

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 Inhibitormolekül 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. Ansonsten wäre das Enzym endgültig inaktiviert und es läge statt dessen eine **irreversible Hemmung** vor. 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.

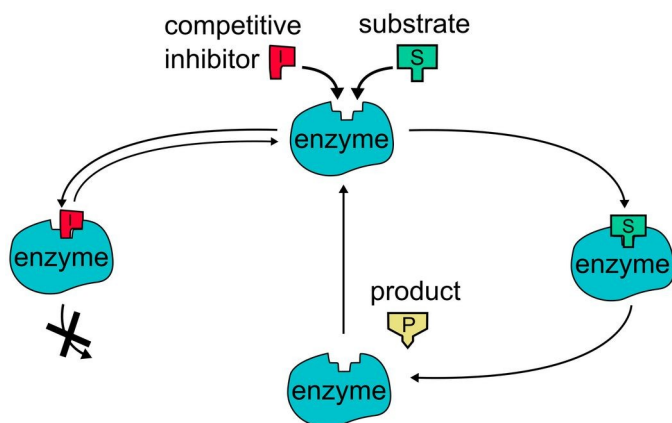


Abb. 1.1: Kompetitive Hemmung. Quelle: e.W.

Beispiel einer kompetitiven Hemmung

Die *Succinat-Dehydrogenase* setzt das Succinat-Ion um, indem zwei Elektronen und zwei H⁺ ($2H^+ + 2e^- = H_2$!) ent-

zogen werden. Das bei der **Eliminierung** (vgl. *Abb. 1.2*) abgespaltene H₂ wird auf das Cosubstrat NAD⁺ übertragen. Rktgl.:

Das strukturell ähnliche Malonat-Ion kann zwar an das aktive Zentrum binden, wird aber nicht umgesetzt.

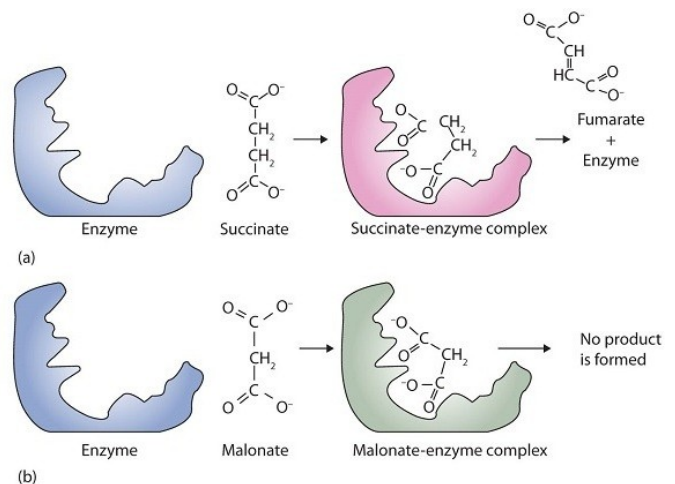


Abb.1.2: Prinzip der kompetitiven Hemmung der Succinat-Dehydrogenase. Quelle: *Drugs as Enzyme Inhibitors*. (2014, August 23). <https://chem.libretexts.org/@go/page/14241>, CC

Beispiele irreversibler Hemmung

Schwermetallionen sind **Inaktivatoren**, die *unspezifisch* Enzyme und auch andere Proteine zerstören. Hierzu gehören beispielsweise Blei-Ionen (Pb²⁺) oder Quecksilber-Ionen (Hg₂²⁺). Sie lagern sich besonders an die Disulfidbrücken der proteinären Tertiärstrukturen an, führen zur Denaturierung. Damit lässt sich ihre starke Giftwirkung erklären. Andererseits wird in Kühlschränken, Wundverbänden oder auch Sportbekleidung häufig mit Silber beschichtet. Die langsame und ständige Bildung kleinster Mengen Silber-Ionen (Ag⁺) wirkt schon keimabtötend.

Orlistat ist hingegen ein Beispiel für einen *spezifischen* irreversiblen Hemmstoff, ein sogenanntes **Suizid-Substrat**. Es wird unter medizinischer Aufsicht bei Fettreduktionsdiäten eingesetzt und hemmt irreversibel die fettspaltenden Lipasen im Verdauungstrakt. Von den Triglyceriden werden durch Fehlen intakter Enzyme keine freien Fettsäuren mehr abgespalten, eine Resorption durch den Darm ist nicht möglich.

2. Allosterische Hemmung

Viele andere Hemmstoffe wirken nicht kompetitiv, sondern **allosterisch** (gr. „allo“ = anders, „sterisch“ = räumlich). Die Enzyme binden diese Inhibitoren nicht am aktiven Zentrum, sondern an einem anderen Ort, dem **allosterischen Zentrum**. Durch die Bindung wird die Passform des Enzyms so verändert, dass das Substrat nicht mehr so effizient oder gar nicht binden kann und/oder die molekulare Veränderung des Substrats, also der katalytische Mechanismus, wird verlangsamt. 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.

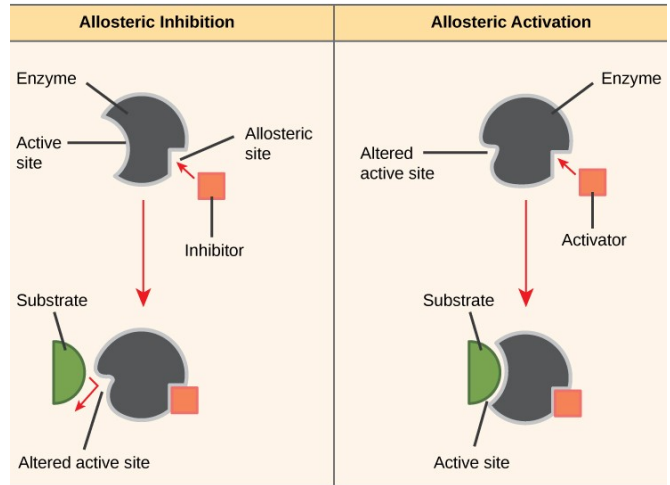


Abb. 2.1: Allosterische Modulation. openoregon.pressbooks.pub., CC

3. Die Abhängigkeit von der Substratkonzentration: Die Substratsättigungskurve

Um die Abhängigkeit der Enzymaktivität von der Substratkonzentration zu untersuchen, kann man eine ganze Versuchsreihe starten. Hierfür bietet sich das Enzym Katalase an, dem wir schon an anderer Stelle begegnet sind. Es ist in fast allen aerob lebenden Organismen zu finden, vor allem in der Leber von Säugetieren. Sie spaltet das natürlicherweise in den Zellen entstehende, giftige Wasserstoffperoxid zu H₂O und O₂: $2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$

In einer Versuchsreihe wurde in jedem Ansatz immer gleich viel Enzym eingesetzt. Die Substratkonzentration in den einzelnen Ansätzen variierte von 10 - 300 mmol/L. Schon nach wenigen Sekunden wurden alle Reaktionen abgestoppt und die bis dahin entstandenen O₂-Mengen bestimmt. Sie sind ein Maß für die jeweilige **Reaktionsgeschwindigkeit (Enzymaktivität, EA)**, also wie viel Substrat das Enzym pro Zeitintervall umsetzte. Die grafische Auftragung zeigt folgenden Verlauf:

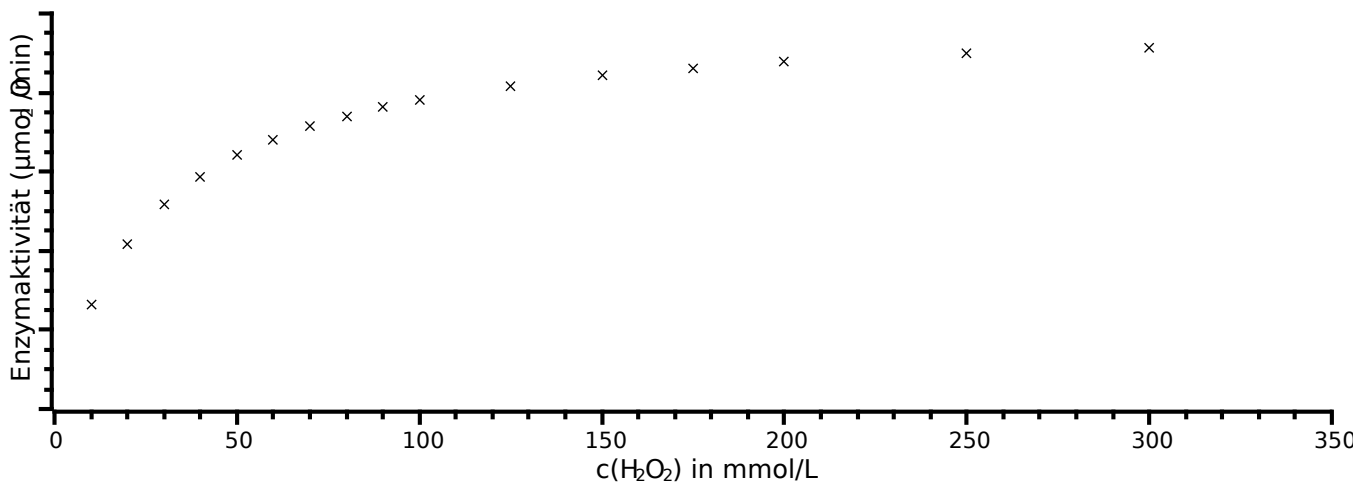


Abb. 3.1 Substratsättigungskurve eines Enzyms (hier: Katalase). Quelle: eigenes Werk

3.1 Verbinden Sie die Punkte zu einer Näherungskurve.

3.2 Erklären Sie den Kurvenverlauf der **SubstratsÄTTIGUNG**skurve mithilfe der folgenden Abbildung :

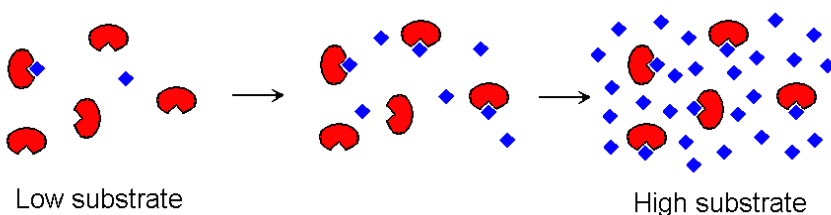


Abb. 3.2: Argumentationshilfe für die Substratsättigungskurve. Quelle: wikimedia.org, TimVickers

3.3 Bei manchen Enzymen tritt bei sehr hohen Substratkonzentrationen sogar eine Verringerung der Enzymaktivität auf (Substrathemmung). Wie kann man das mechanistisch anhand der Abb. 2 erklären?