. Ein solcher Hemmstoff bindet nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip, also

spezifisch an das Enzym. In der Regel erfolgt die Bindung aufgrund einer molekularen Ähnlichkeit mit dem Substrat am aktiven Zentrum. Die irreversible Bindung führt also auch zu einer **irreversiblen Hemmung**. Da die Bindungseigenschaften denen eines Substrats ähneln, wird manchmal auch der Ausdruck Suizid-Substrat verwendet.

Merke:

5. 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 Gelenken führt. Hierdurch können die Gelenkhäute in Mitleidenschaft gezogen werden. Die Ablagerung von Harnsäurekristallen ist das Resultat vermehrter Harnsäure-Produktion, dem Abbauprodukt verschiedener Purinderivate:



Q: e.W.

Hemmt man das Enzym *Xanthinoxidase* durch *Allopurinol* oder *Febuxostat*, so wird die Harnsäureproduktion gedrosselt oder ganz unterbunden. Nur 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*.

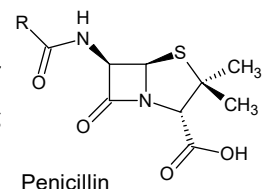
Bei Enzymblockade werden *Xanthin* und *Hypoxanthin* auf anderem Weg abgebaut und ausgeschieden. Die Aufkonzentration von Harnsäure in Blut, so wie die Abscheidung von Harnsäure in Geweben und Gelenken wird unterbunden.

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

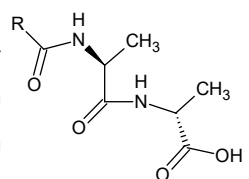
6. Beispiele für Hemmstoffe II: Orlistat und Penicillin

Orlistat hemmt 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 endgültig 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.



Penicillin



natürliches Substrat
(C-Terminus eines Peptids mit D-Ala-D-Ala)

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

6.1 Ordnen Sie Orlistat und Penicillin einem Hemmmechanismus begründet zu.