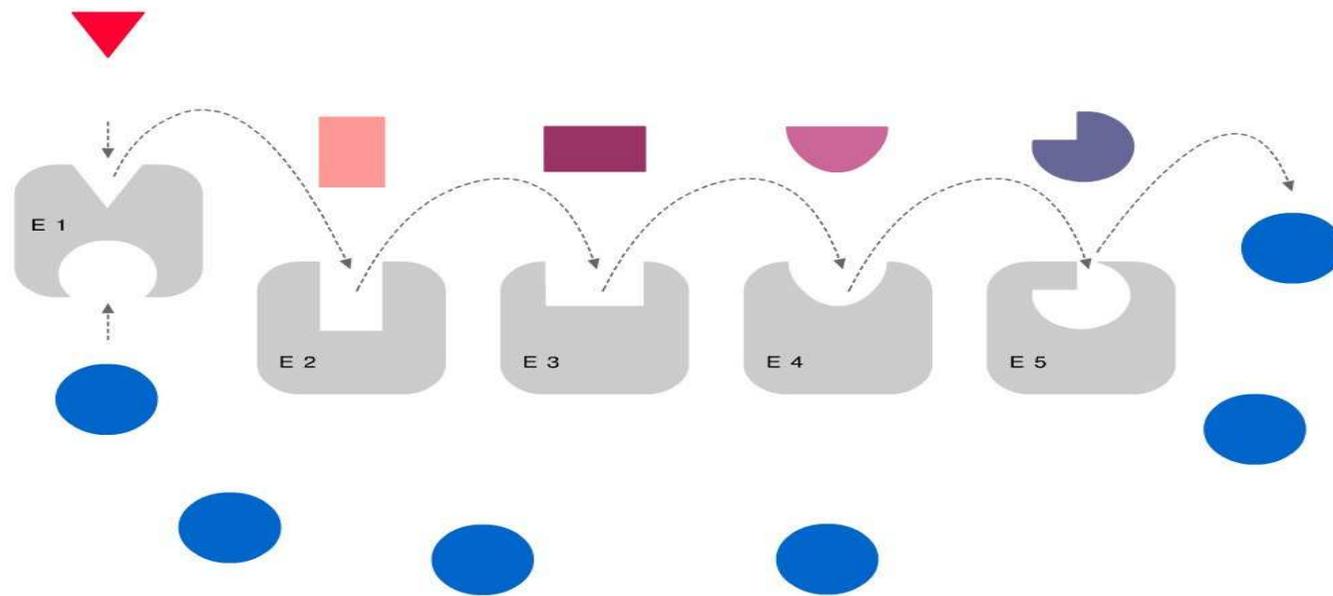


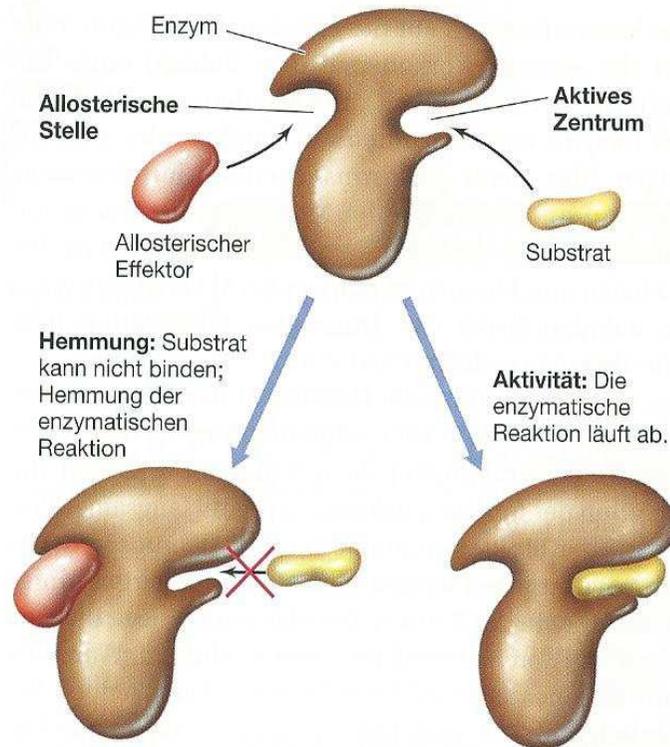
# Enzymregulation



# Regulatorische Strategien

1. Allosterische Wechselwirkung
2. Proteolytische Aktivierung
3. Kovalente Modifikation
4. Stimulierung und Hemmung durch Regulatorproteine

# Allosterische Wechselwirkung

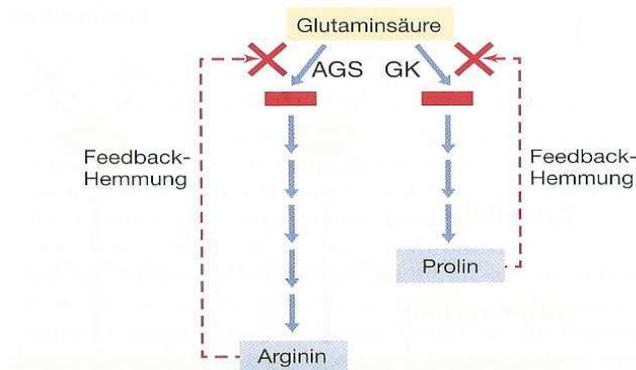


**Abbildung 8.3: Allosterie.** Der Mechanismus der Enzymhemmung durch einen allosterischen Effektor. Wenn der Effektor mit der allosterischen Stelle eine Bindung eingeht, dann wird die Konformation des Enzyms verändert, so dass das Substrat nicht länger mit dem aktiven Zentrum binden kann.

- Kontrolle der enzymatischen Aktivität
- Effektor bindet an die allosterische Stelle
  - Konformationsänderung des Enzyms
- Substrat bindet nicht an das aktive Zentrum
- Konzentrationsabfall des Effektors
  - Abspaltung von der allosterischen Stelle
- Aktive Zentrum erhält wieder katalytische aktive Struktur
- Bsp.: Aminosäuren Arginin und Prolin

# Arginin und Prolin

- Werden beide aus Glutaminsäure synthetisiert
- Können das erste Enzym ihrer eigenen Synthese kontrollieren  
→ wirken jedoch nicht aufeinander
- Die gesamte Synthese findet nicht statt, da die Substrate für die anderen Enzyme fehlen
- Fehlt der Effektor, wird die Synthese wieder aufgenommen
- Rückkopplungshemmung



**Abbildung 8.4:** Rückkopplungshemmung bei einem verzweigten biosynthetischen Weg. Ein wichtiges Zwischenprodukt eines jeden Weges ist rosafarben unterlegt. Die Enzyme, die gehemmt werden (mit roten, gestrichelten Pfeilen dargestellt) sind *N*-Acetylglutamatsynthase (AGS) und  $\gamma$ -Glutamylkinase (GK).

## Proteolytische Aktivierung

- Irreversible Umwandlung eines inaktiven in ein aktives Enzym
- Durch Hydrolyse werden sie von einer inaktiven Vorstufe aktiviert
- Inaktive Vorstufe: Zymogene oder Proenzyme
- Kann auch außerhalb von Zellen stattfinden, da keine kontinuierliche Energiequelle (ATP) benötigt wird
- Findet nur einmal im Leben eines Enzymmoleküls statt
- Zur Abschaltung der Aktivität ist ein anderer Mechanismus erforderlich
  
- Bsp.: Verdauungsenzym Chymotrypsin

# Chymotrypsin

- Werden als Zymogene im Magen und Pankreas synthetisiert und hydrolysieren Proteine
- Inaktive Vorstufe: Chymotrypsinogen  
→ werden in den Acinuszellen gebildet und in membranumhüllten Grana gespeichert
- Durch Stimulation (Hormonsignal; Nervenimpuls) werden sie zum Duodenum geführt
- Peptidbindung wird zwischen Arginin 15 und Isoleucin 16 durch Trypsin gespalten → aktives Enzym

=> Spaltung einer einzigen spezifischen Peptidbindung führt zur Umwandlung einer katalytisch inaktiven in eine aktive Form

## Abschaltung der aktiven Enzyme

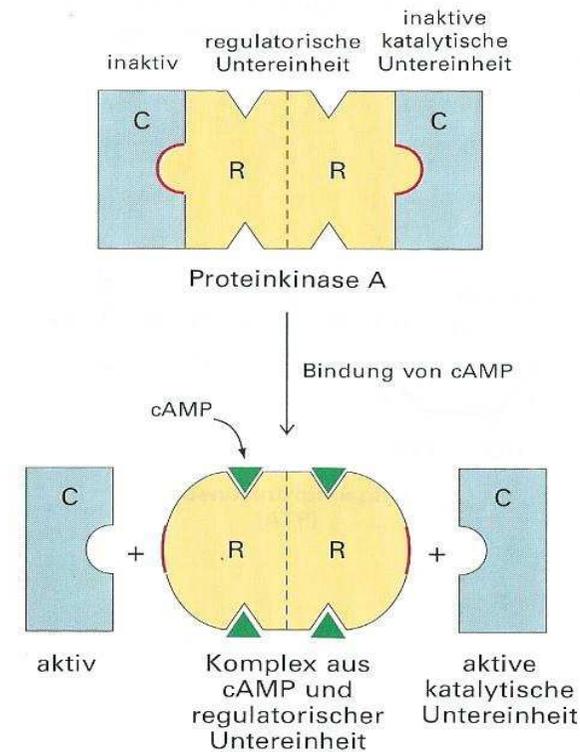
- Spezifische Proteaseinhibitoren
- Bsp.: Pankreas- Trypsininhibitor für Trypsin
- Der Inhibitor bindet sich fest an das aktive Zentrum
- Effektives Substrat analogon
- Peptidbindung zwischen Lysin 15 und Alanin 16 wird sehr langsam gespalten
- Hemmung der Katalyse durch begrenzte Flexibilität
- Sehr langsame Dissoziation des Komplexes

## Reversible kovalente Modifikation

- Kovalente Anfügung einer kleinen Gruppe  
→ Konformationsänderung des Enzyms
- Beeinflusst die katalytische Eigenschaft der Enzyme
- Intrazelluläre Reaktionen, wo reichlich ATP vorhanden ist
- Bsp.: Phosphorylierung  
→ Übertragung einer Phosphorylgruppe auf das Enzym
- Enzyme werden als Proteinkinasen bezeichnet
- Gerichtete Proteinkinasen → phosphorylieren nur ein einziges oder eng verwandte Proteine
- Multifunktionelle Proteinkinasen → phosphorylieren viele verschiedene Zielproteine

# Aktivierung der Proteinkinase A (PKA)

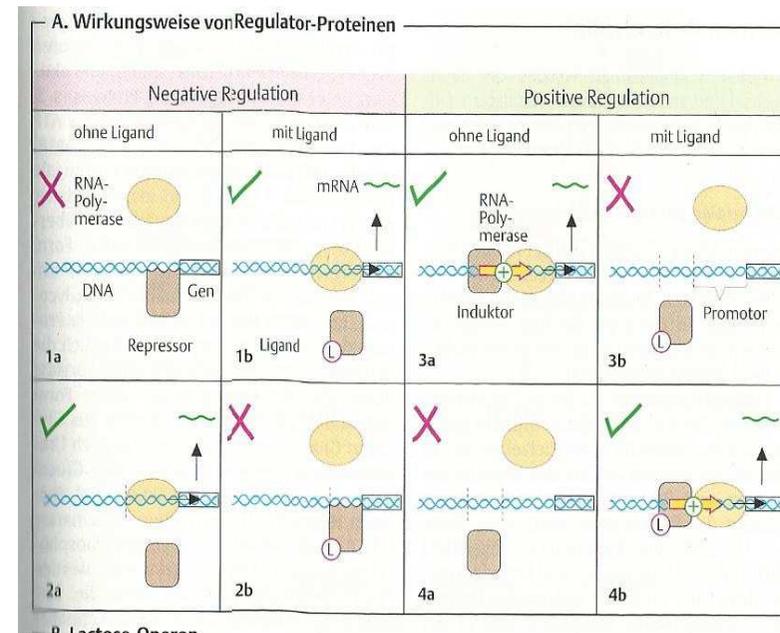
- Schlüsselenzym: Proteinkinase A (PKA) oder cAMP-abhängige Proteinkinase (cAPK)
- Muskelenzym besteht aus zwei Untereinheiten
  - Regulatorische ( R ) mit hoher Affinität für cAMP
  - Katalytische ( C ) Untereinheit
- Abwesenheit von cAMP : enzymatisch inaktiver  $R_2C_2$  – Komplex
- Anwesenheit von cAMP: Bindung an die R-Untereinheiten
- Dissoziation:  $R_2$  - und 2 C-Untereinheiten
  - C - Untereinheiten sind nun aktiv



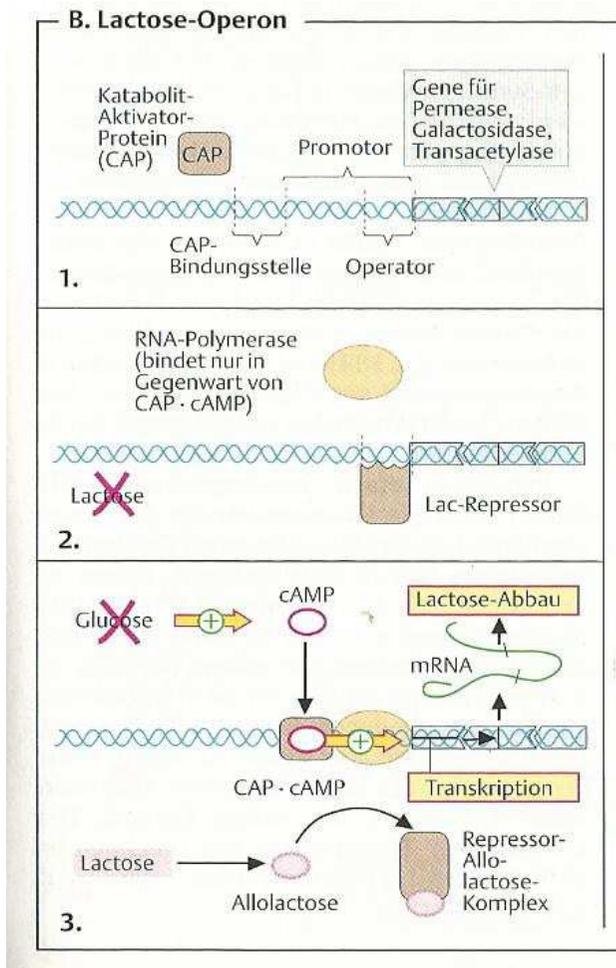
**10.14** Die Bindung von vier Molekülen cAMP aktiviert die Proteinkinase A, indem das gehemmte Holoenzym ( $R_2C_2$ ) in eine regulatorische ( $R_2$ ) und zwei katalytisch aktive Untereinheiten ( $2C$ ) dissoziiert. Die einem Substrat gleichende Sequenz (Pseudosubstrat) in jeder R-Kette ist rot dargestellt.

# Stimulierung und Hemmung durch Regulatorproteine

- Regulieren die Enzymaktivität und die Gen- Expression
- Transkriptionsfaktoren:
  - Repressor: blockierend
  - Induktor: aktivierend
  - Kontrollelemente: DNA- Sequenzen, an denen die Proteine binden
- Prokaryonten: Promotor und Operator
- Eukaryonten: Enhancer und Silencer
- Negative Kontrolle: Repressor
- Positive Kontrolle: Induktor
- Bsp.: Lactose- Operon



# Lactose- Operon



- Gene werden nur transkribiert, wenn Glucose abwesend und Lactose anwesend ist (3)
- lac- Repressor blockiert den Promoter bei Abwesenheit von Lactose (2)
- Anwesenheit von Lactose: Bildung von Allolactose, welche an den Repressor bindet und ihn vom Operator ablöst (3)
- Induktor: Katabolit-Aktivator-Protein (CAP), welches an die DNA bindet, wenn es als Komplex mit cAMP vorliegt
- cAMP wird nur in Abwesenheit von Glucose gebildet

# Zusammenfassung

- Allosterische Wechselwirkung
  - allosterische und aktive Bindungsstelle
  - Effektor bindet an allosterische Stelle, was zur Konformationsänderung führt
- Proteolytische Spaltung (irreversibel)
  - inaktive Vorstufe: Zymogen (Proenzym)
  - Aktivierung durch Spaltung einer Peptidbindung
- Kovalente Modifikation
  - kovalente Anfügung einer kleinen Gruppe
  - Konformationsänderung und Aktivierung des Enzyms
- Bindung hemmender und aktivierender Proteine
  - Transkriptionsfaktoren: Repressor, Induktor, Kontrollelemente
  - negative und positive Kontrolle

## Quellenverzeichnis

- Lubert Stryer; Biochemie; 4. Auflage; Spektrum (Akademischer Verlag)
- M.T. Madigan und J.M. Martinko; Brock Mikrobiologie; 11. Auflage; Pearson Studium
- K. Munk; Taschenlehrbuch Biologie; Biochemie – Zellbiologie; 2008; Thieme
- J.Koolman und K.H. Röhm; Taschenatlas der Biochemie; 3.Auflage; Thieme
- Abb. 8.3; Brock Mikrobiologie; 4. Auflage; Kapitel 8, Seite 232
- Abb. 8.4; Brock Mikrobiologie; 4. Auflage; Kapitel 8, Seite 232
- Abb. 10.14; Stryer Biochemie; 4. Auflage; Kapitel 10, Seite 258
- Abb. A/B; Taschenatlas der Biochemie; 3. Auflage; Kapitel Stoffwechsel, Seite 118