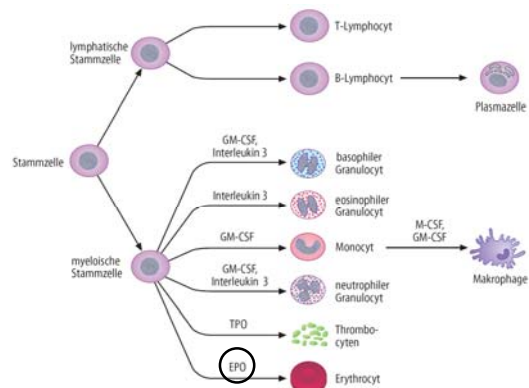


Blut

Erythrozyten- stoffwechsel

Erythrozyten

- kernlose, hochspezialisierte, sterbende Zellen
- $5 \times 10^6/\text{mm}^3$ Blut, Durchmesser $7,5 \mu\text{m}$, Verweilzeit im Blut etwa 120 Tage, $2,5 \times 10^{11}/\text{Tag}$ gebildet und abgebaut
- 50 % des Proteins Hämoglobin
- Funktionen: O_2 und CO_2 -Transport, Scavenging von Immunglobulinen und Komplementfaktoren
- differenzieren aus Knochenmarkstammzellen, gesteuert durch *Cytokine*



aus: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie

Regulation der Erythrozytenbildung

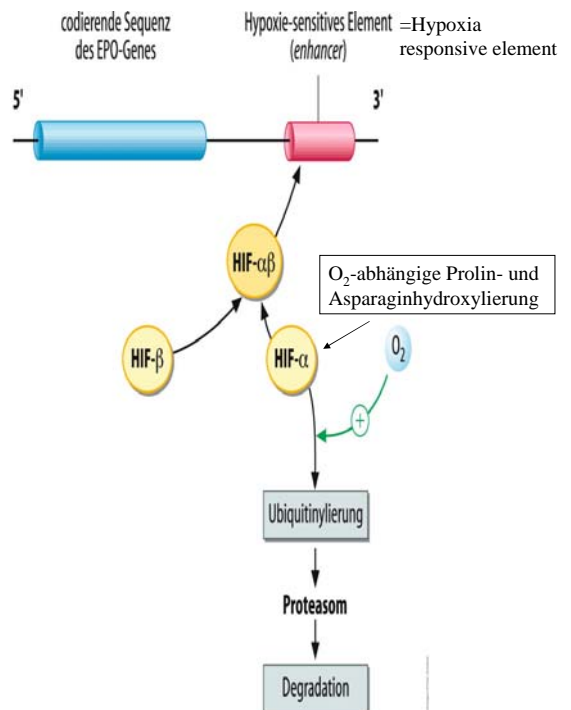
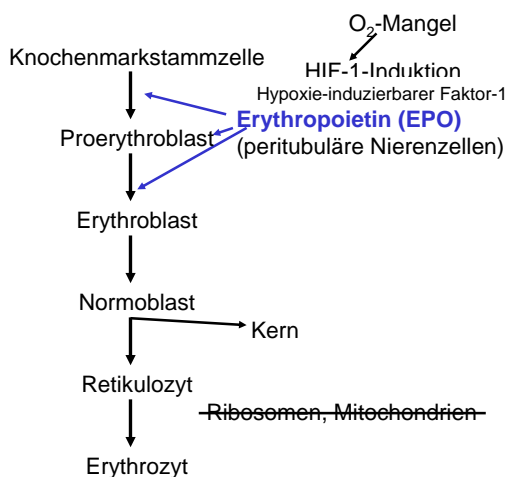


Abb. 28.18 aus Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie 8. Auflage 2007

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007

Springer

Erythropoietin: bindet an dimeren membranständigen Jak/STAT-abhängigen Rezeptor

EPO-Bindung führt zu Steigerung der Häm-Synthese (Induktion der Delta-Aminolävulinatsynthase (siehe Häm-Synthese)) und der Globinsynthese.

pathologische Veränderungen der Erythrozytenbildung:

zu viele Erythrozyten:

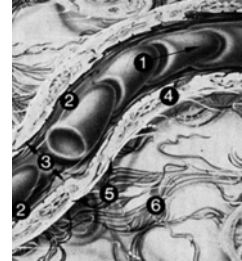
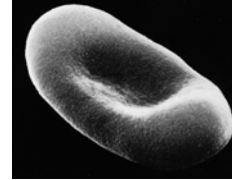
Polyglobulie (gutartig), **Polycythämie** (pathol.)

zu wenige:

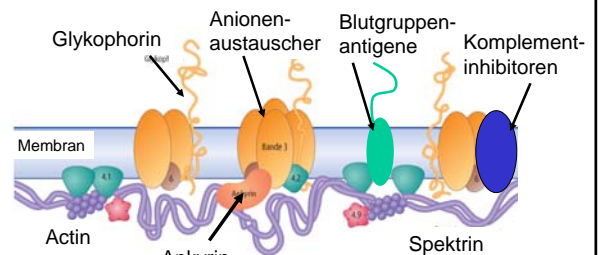
Anämie (z. B. hämolyt. A., Eisenmangel-A., Vit. B12-Mangel (perniziöse A.), megaloblastische A. (Folat- oder B12-Mangel), Schädigung der Knochenmarkstammzellen (aplastische A.).

Strukturelle Besonderheiten der Erythrozyten

bikonkav, kaum Zytoskelett, reversible Formveränderung nötig, wenn durch Kapillaren. Dafür besondere Stützstruktur unter Membran.

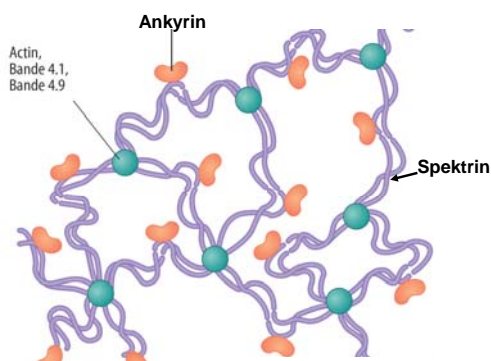


Membranbilayer wie alle Zellen, reich an transmembranalen Glykoproteinen (Antigene, Rezeptoren (Glykophorine), Transportproteine



nach: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie

Innenseite der Membran: Netzwerk peripherer Membranproteine, **keine** Glykoproteine, bilden membranstabilisierendes Skelett. Spektrinfilamente mit Lipiden der Membran über Ankyrinverbunden, zweidimensionales Spektrinnetzwerk durch Aktin verstärkt.



aus: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie

erblicher Mangel an Spektrin oder Bande 4.1-Protein: **Sphärocytose** (Kugelzellanämie), Erythr.-überlebenszeit erniedrigt, Gallensteine (Hb-Abbau erhöht), Retikulozyten erhöht, hämolyt. Fieber, Ikterus.

Therapie: Splenektomie (nach 5. Lebensjahr), so Erythrozytenüberlebenszeit erhöht.

Metabolische Besonderheiten des Erythrozyten

- hohe Carboanhydrase (Bicarbonattransport)
- kein Kern: keine DNA-Synthese
keine RNA-Synthese
- keine Ribosomen: keine Proteinbiosynthese
- keine Nukleotidsynthese
- keine Phospholipidsynthese
- keine Delta-Aminolävulinäuresynthese (Hämsynthese)
- keine Fettsäuresynthese
- keine Ketonkörpersynthese

→ **relativ geringer ATP-Bedarf**

- keine Lysosomen

- keine Mitochondrien:

- anaerober Stoffwechsel,
- kein Zitratzyklus, Atmungskette, Fettsäureabbau

→ **Glucose ist einziges, essentielles**

Substrat, viele Glucosetransporter, nicht Insulin-abh.(v.a. Glut 1)

Glucoseabbau zu Laktat, **Substratphosphorylierung** (Phosphoglyceratkinase, Pyruvatkinase) ist einzige Energiequelle.

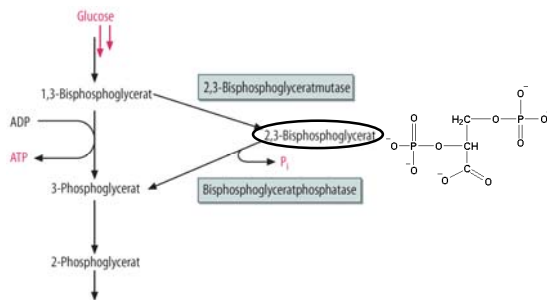
Glukosestoffwechsel des Erythrozyten

praktisch kein Glykogen, keine Glukoseoxidase
nur Glykolyse (90 % der Glukose) und Pentose-
phosphatweg (10 %)

Besonderheiten der Erythrozyten-Glykolyse

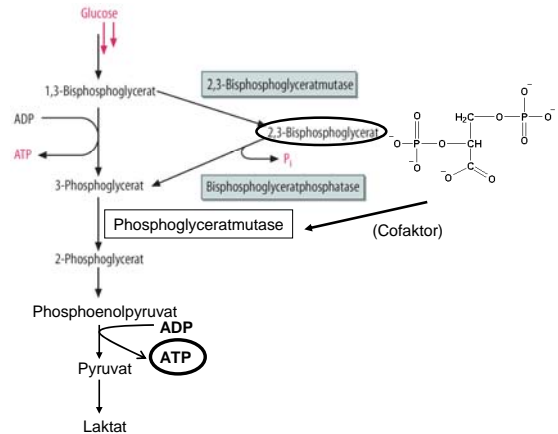
2,3-Bisphosphoglycerat (2,3-BPG)

(= 2,3-Diphosphoglycerat, 2,3-DPG)
in hohen Konz. (5 mM), in anderen Zellen μM .

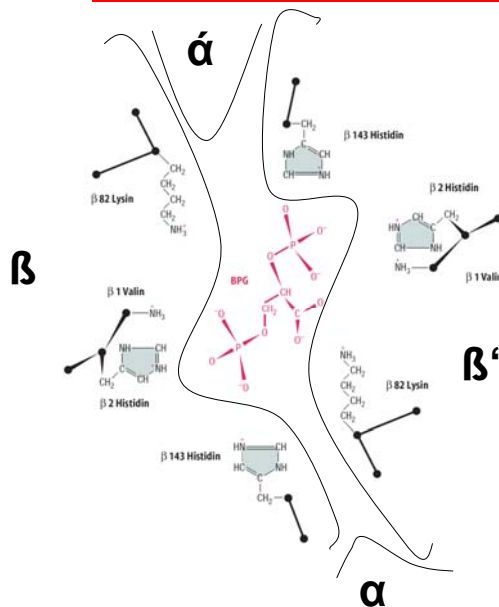


Funktionen des 2,3-BPG

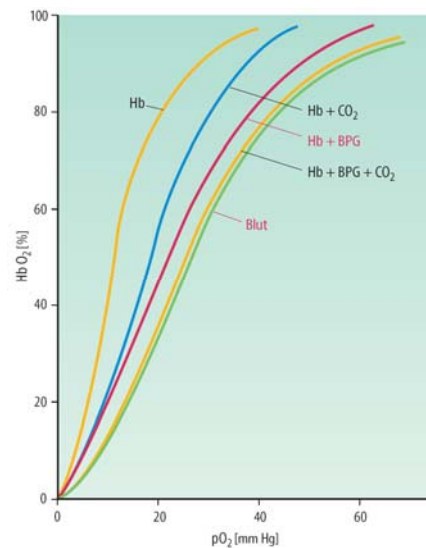
- Cofaktor für Phosphoglyceratmutase
- schnell nutzbarer Energiespeicher
- allosterischer Effektor des Hb: bindet nicht-kovalent an Desoxy-Hb = T-Konformation



2,3-BPG-Bindung an Hämoglobin



Bindung an HbA ($\alpha_2\beta_2$), **nicht an HbF** ($\alpha_2\gamma_2$) !



aus: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie

erst die Anwesenheit normaler Konz. von 2,3-BPG ergibt normale Sauerstoffbindungskurve des Hb.

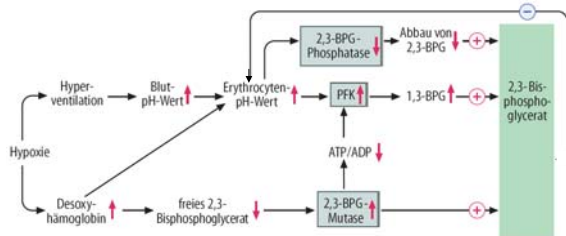
2,3-BPG ist nicht immer konstant, Konzentration ist abhängig von Balance zwischen Synthese- und Abbaugeschwindigkeit.

2,3-DPG-Konzentration im Erythrozyten ist reguliert

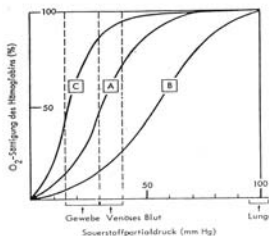
v.a. abhängig von **intrazellulärem pH**

Azidose: 2,3-BPG sinkt, Alkalose: 2,3-BPG steigt

Beispiel: Hypoxie



hohes 2,3-BPG wirkt der Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve entgegen



A: physiologische O_2 -Bindungskurve (pH 7,4, $pCO_2 = 40$ Torr, $37^\circ C$)

B: Azidose, Hyperthermie

C: Alkalose, Hypothermie

Wozu braucht der Erythrozyt die Glykolyse?

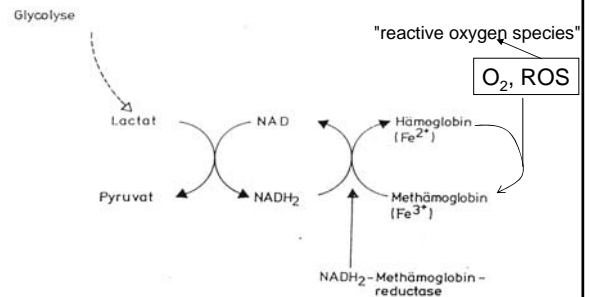
v.a. zur ATP- und NADH-Gewinnung

ATP: 30 % für akt. Ionentransport (v.a. Na^+/K^+ -ATPase, Ca^{++} -ATPase)
Rest für Aufrechterhaltung der Zellstruktur (Zytoskelett) und für Glutathionsynthese

maximal 2 Mol ATP/Mol Glukose, aber

40 % Glykolyse über 2,3-BPG, das reduziert die theor. ATP-Ausbeute/Mol Glukose!

NADH: für Methämoglobinreduktase



Gendefekte der Methämoglobinreduktase führen zur **familiären Methämoglobinämie**

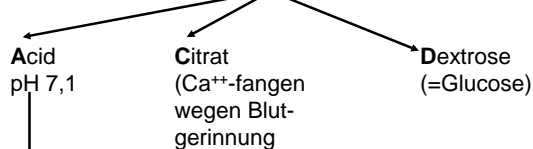
Das Prinzip der Blutkonservierung ist aus der Biochemie des Erythrozyten abgeleitet

Problem: möglichst langes Überleben der Zellen in Konserve, d.h. möglichst lange ATP-Produktion aufrechterhalten bei langsamem Verbrauch.

wie?

- kühl ($4^\circ C$)

- spezifisches Medium: ACD-Medium



Glykolyse langsamer, weniger über 2,3-BPG, so 2,3-BPG langsam aufgebraucht

so 3 Wochen Lagerung möglich

mit weiteren Zusätzen (Inosin, Adenosin u.a.): 5-6 Wochen

Kryokonservierung (Glycerol, $-80^\circ C$)
mehrere Jahre

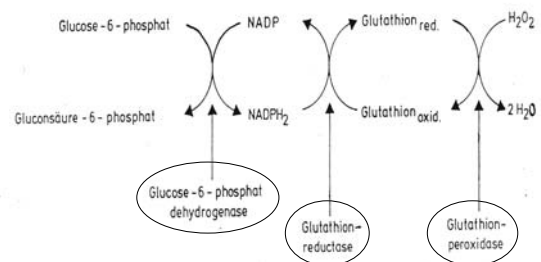
10 % der Glukose werden im PPW verbraucht

auch dadurch reduziert sich die theoretische ATP/Ausbeute pro Mol Glukose

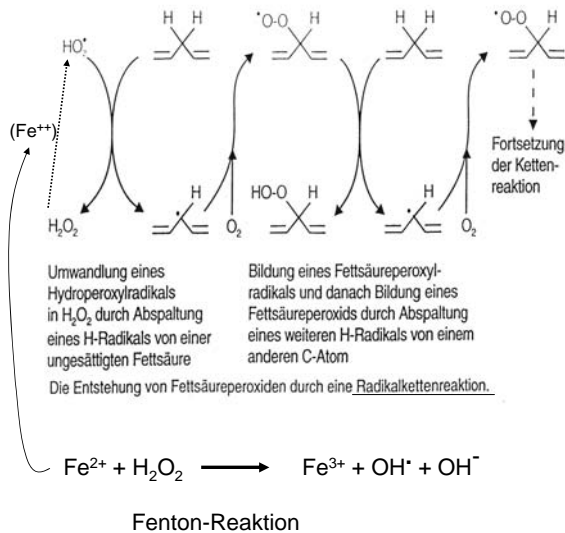
Funktion des Pentosephosphatwegs im Erythrozyten:

Lieferung von NADPH für Reduktion von Glutathion (Speicher für red. Äquivalente)

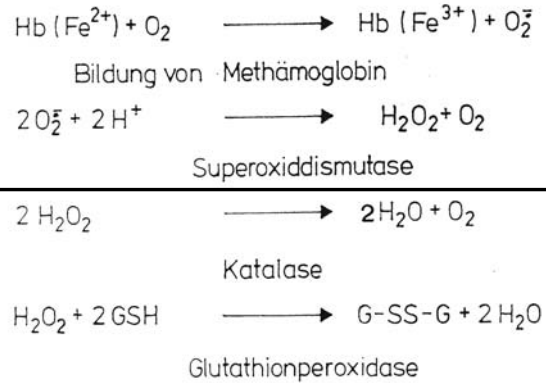
red. Glutathion (GSH) dient der Entgiftung von H_2O_2



Im Erythrozyten ist GSH besonders wichtig um die Oxidation der polyungesättigten Fettsäuren in der Membran zu verhindern



Wie entsteht H_2O_2 im Erythrozyten?



Entgiftungsreaktionen für H_2O_2 im Erythrozyten

Enzymdefekte des Erythrozyten

G6PDH-Mangel: >100 Millionen Patienten weltweit, häufigster monogener Enzymdefekt!

- **Mangel an NADPH** → Mangel an reduziertem Glutathion, verminderte Peroxidentgiftung → erhöhte Ox. der polyunges. Fettsäuren in Membran → **Hämolyse**
- Pat. oft erst auffällig nach Stoffwechselbelastung (Pharmaka, die Peroxidbildung fördern (Chloroquin), G6PDH hemmen (Aspirin, Sulfonamide (Dapson, Cotrimoxazol)) oder Nahrungsmittel, die reduktives Potential belasten (Fava-Bohnen, enthalten Convicin) **Favismus:** Durchfall, Erbrechen, Fieber, Ikterus Hämoglobinurie.
(in Dermatologie: G6PDH-Aktivitätsbestimmung in Erythrozyten vor Dapsontherapie)
- Retikulozytenzahl erhöht
- in Erythrozyten **Heinz-Körper** (präzipitiertes Met-Hb und Hb-Glutathion-Komplexe)

G6PDH-Mangel

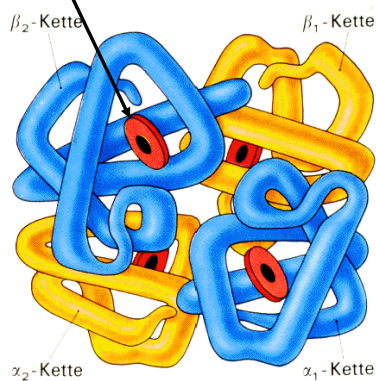
- betroffen: hemizygoten Männer (in Dtschl. jeder 1000ste) und homozygote Frauen (Gen X-chromosomal), neonatales Screening erwogen.
- heterozygote Frauen haben Mosaik (stochast. X-Inaktivierung)
- verbreitet v.a. im östl. Mittelmeerraum u. Afrika
- heterozygot und hemizygot weniger schwere Malaria (whl. weil PPW niedrig, Ribose für Erreger nicht geliefert, oder schnellere Entfernung der Erythrozyten, so bleibt Erreger nicht genug Zeit für Vervielfältigung)

In Erythrozyten auch Pyruvatkinase-, Glutathionreduktase-, MetHb-Reduktase-Mangel u.v.a.m.

Hämoglobin (Hb)

- Familie Globine (Myoglobin, Neuroglobin)
- 50 % des Erythr.-Proteins, **140 g/l Blut**, 800 g total, 6 g pro Tag umgesetzt
- Hb-Masse pro Erythr.-volumen: **MCHC** (mean corpuscular Hb content): **320-360 g/l**, erhöht bei langjährigem Cobalaminmangel.

Hb-Struktur: MW 65000, 4 UE, je UE 1 prosthetische Gruppe (Häm, enthält Fe^{++}), fest, aber nicht-kov. gebunden.

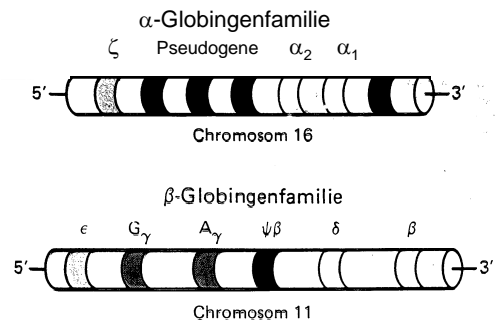


Genetik des Hämoglobins

Alle Globingene: 3 Exons, 2 Introns

α -Globingenfamilie: Chromosom 16, 2 α -Gene, ζ -Gen

β -Globingenfamilie: Chromosom 11, $\beta, \gamma, \delta, \epsilon$ -Globingene, Reihenfolge wie in Ontogenese exprimiert.



Hämoglobintypen

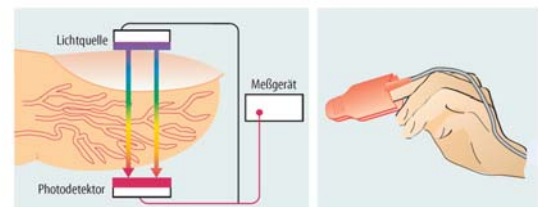
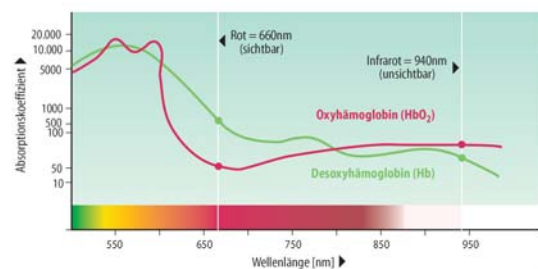
adult: Hb A₁ ($\alpha_2\beta_2$) (neuerdings HbA₀) Ketten funktionell identisch, alloster. Protein, S-förm. Sauerstoffbindungskurve, Sauerstoffaffinität erniedrigt durch höhere Temp., Protonen, 2,3-BPG, CO₂. CO bindet kompetitiv zu Sauerstoff, in niedr. Konz. Affinitätserhöhung für Sauerstoff! Spektrale Eig. der verschiedenen ligandierten Hbs, also auch von Oxy- und Deoxy-Hb, verschieden, ausgenutzt bei Pulsoxymetrie. Hb bindet auch NO: $\text{HbO}_2 + \text{NO} \rightarrow \text{Met-Hb} + \text{Nitrat}$

HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) höhere Sauerstoffaffinität als HbA₁, 2,5 % des adulten Hb.

fötal: HbF ($\alpha_2\gamma_2$) höhere Sauerstoffaffinität als HbA, keine 2,3-BPG Bindung (Affinität wie die von HbA ohne Effektoren), über Geburt durch HbA ersetzt, adult: 1% HbF.

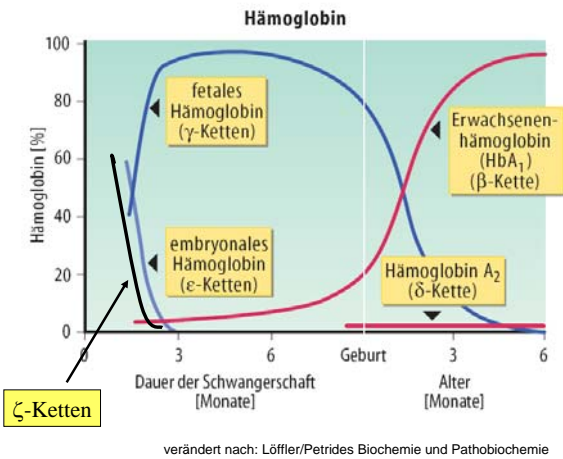
embryonal: embryonale Hbs, zuerst Gower1-Hb ($\zeta_2\epsilon_2$), dann Portland-Hb ($\zeta_2\gamma_2$), dann Gower2-Hb = Hb E ($\alpha_2\epsilon_2$), alle haben noch höhere Sauerstoffaffinität als HbF.

Pulsoxymetrie



aus: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie

Hämoglobingenexpression während der Ontogenese



„Globin-Switching“: Transkriptionsregulation

Glykiertes Hämoglobin: HbA_{1c}

N-terminale Valinreste der β -Ketten des adulten Hb können leicht (nichtenzymatisch) mit Glukose reagieren (glykiert) werden.
normal: 2-4 % glykiertes Hb

Glykierung stört Effektorbindung an Hb, erhöht Sauerstoffaffinität, so u.a. Spätschäden bei Diabetikern erklärt.

Moderne Einteilung (so auch in unserem Praktikum:

HbA₀ ($\alpha_2\beta_2$): nicht glykiert

HbA₁ : ($\alpha_2\beta_2$) glykiert,
verschiedene Formen:

HbA_{1a1} : Fru-1,6-P₂

HbA_{1a2} : G-6-P

HbA_{1b} : unbekannter Zucker

HbA_{1c} : Glukose

in klin. Chemie meist HbA_{1c} (Peak „c“ in HPLC) bestimmt.

Bestimmung von HbA_{1c} ist der Goldstandard für die Langzeitkontrolle von Diabetikern.