

Zu Ihrer Information

Acetylcholinesterase-Inhibitoren

I: V. a. Nervengas-Vergiftung z. B. durch Sarin oder Tabun
(Zweiter Weltkrieg; Tokyo 1959), Nowitschok (2018)

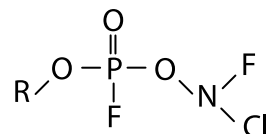
T: [F] Britischer Geheimdienst (?)

● Biochemie: Wenn ein Nerven-Impuls einen Muskel aktiviert, wird Acetylcholin aus dem Nervenende in den synaptischen Spalt freigesetzt und veranlaßt den Muskel zur Kontraktion. Dieser Effekt wird beendet durch die Aktivität der Acetylcholinesterase in der postsynaptischen Membran.

Bei Vergiftung durch ACHE-Inhibitoren z. B. durch Fluorophosphonate werden Dialkylphosphorylgruppen auf die Acetylcholinesterase übertragen wobei die Serin-Gruppen im aktiven Zentrum blockiert werden (s. Abb.)

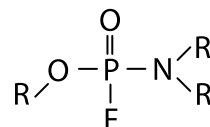
Chemische Strukturformeln der ACHE-Hemmer sind organische Phosphorverbindungen mit Fluor am Phosphor:

– Einerseits gibt es Fluoro-Phosphonate:



An das Phosphor-Atom ist außer Sauerstoff-Atomen ein Fluor-Atom gebunden und es gibt außerdem an anderen Stellen weitere Halogensubstituenten (hier F, Cl)

– Andererseits gibt es Fluor-Phosphoramidate:



Anstelle eines Sauerstoff-Atoms ist ein Stickstoff-Atom direkt an das Phosphor-Atom gebunden.

● Symptome der Fluorophosphanat-Vergiftung zeigen sich zunächst in der Schwierigkeit mit dem Auge in der Nähe scharf zu sehen und dann in der behinderten Atmung, da das Gift ununterbrochene Kontraktion der glatten Muskulatur im Atmungstrakt verursacht mit der Todesfolge durch Asphyxie. Neben heftigen Krämpfen kann auch der Herzmuskel gelähmt werden.

● Historie: Sarin wurde 1995 in der Tokyo-U-Bahn durch Terroristen angewandt.

Nervengift Novitschok („Neuling“, Sowjetunion Vergiftungen in England: Amesburg 2018)

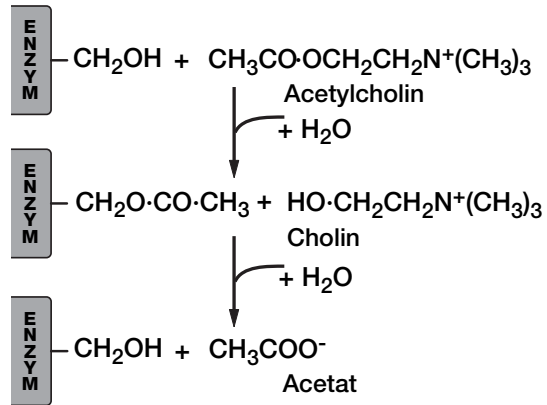
Insektizide Parathion und Malathion (s. Fachliteratur)

● Therapie:

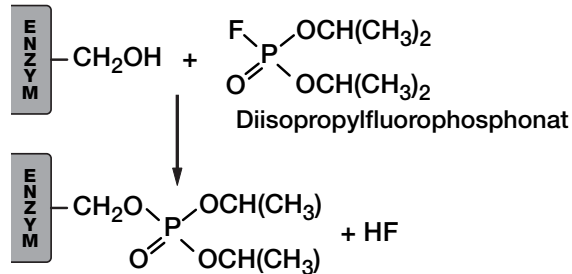
– Gabe von Oximen, z. B. Pralidoxim. Diese Verbindungen binden die Phosphorylgruppe, so daß sie vom Enzym entfernt wird.

– Atropin

(a) Katalytischer Mechanismus



(b) Reaktion mit Inhibitor



Abbildung;

a) **Der katalytische Mechanismus** der Acetylcholinesterase (= Enzym) für

Impulsgebung erfolgt in drei Stufen

1. Bindung von Acetylcholin
2. Abgabe von Cholin
3. Hydrolyse der Acetylgruppe vom Enzym mit Bildung von Acetat

Endprodukte sind somit Cholin und Acetat, welche wiederverwendet werden für erneute Acetylcholin-Synthese (s. Fachlit.)

b) **Reaktion mit Inhibitor**

Mechanismus der Inhibition von Serin-Proteasen durch Diisopropylfluorophosphat.

Abb. ■: Im Nervensystem hat Acetylcholin die allgemeine Funktion eines Überträgerstoffes. Bei der Biosynthese in der Nervenzelle überträgt eine Cholin-Acetylase einen aus Acetyl-CoA stammenden Acetylrest auf Cholin. Das gebildete Acetylcholin wird in einer inaktiven, wahrscheinlich protein-gebundenen Depotform gespeichert.

Bei der Übertragung nervöser Impulse wird Acetylcholin freigesetzt und reagiert mit einem Rezeptor an den Nervenendigungen (Synapsen) des parasympathischen (cholinergischen) Nervensystems, aber auch an den neuromuskulären Synapsen. Diese Reaktion ist gekoppelt mit der Permeabilitätsveränderung der Axonmembran und der nachfolgenden Änderung der Na⁺- und K⁺-Konzentration (s. Fachlit.). Innerhalb einer Zeit von 0,1 msec wird das Acetylcholin jedoch durch die Acetylcholin-Esterase (eine sog. Serinprotease) hydrolysiert und inaktiviert. Nach Spaltung des Acetylcholins durch die an der Axonoberfläche vorhandene Acetylcholin-Esterase wird die charakteristische Na⁺/K⁺-Relation innerhalb und außerhalb der Nervenfasern wiederhergestellt.

Eine irreversible Hemmung der Acetylcholin-Esterase bewirkt das synthetische Diisopropylfluorophosphat.

Lit.: 1) Wikipedia: Nowitschok

2) E. Newsholme, T. Leech: Functional Biochemistry in Health and Disease. WILEY-BLACKWELL 2009, Seite 40 und 47

3) E. Buddecke: Grundriss der Biochemie, De Gruyter, 1971