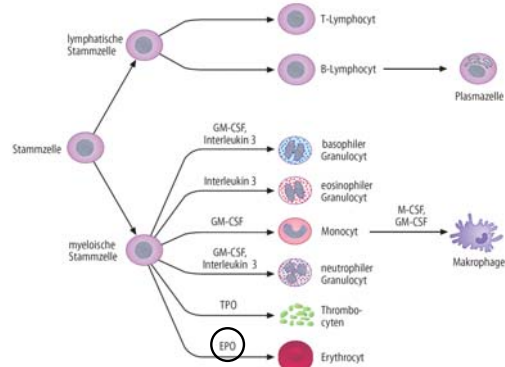


Blut

Erythrozyten-stoffwechsel

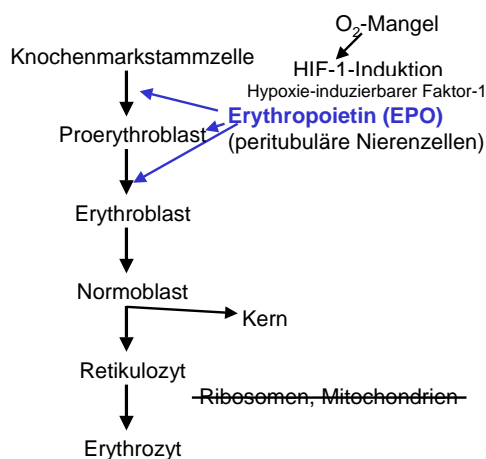
Erythrozyten

- 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

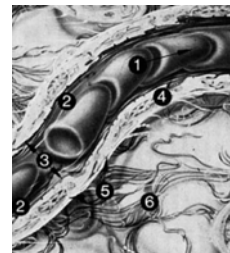


zu viele Erythrozyten:
Polyglobulie (gutartig), **Polycythämie** (pathol.)

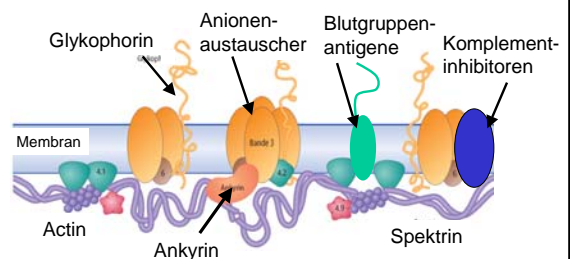
zu wenige:
Anämie (z. B. hämolyt. A., Eisenmangel-A., Vit. B12-Mangel (perniziöse A.), megaloblastische A. (Folat- oder B12-Mangel), Schädigung der Knochenmarkstammzellen (aplastische A.).

Strukturelle Besonderheiten der Erythrozyten

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

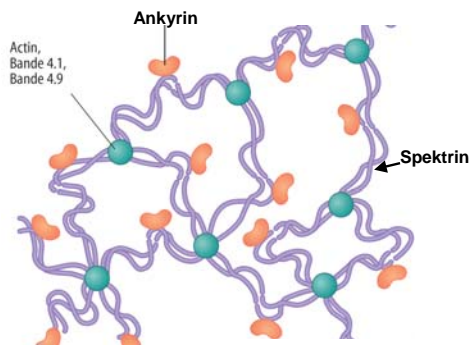


Membranbilayer wie alle Zellen, reich an transmembranalen Glykoproteinen (Antigene, Rezeptoren (Glykophorine), Transportproteine



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-Aminolävulinsäuresynthese (Hämsynthese)
- keine Fettsäuresynthese
- keine Ketonkörpersynthese

→ relativ geringer ATP-Bedarf

- 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

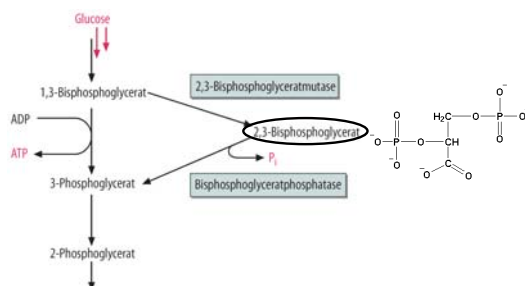
praktisch kein Glykogen, keine Glukoseoxidase
nur Glykolyse (90 % der Glukose) und Pentose-phosphatweg (10 %)

Besonderheiten der Erythrozyten-Glykolyse

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

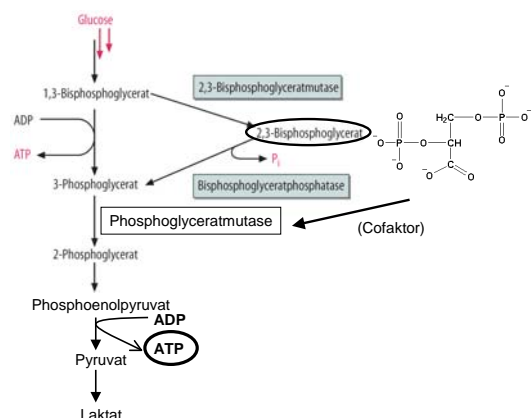
(= 2,3-Diphosphoglycerat, 2,3-DPG)

in hohen Konz. (5 mM), in anderen Zellen µM.

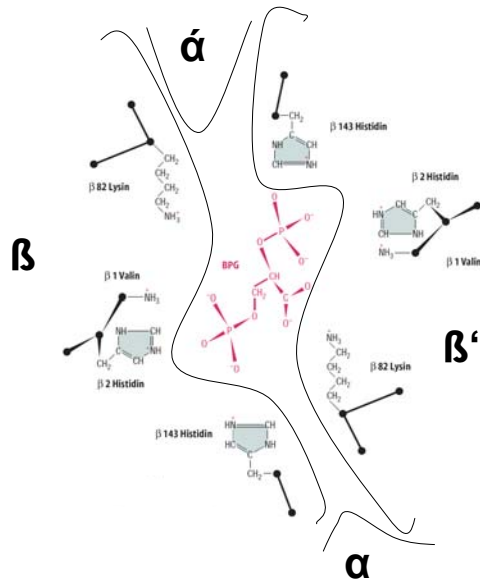


Funktionen des 2,3-BPG

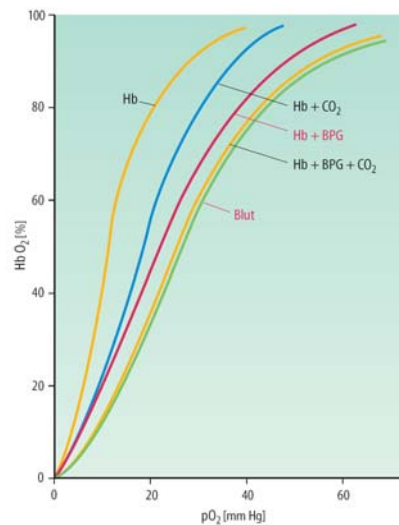
- Cofaktor für Phosphoglyceratmutase
- schnell nutzbarer Energiespeicher
- allosterischer Effektor des Hb: bindet nicht-kovalent an Desoxy-Hb = T-Konformation



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.

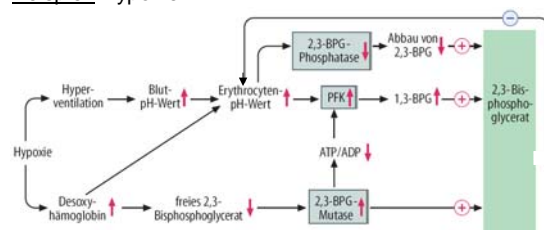
2,3-BPG ist nicht immer konstant, Konzentration ist abhängig von Balance zwischen Synthese- und Abbaugeschwindigkeit.

2,3-DPG-Konzentration im Erythrozyten ist reguliert

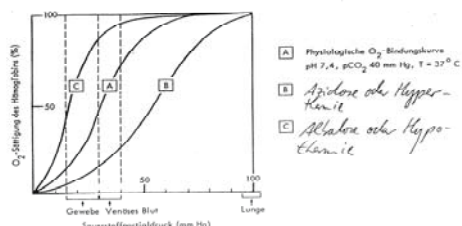
v.a. abhängig von **intrazellulärem pH**

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

Beispiel: Hypoxie



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



Wozu braucht der Erythrozyt die Glykolyse?

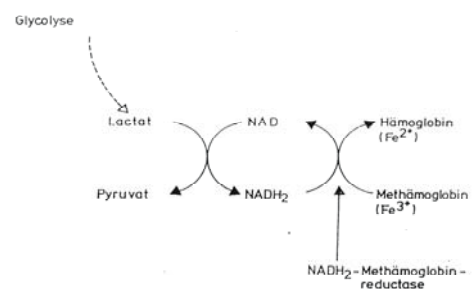
v.a. zur ATP- und NADH-Gewinnung

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 Methämoglobin-Reduktase



Enzymdefekte des Erythrozyten

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

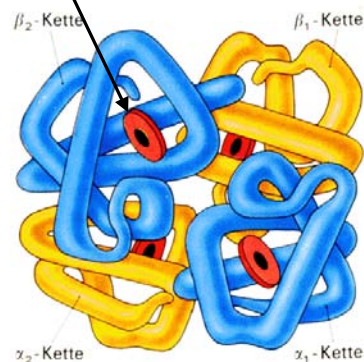
- **Mangel an NADPH** → Mangel an reduziertem Glutathion, verminderte Peroxidgiftung → erhöhte Ox. der polyunges. Fettsäuren in Membran → **Hämolyse**
- Pat. oft erst auffällig nach Stoffwechselbelastung (Pharmaka, die Peroxidbildung fördern (Chloroquin), G6PDH hemmen (Aspirin, Sulfonamide (Cotrimoxazol)) oder Nahrungsmittel, die reduktives Potential belasten (Fava-Bohnen, enthalten Convicin) **Favismus:** Durchfall, Erbrechen, Fieber, Ikterus Hämoglobinurie.
- Retikulozytenzahl erhöht
- in Erythrozyten **Heinz-Körper** (präzipitiertes Met-Hb und Hb-Glutathion-Komplexe)
- betroffen: hemizygoten Männer und homozygote Frauen (Gen X-chromosomal)
- heterozygote Frauen haben Mosaik
- verbreitet v.a. im östl. Mittelmeerraum u. Afrika
- heterozygot und hemizygot weniger schwere Malaria

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

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.

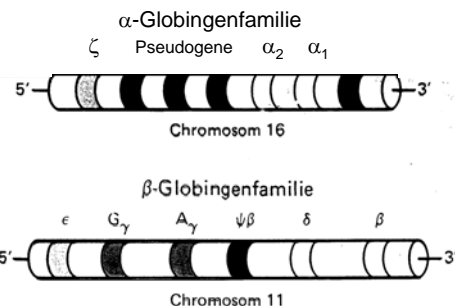


Genetik des Hämoglobins

Alle Globingene: 3 Exons, 2 Introns

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

β-Globingenfamilie: Chromosom 11, β, γ, δ, ε-Globingene, Reihenfolge wie in Ontogenese exprimiert.



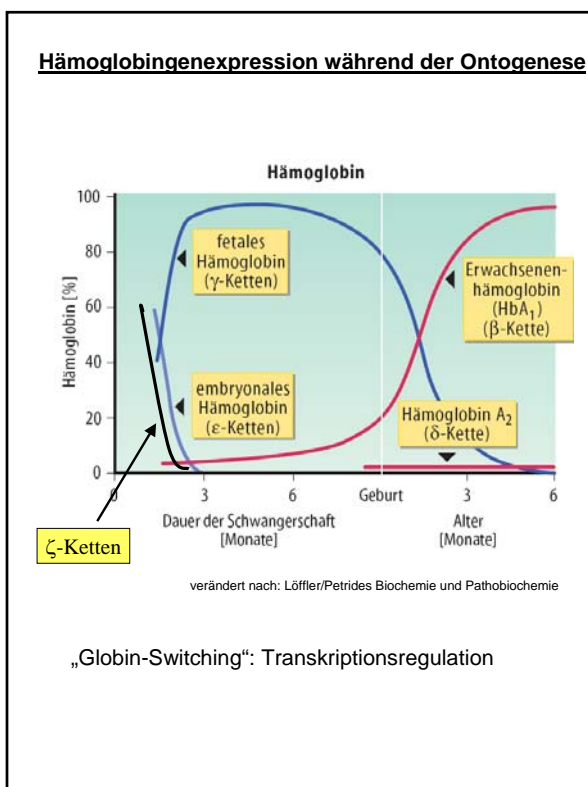
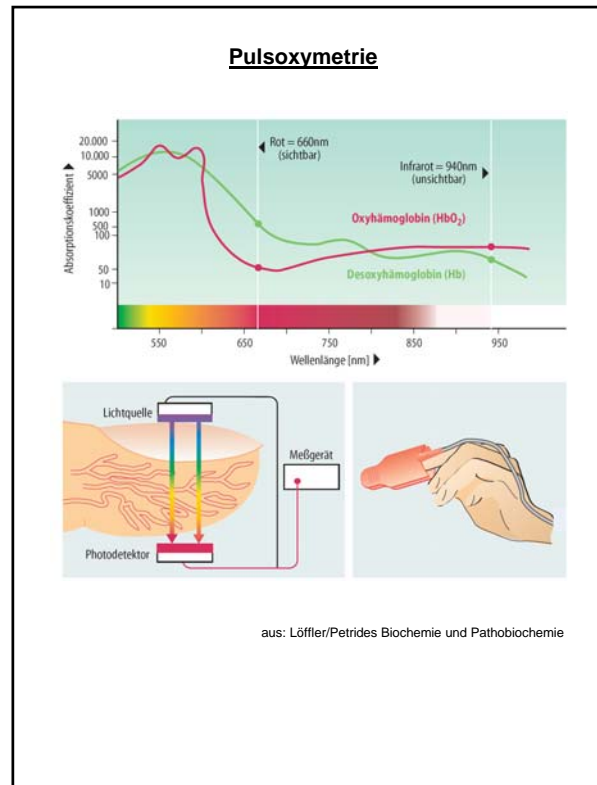
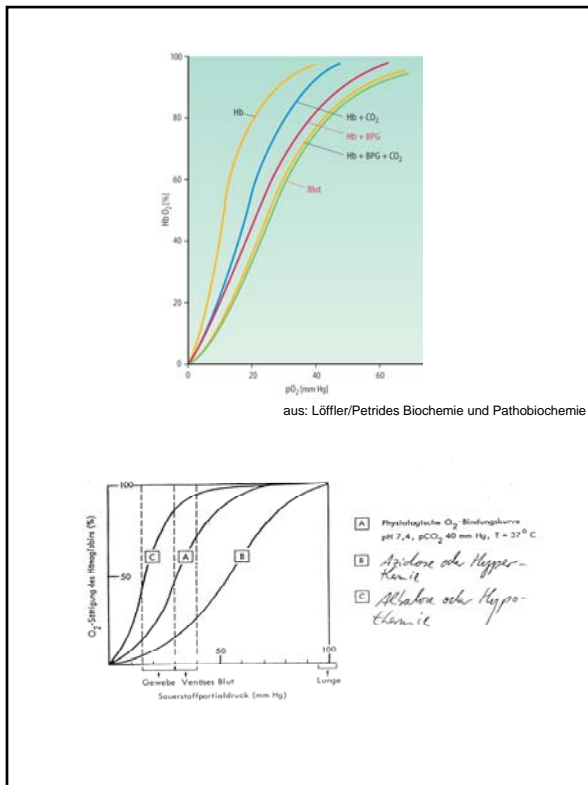
Hämoglobintypen

adult: Hb A₁ (α₂β₂) (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 verschieden ligandierten Hbs, also auch von Oxy- und Deoxy-Hb, verschieden, ausgenutzt bei Pulsoxymetrie. Hb bindet auch NO: HbO₂ + NO → Met-Hb + Nitrat

HbA₂ (α₂δ₂) höhere Sauerstoffaffinität als HbA₁, 2,5 % des adulten Hb.

fötal: HbF (α₂γ₂) 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 (ζ₂ε₂), dann Portland-Hb (ζ₂γ₂), dann Gower2-Hb = Hb E (α₂ε₂), alle haben noch höhere Sauerstoffaffinität als HbF.



Glykiertes Hämoglobin: HbA_{1c}

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

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.

Hämoglobinsynthese

Proteinbiosynthese, in Erythroblasten, stimuliert durch Erythropoietin.

Pathobiochemie:

Quantitative und qualitative Störungen =
Hämoglobinopathien

1. Quantitative Veränderungen: **Thalassämien** (Cooley's anemia)
Biosynthese einer oder beider Ketten in Erythroblasten verlangsamt oder fehlend.

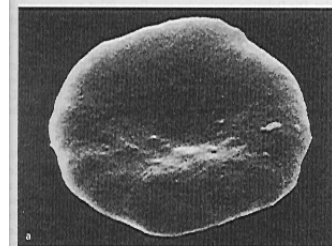
Ursachen: große Deletionen, nonsense-Punktmutationen, Intronmutationen, die zu alt. Spleißen führen, Promotormutationen.
Mehr als 1000 versch. Mutationen!
Thalassämiehäufigkeit korreliert mit Malaria.

Totalausfall einer Kette:

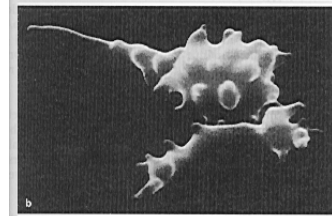
T. major, Tod in utero oder Kindesalter

Partieller Ausfall:

T. minor



normal



Thalass. major



„hair-on-end“-Phänomen im Schädelröntgenbild eines Thalassämiepatienten

selten: **α-Thalassämien**

da je 2 α-Globingene: nur doppelt homozygoter Defekt führt zu T. major, Tod meist in utero.

3 defekte α-Globingene:

Hämoglobin H-Erkrankung (**β₄ = HbH** (kein Bohr-Effekt, instabil, Erythr.-Überlebenszeit verkürzt)).
in Fetus **γ₄ = Hb Bart**.

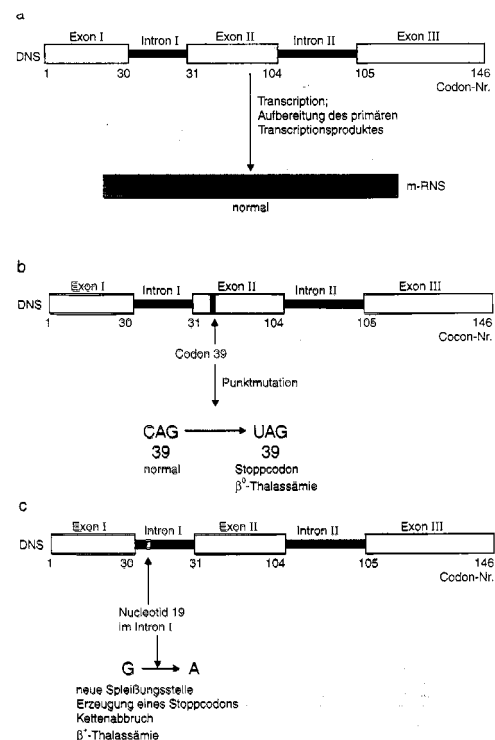
häufiger: **β-Thalassämien**

weil nur 1 β-Gen.

β⁰ keine β-Ketten, Ursache meist Rasterschubmutationen

β⁺ wenig β-Kette, Ursachen meist Promotor- oder Spleißmutationen

β-Thalassämien: Hb erniedrigt, nie α₄-Tetramere, sondern Präzipitation überschüssiger α-Untereinheiten; manchmal γ-Kette weitersynthetisiert (HbF).



β-Thalassämien:

Homozygot oder gemischt-heterozygot: **Th. major**

Gestörte Erythropoese (Präzipitation der α-Untereinheiten) und Anämie, → Erythropoietin-vermittelte erythroide Hyperplasie des Knochenmarkes mit Skelettdeformationen (*Facies thalassaemica*, „hair-on-end“ im Schädelröntgen) und erhöhtem Folatbedarf. Meist regelmäßiger, lebenslanger Transfusionsbedarf. Dadurch und durch erhöhte intestinale Eisenresorption *Hämosiderose*, → *Kardiomyopathie*, *Leberfibrose* und *endokrine Störungen*.

Heterozygot: **Th. minor**

Meist klin. gesund, aber hämatolog. auffällig: MCHC erniedrigt, Erythrozytenvol. erniedrigt, Kompensation durch erhöhte Erythrozytenzahl, → Hb normal oder wenig erniedrigt.

Klinisch sind β-Thalassämien sehr variabel, sowohl milde homozygote als auch schwere heterozygote Formen (= **Th. intermedia**).

2. Qualitative Veränderungen der Hb-Synthese

Anomale Hb-Moleküle, oft

- Aminosäure-Austausche durch Punktmutationen in Exons.
- Kettenverlängerungen (Mut. des Stop-Kodons)
- Kettenverkürzungen (Punktmut., Deletionen, crossing over-Störungen), die zu vorzeitigem Stop-Codon führen.

autosomal rezessiv vererbt, homozygot oft schwere Krankheiten, heterozygot meist kein Phänotyp.

Hämoglobin	Störung	Substitution
HbS	Sichelzellbildung	β^6 Glu→Val
HbM Iwate	Methämoglobinbildung	α^{87} His→Tyr
HbM Boston	Methämoglobinbildung	α^{58} His→Tyr
HbM Hyde Park	Methämoglobinbildung	β^{92} His→Tyr
HbM Saskatoon	Methämoglobinbildung	β^{63} His→Tyr
HbM Milwaukee I	Methämoglobinbildung	β^{67} Val→Glu
HbH Hammersmith	Abspaltung des Hämanteils	β^{42} Phe→Ser

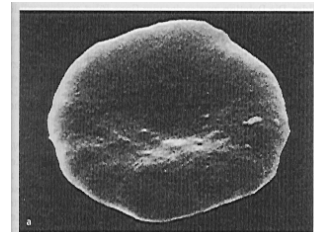
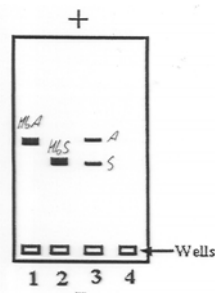
Sichelzellanämie: HbS

In Pos. 6 der β-Kette Glu (gesund) gegen Val ausgetauscht, IP erhöht, Löslichkeit vermindert. 3 versch. Mut., unabhängig voneinander in 3 Regionen Afrikas entstanden, häufigste Hämoglobinopathie.

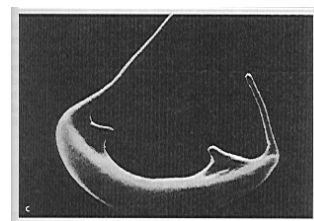
Homozygot: Aggregationsneigung des desox. Hb, verstärkte Met-Hb-Bildung, Anämie, Milzatrophy, schwere Infektionen.

Heterozygot: kein Phänotyp; bei Malaria: intrazelluläre Parasiten senken pH in Erythrozyten, so sicheln diese, verlieren Kalium und der Parasit stirbt; so milderer Verlauf der Malaria (kein „Schutz“).

HbS leicht in Proteinelektrophorese über veränderten IP der β-Kette nachweisbar:



normal



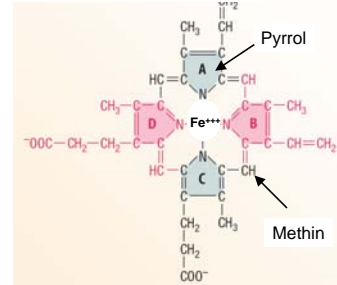
sichelnder Erythrozyt

Hämoglobin C: In Pos. 6 der β -Kette Glu (gesund) gegen Lys ausgetauscht. weniger schwere Krankheit als Sichelzellanämie.

Hämoglobin E: In Pos. 26 der β -Kette Glu (gesund) gegen Lys ausgetauscht. Weltweit dritthäufigste Hämoglobinopathie! Homozygot milde hypochrome mikrozytäre Anämie, heterozygot gesund, aber wenn in Kombination mit heterozygoter β -Thalassämie schwere Krankheit.

Häm-Stoffwechsel

Hämin (= Hämatin (in Met-Hämoglobin))

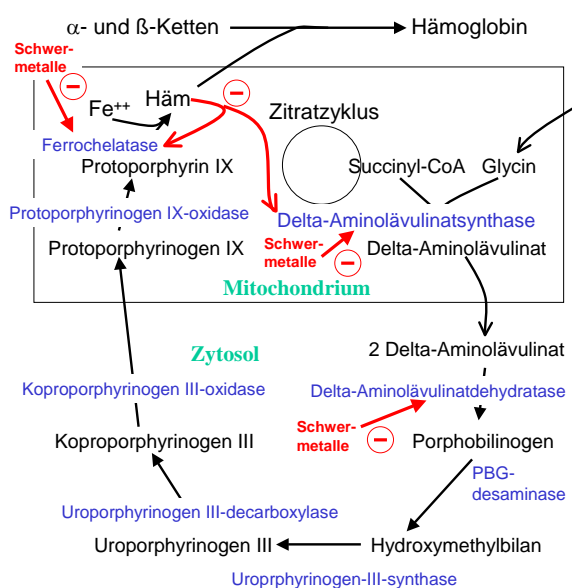


Hämoproteine:

- Hämoglobin, Myoglobin, Neuroglobin
- Cytochrome der Atmungskette
- Cytochrom P450
- Peroxidasen, Katalase
- Fettsäuresaturasen

Häm-Biosynthese = Shemin-Zyklus = Succinat-Glycin-zyklus

85 % in Knochenmark, 15 % in Leber



Porphyrine: normalerweise mit Faeces (**Koproporphyrin**) und Urin (**Uroporphyrin**) ausgeschieden.

reduzierte Porphyrine (alle intrazellulären P. außer Protoporphyrin IX) sind farblos, nach Oxidation (extracellulär) farbig

Protoporphyrin IX: einziges farbiges (braunes, rot fluoreszierendes) intrazelluläres Porphyrin

Regulation der Hämbiosynthese:

über **δ -Aminolävulinatsynthase** (Schrittmacher-enzym), Cofaktor: **Pyridoxalphosphat** (Vit. B6).
2 Isoenzyme der δ -Aminolävulinatsynthase:
 δ -ALAS-1 ubiquitär, δ -ALAS-2 Knochenmarkspez.

beide: neg. feed back durch **Häm** (allosterische Hemmung, Repression der Enzymsynthese und Translokationshemmung (Aufnahme in Mitoch.).

Leber:

δ -ALAS-1 Hemmung durch **Glukose**,
aktiviert durch **Barbiturate** und **best. Steroide**.

Knochenmark, Erythroblasten:

- Regulation über **Sauerstoffpartialdruck**:
 δ -ALAS-2 durch **Erythropoietin** induziert
(**Transkriptionsaktivierung**, wie auch bei Ferrochelatase, Globinen), d.h. *bei Hypoxie mehr Hämsynthese*

außerdem

über Bereitstellung von **Succinat**: wenn gute Sauerstoffversorgung, dann schneller Zitratzyklus, wenig Succinat für Hämsynthese; wenn Sauerstoffmangel, dann mehr Succinat für Hämsynthese.

- Translationsregulation durch **Eisen**:
mRNA der δ -ALAS-2 hat Bindungsstelle für **Eisensensorisches Protein** wie Ferritin-mRNA, so Koord. mit Eisenversorgung:
(**Translationshemmung bei Eisenmangel**).

Pathobiochemie der Hämsynthese

Delta-Aminolävulinatsynthase (δ ALAS)-2-Defekt:
sideroblastische Anämie (Eisenakkumulation in Mitochondrien der Knochenmarkszellen).

Hemmung einzelner Zwischenschritte der Häm-Synthese führt zu **Porphyrien** (erhöhter Anfall von Porphyrinen, erhöhte Ausscheidung in Harn und Stuhl (nach Wasserlöslichkeit))

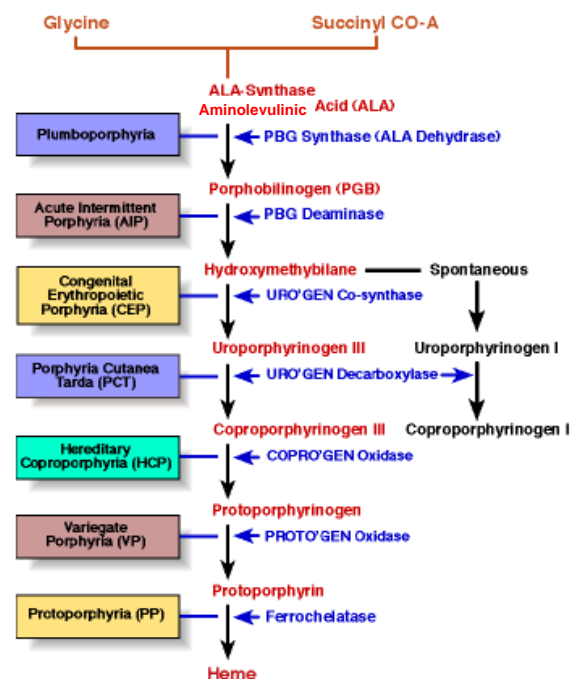
zweifaches Problem: Anstau und fehlende Rückkopplungshemmung der δ -ALAS durch Häm.

primäre Porphyrien = genetisch bedingt,
Biochem. Diagnose über Porphyrinnachweis im Harn, heute auch molekularbiologisch.

Oft auch heterozygot schon Symptome, v.a. wenn vermehrt Häm gebraucht (z.B. Induktion von Cyt P450 in Leber nach Arzneimittelgabe).

Symptome: komplex, Defekt in vord. Teil der Häm-Biosynthese meist neurol. Störungen, in hinterem Teil Hautveränderungen, Photosensibilität

Primäre Porphyrien



- PBG-Synthase: selten, nur homozygot symptomatisch, schwere anfallsartige Beschwerden
- PBG-Deaminase: hepatisch; bereits heterozygot symptomatisch. Symptome nach Provokation (Pharmaka, Kontrazeptiva, Alkohol), durch Glukosegabe Besserung (Hemmung der Delta-ALAS), mehr als 230 versch. Mut. bekannt, wegen fehlender Rückkopplung mehr Delta-Ala-Synthese, so ausreichend Häm. Leitsymptome: neurol. und psychiatr., abdominelle Koliken, Tachykardie, labiler Bluthochdruck. Diagnostik: PBG-Deaminaseakt. in Erys. oder DNA-Diagnostik.
- Uroporphyrinogen III-Synthase: erythropoetisch, rote Windeln, rote Zähne, manchmal schwere Anämien.
- Uroporphyrinogendecarboxylase: hepatisch, Porphyria cutanea tarda, häufig, Blasen an Händen, Hypertrichosis (übermäß. Behaarung). schwere Formen hepatoerythropoetisch.
- Koproporphyrinogen III-Oxidase: neurol. und Hautsymptome, vermehrte Ausscheidung von Porphyrinen im Stuhl (Name!).
- Porphyria variegata: neurol. und Hautsymptome
- Ferrochelatase: Protoporphyrin, Protoporphyrin IX in Erythrozyten, Plasma und Stuhl erhöht (Diagnose), Hautjucken und Schmerz nach Sonnenexposition, Erytheme, Ödeme.

Porphyria cutanea tarda



oft auch Hypertrichosis (übermäß. Behaarung)

aus: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie

sekundäre Porphyrien = erworben

bei **Gallenabflussstörungen**, **Fettleber** oder **Leberzirrhose** (Alkoholismus) oder **Schwermetallvergiftungen** (Blei!)

Bleivergiftung:
verminderte Hämsynthese (Anämie) und erhöhtes Delta-Aminolävulinat im Plasma, Harnausscheidung von Delta-Aminolävulinat und Porphobilinogen erhöht (wie bei allen primären P.).

Bei allen anderen sek. Porphyrien sind Uro- und Koproporphyrine im Harn erhöht, aber **nicht** Delta-Aminolävulinat und Porphobilinogen! (Differentialdiagnose)

Bei primären Porphyrien ist Porphyrinausscheidung im Stuhl viel höher als bei sekundären.

Hämsynthese ist Haupt-Eisenverbraucher

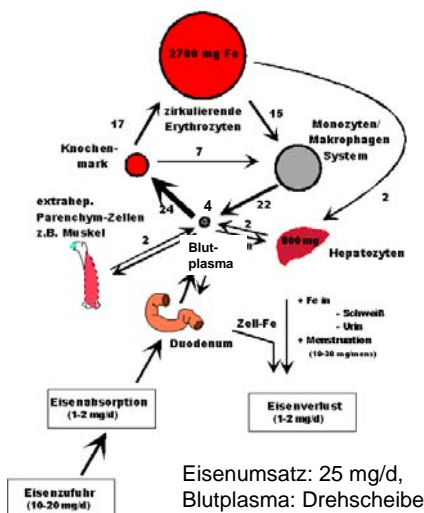
Gold is for the Mistress –
Silver for the Maid –
Copper for the Craftsman
Cunning in his trade.
Good, said the Baron,
Sitting in his Hall,
But iron – cold iron –
Is Master of them all.

Rudyard Kipling, „Cold iron“

Eisenstoffwechsel des Organismus

Eisen: Übergangsmetall

- zwischen Makro- und Spurenelement
- an Sauerstofftransport, Elektronentransport und Redox-Prozessen beteiligt
- Eisenstoffwechsel ist dynamisch und extrem ökonomisch



- 2/3 des Körpereisens in Hämoglobin
- 10 % in Nichthämeisenproteinen (Eisen-Schwefel-Cluster der Atmungskette, Ribonukleotidreduktase, Eisensensor. Protein)
- begrenzte Eisenspeicherung in der Leber
- Frauen haben labileren Eisenstoffwechsel (Verluste 50 mg/Menstruation, 300 mg/Kind)

Eisenquellen in der Nahrung:

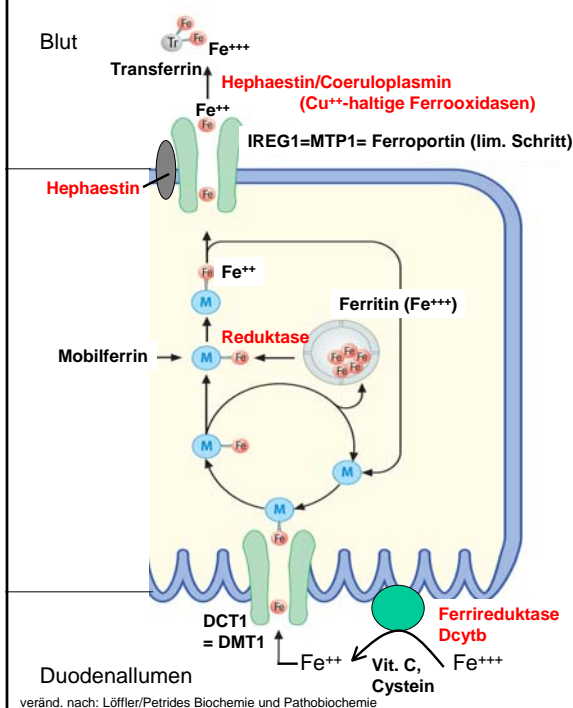
Häm-Eisen v. a. in Fleisch, Ei, wenig Eisen in Milch, aber aus Muttermilch gut resorbiert; dagegen hemmt Kuhmilch Eisenresorption → Eisentabletten nicht mit Milch nehmen.

Nicht-Häm Eisen auch in Pflanzen, aber oft schwer resorbierbar. Vegetarier können Eisenbedarf aus Pilzen und Vollkornprod. decken. Kochen entfernt viele Liganden von Eisen, so besser resorbierbar.

Im Mittel nur 10 % des Nahrungseisens resorbiert.

Eisenbedarf (Zufuhr): Mann 10 mg/Tag
Frau: 15-20 mg/Tag

Intestinale Eisenresorption



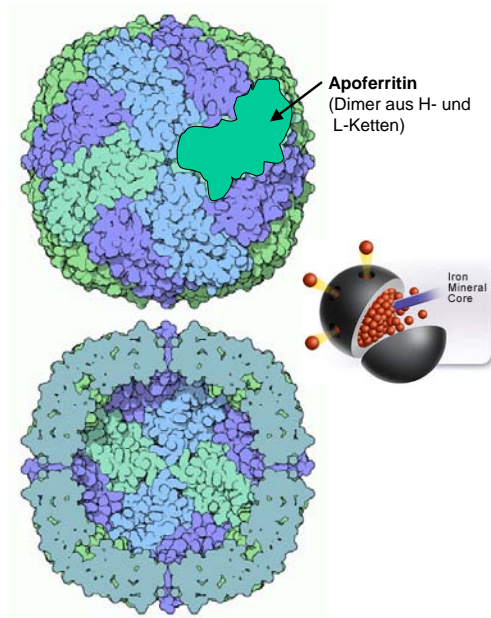
Eisen meist als Fe⁺⁺⁺ mit Nahrung aufgenommen, in saurem Milieu des Magens Reduktion zu Fe⁺⁺ begünstigt außer Eisenionen auch Hämeisen aufgenommen, molekularer Mechanismus nicht bekannt

apikaler Transporter **DCT1** (oder DMT1), basolateraler Transporter: **Ferroportin** (IREG1/MTP1), kooperiert mit **Hephaestin**. Bei Hämochromatose IREG1 durch Mutation auf 600 % erhöht

Fe⁺⁺⁺-Zwischenspeicherung als **Ferritin**, 24 Apoferritine umhüllen 4500 Fe(III)-hydrat-Moleküle. Darmmukosa ist Schranke für Eisenaufnahme

Regulation: Wenn geringer Eisenbedarf des Organismus, dann viel mukosales Apoferritin synthetisiert, so viel Eisen als Ferritin in Mukosa gespeichert, später abgeschilfert und verloren. Bei Eisenmangel fast kein Apoferritin in Mukosa synthetisiert, DMT1, Dcytb und IREG1 induziert, Eisen wird verstärkt resorbiert und gelangt schnell durch Mukosa ins Blut.

Ferritin



in Blutplasma je 2 Fe^{+++} an **Transferrin** (in Leber synth. Glycoprotein) gebunden, physiologisch nur **20-40 %** des Plasma-Transferrins komplexiert.

Freie Eisenionen sind toxisch (Fenton-Reaktion!!)

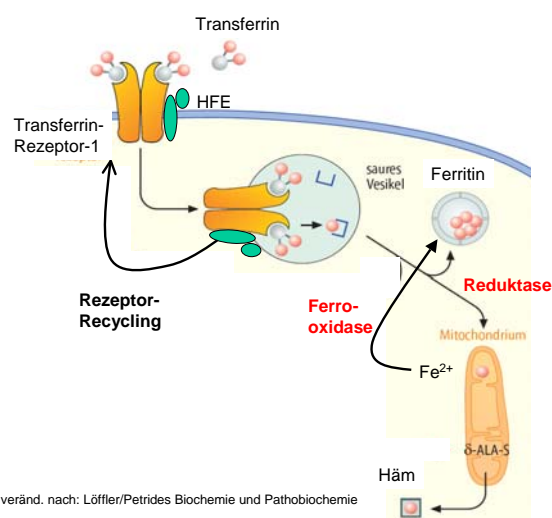
Eisensequestrierung als Schutz gegen Parasiten.

CD-Transferrin:

Kohlenhydratdefizientes Transferrin

Maß für regelmäßigen Alkoholkonsum (je höher, desto weniger ist Transferrin glykosyliert).

Eisenaufnahme in periphere Zellen



veränd. nach: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie

Zelluläre Eisenspeicherung als **Ferritin**, bei Eisenüberladung vermehrt als **Hämosiderin**. Plasmaferritin ist besserer Indikator für Eisenversorgung als Plasmaeisen!
Cave: Leberzellschäden, Entzündungen, manche Tumoren

Regulation des Eisenspiegels im Blut

Resultante aus intestinaler Resorption und peripherem Verbrauch.

Regulatorisches Protein: **Hepcidin** („Hormon“ des Eisenstoffwechsels), in der Leber gebildetes Blutplasma Protein (Peptid).

Eisen und IL6 fördern, Hypoxie hemmt Hepcidinfreisetzung

Hepcidin bindet an Ferroportin (IREG-1) der Mukosazellen, fördert dessen Internalisierung und bremst so die Eisenaufnahme im Darm.

Hepcidin bremst auch die Freisetzung von Eisen aus dem MPS (Makrophagen) unter Beteiligung von Hämojuvelin.

Regulation des zellulären Eisenstoffwechsels in Erythroblasten

5 wichtige Proteine : Transferrinrezeptor (Tfr), DCT1, IREG1, Ferritin (Ft), δ -ALAS-2

deren Biosynthese wird von aktuellem Eisengehalt der Zelle reguliert durch **posttranskriptionale Regulation**: eisenfreies **Eisensensorprotein (ES-BP)** bindet an Eisen-sensible Elemente der mRNAs.

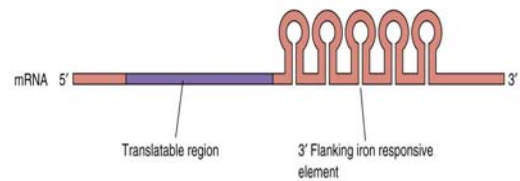
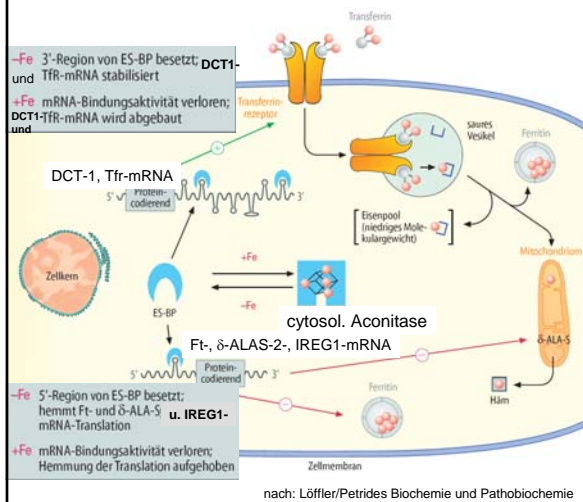


Figure 21.4. Structure of transferrin receptor mRNA, and DCT1-mRNA

Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations, Sixth Edition, Edited by Thomas M. Devlin, Copyright © 2006 John Wiley & Sons, Inc.

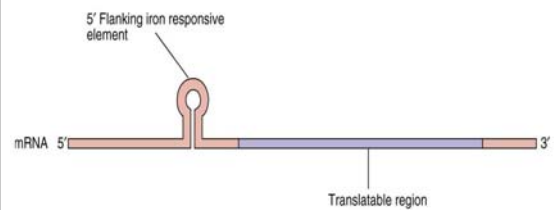


Figure 21.5. Structure of apoferritin H-subunit mRNA, δ -ALAS-2 u. IREG1 mRNA

Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations, Sixth Edition, Edited by Thomas M. Devlin, Copyright © 2006 John Wiley & Sons, Inc.

Pathobiochemie des Eisenstoffwechsels

Eisenmangel:

- weltweit verbreitetster Mineralienmangel
- Symptome: **mikrozytäre, hypochrome Anämie** (typ. f. Eisenmangel)), lösl. Transferrinrezeptor in Blutplasma erhöht, Plasmaferritin erniedrigt

Ursachen:

- ungenügende Aufnahme (Vegetarier, chron. Darmentzündungen)
- zu große Verluste (z.B. chron. Infektionen, Parasiten, chron. Ulcus (gastrointest. Blutungen häufigste Ursache für Eisenmangel bei Männern in Deutschland !)
- erhöhter Eisenbedarf (Schwangerschaft, Wachstum)

Kompensatorisch bis vierfache Steigerung der Eisenaufnahme im Darm möglich.

Behandlung: Eisentabletten (oder Nagel in Apfel)

aber:

bei Parasiteninfektionen Absinken des Eisenspiegels durch verstärkte Akkumulation in Leber = Abwehrmechanismus!

am Ort der Infektion Eisen durch **Lactoferrin** (aus neutrophilen Granulozyten) sequestriert.

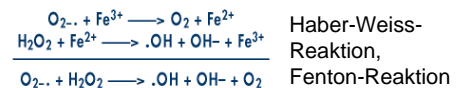
Eisenüberladung:

Problem: keine gesteigerte Ausscheidung möglich (**kein Ausscheidungsmechanismus** vorhanden!)

akut: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe; bis Coma; Leberschäden möglich; Serumeisen erhöht, Transferrin zu >50 % gesättigt; Behandlung mit Chelatoren (Deferoxamin)

chronisch:

Hämosiderose: zelluläre Eisenüberladung, bei hoher Eisenüberladung Transferrin erschöpft, freies Eisen hoch in Plasma, → verstärkte Radikalbildung, Herz-, Leber- und Drüsenschäden (Gonaden).



Hämosiderose bei **Acoeruloplasminämie** oder bei **β -Thalassaemia major**, weil Therapie durch häufige Transfusionen, so schrittweise Eisenüberladung. Therapie: Chelatoren, um Eisen ausscheidbar zu machen (Deferoxamin).

bes. kritisch ist Eisenüberladung in Kombination mit Alkoholabusus („**Iron pot disease**“ der Bantus).

Hämochromatosen: rel. häuf. Erbkrankheiten, mindestens 5 Gene können mutiert sein:

Typ 1: häufigste Erbkrankheit in Nordeuropa (1:225) **HFE-Gen defekt** (ein (nichtklassisches) MHC I Gen, heterodimeres Protein, bindet aber keine Peptide), HFE-Protein bindet an Transferrinrezeptor auf basolateraler Membran der Enterozyten (-feedback des Transferrin-Eisens); C282Y-Mutation des HFE führt zu fehlender Rückkopplungshemmung und so zu excessiver Eisenresorption an Bürstensaummembran.

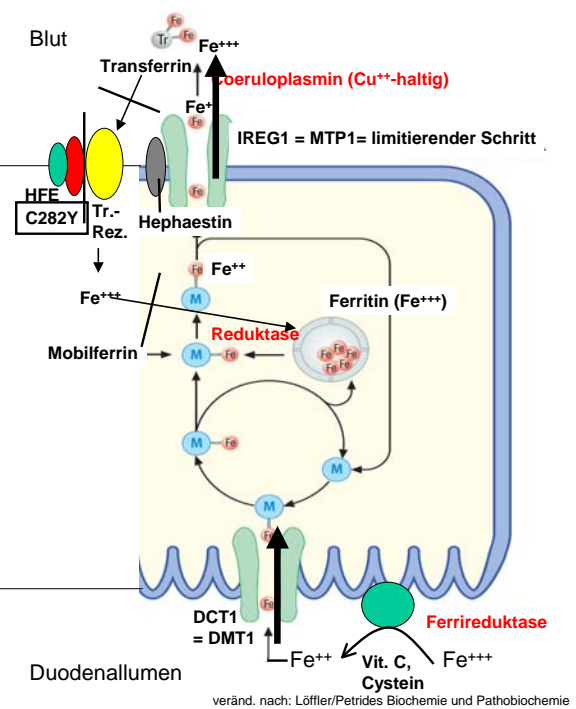
Typ 2A: Hämujuvelin-, 2B: Hpcidin-, 3: Transferrinrezeptorgendefekte

Typ 4: Mutationen in Ferroportin (= IREG1 =MTP1, ein Mitglied der DMT-family; duodenal metal transporter), Aktivität hochreguliert, gesteigerte Resorption von Eisen im Darm.

Symptome: Excessive Eisenspeicherung, v.a. in der Leber, Leber und Pankreasschäden, Diab. mellitus, Cardiomyopathie, Pigmentierungsstörungen, erhöhte Gefahr schwerer Infektionen.

Therapie: Aderlaß, Blutaustausch, Deferoxamin (Chelatbildner), Alkohol meiden!

Typ1-Hämochromatose durch Mutation des HFE-Gens



Hämoglobin-Abbau

6 g/Tag!

2 Probleme: hydrophoben Porphyrinring lösl. machen für Ausscheidung, Eisen bewahren.

beginnt in mononukleärem Phagozytensystem (MPS)

erster Schritt: Erkennen und Extrahieren alter Erythrozyten.

Wie vom MPS erkannt?:

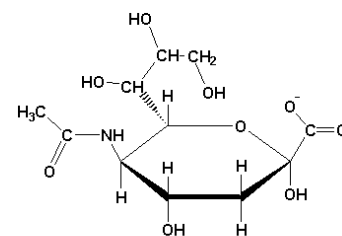
- am geringen Sialinsäuregehalt der Glykoproteine der Erythrozytenmembran. **Asialoglycoprotein-Rezeptoren** auf phagozytierenden Zellen.
- an Antikörpern und Komplementfaktoren (v.a. C3) auf Oberfläche. **Komplement-Rezeptoren** auf phagozytierenden Zellen.

wenn Hämolysen außerhalb MPS: Hb gelangt ins Plasma, gebunden an **Haptoglobin** (in Leber geb. α_2 -Globulin, Tetramer mit $\alpha_2\beta_2$ -Struktur)

Haptoglobin-Hb-Komplex von MPS extrahiert.

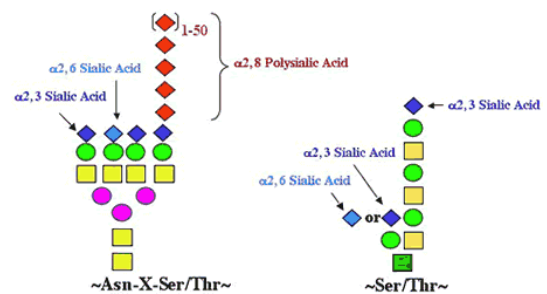
Warum Haptoglobin? Eisenverluste durch renale Hb-Ausscheidung verhindern.

Haptoglobinkonzentration im Plasma ist ein sensitives Maß für intravaskuläre Hämolysen.



N-Acetyl-Neuraminic Acid

= Sialinsäure



von intravasal freigesetztem Hb kann Häm abgespalten werden, das wird gebunden an **Hämopexin** (in der Leber synth. β -Globulin). Hämopexin-Häm Komplexe von Leber extrahiert.

Wenn excessive Hämolyse und Hämopexin erschöpft, dann Häm-Bindung auch an Albumin und so zur Leber.

aus Häm freigesetztes Eisen wird nach Oxidation (Coeruloplasmin) an Transferrin gebunden.

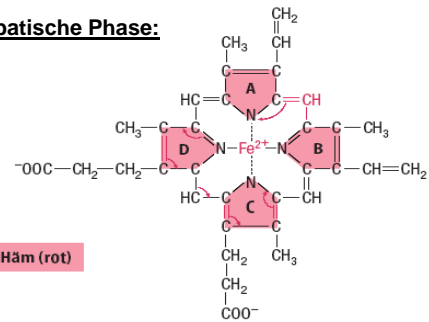
weiter im Hauptweg des Hb-Abbaus:

in Zellen des MPS (RES) wird Häm von Globin getrennt,

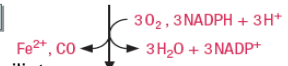
Globinabbau: lysosomale Proteolyse.

Häm-Abbau: (Häm nicht nur aus Hb, auch aus anderen Hämoproteinen)

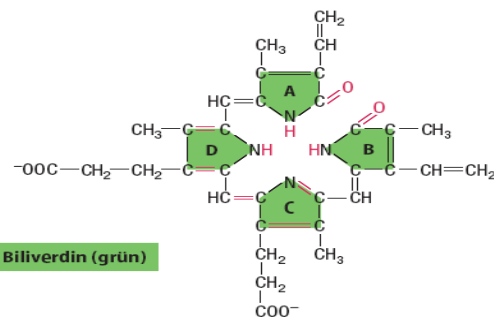
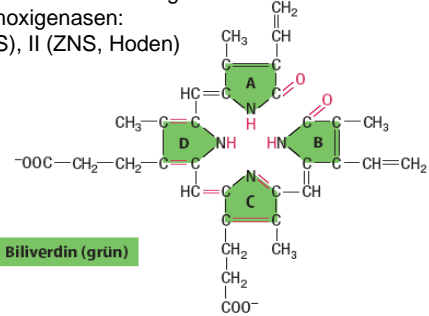
prähepatische Phase:



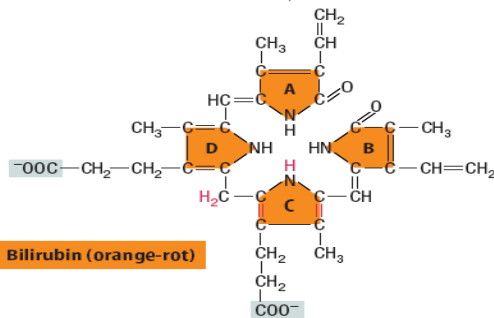
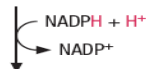
Hämoxigenase



Cytochrom P450 beteiligt
2 Hämoxigenasen:
I (MPS), II (ZNS, Hoden)



Biliverdinreduktase

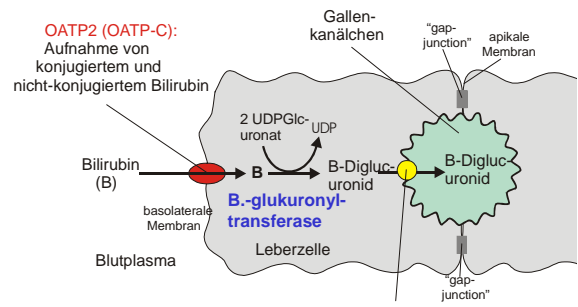


Bilirubin in Blutplasma hochaffin an Albumin gebunden = **indirektes Bilirubin**
B. ist lipophiler Radikalfänger (vasoprotektiv)

hepatische Phase des Häm-Abbaus:

Bilirubinaufnahme in Leberparenchymzellen:

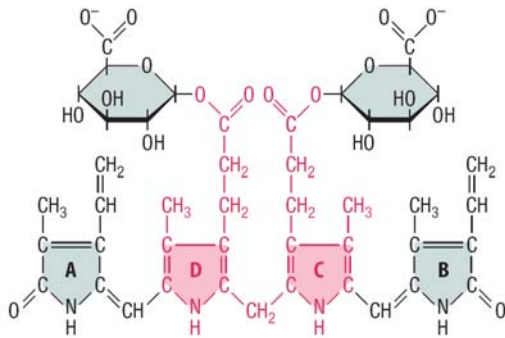
carriervermittelter Transport (OATP2, ein ATP-Transporter)



MRP-2 (Multidrug resistance associated protein Typ 2, ein ATP-Transporter)

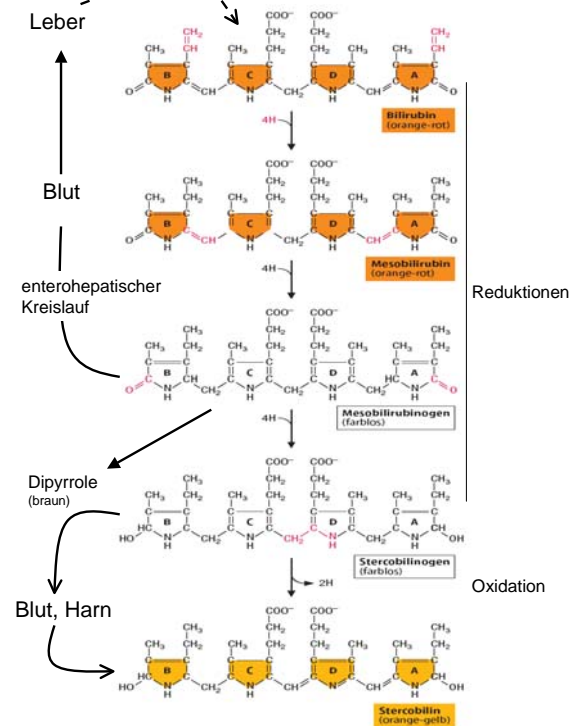
Sekretion von Bilirubinmono- und -digluconid = **direktes Bilirubin** (wasserlöslich) aus der Leberzelle in die Galle

Bilirubin-Glukuronyltransferase: am Endoplasmatischen Retikulum; 1 Gen, 3 mRNAs für 3 Isoenzyme durch alternatives Spleißen



**Bilirubin-Diglucuronid = direktes Bilirubin
= Hauptgallenfarbstoff**

Bilirubinabbau im Darm



Pathobiochemie des Bilirubins

Bilirubin: 250 mg/d synthetisiert

Gesamtbilirubin im Blut = 2-3 mg% = 34-51 $\mu\text{mol/l}$
indir. (80 %) + dir. (20 %)

Zuviel Gesamtbilirubin im Blut: **Ikterus**

Erworbene Ikteren:

prähepatisch (hämolytisch): chronische Hämolyse, (z.B. G6PDH-Mangel, Spektrinmangel)

indir. B. hoch, dir. B. kaum erhöht,
Stuhl und Harnfarbe normal

hepatisch: Zirrhose, Hepatitis, Chloroform

indir. B. hoch, Stuhl hell, Harnfarbe normal

gruppiert nach Ursache:

Bilirubinaufnahmestör. (**Absorptionsikterus**)

Konjugationsstör. (**Konjugationsikterus**)

Bilirubinabgabe (**Ausscheidungsikterus**)

posthepatisch: Gallenstein, Tumor

dir. B. hoch, Stuhl hell, Harn dunkel

Neugeborenenikterus: ungenügende Induktion der Glukuronyltransferase, Rh-Unverträglichkeit
mild: physiologisch, stark: pathologisch

Gefahr: Kernikterus (subthalamische Kerne) weil Blut-Hirnschranke unreif

Therapie: Phototherapie (Photobilirubin über Galle ausscheidbar), Barbiturate, Austauschtransfusion.

Erbliche Störungen des Bilirubinstoffwechsels:

Crigler-Najjar-Syndrom:

Ursache: Gendefekte der Glukuronyltransferase

2 Formen, schwer: keine Glukuronyltransferase Kernikterus), leichter: Monoglukuronyl-Bilirubin (Ikterus), Therapie mit Phenobarbital.

Mb. Meulengracht (= Gilbert Syndrom),

relativ häufig (3-10 % der Bevölkerung!)
indir. Bilirubin mild erhöht, v.a. nach Fasten oder körperl. Belastung

Ursache: TA-Einschübe in TATA-Box des Glukuronyltransferase-Gens

Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom:

MRP2-Gendefekte