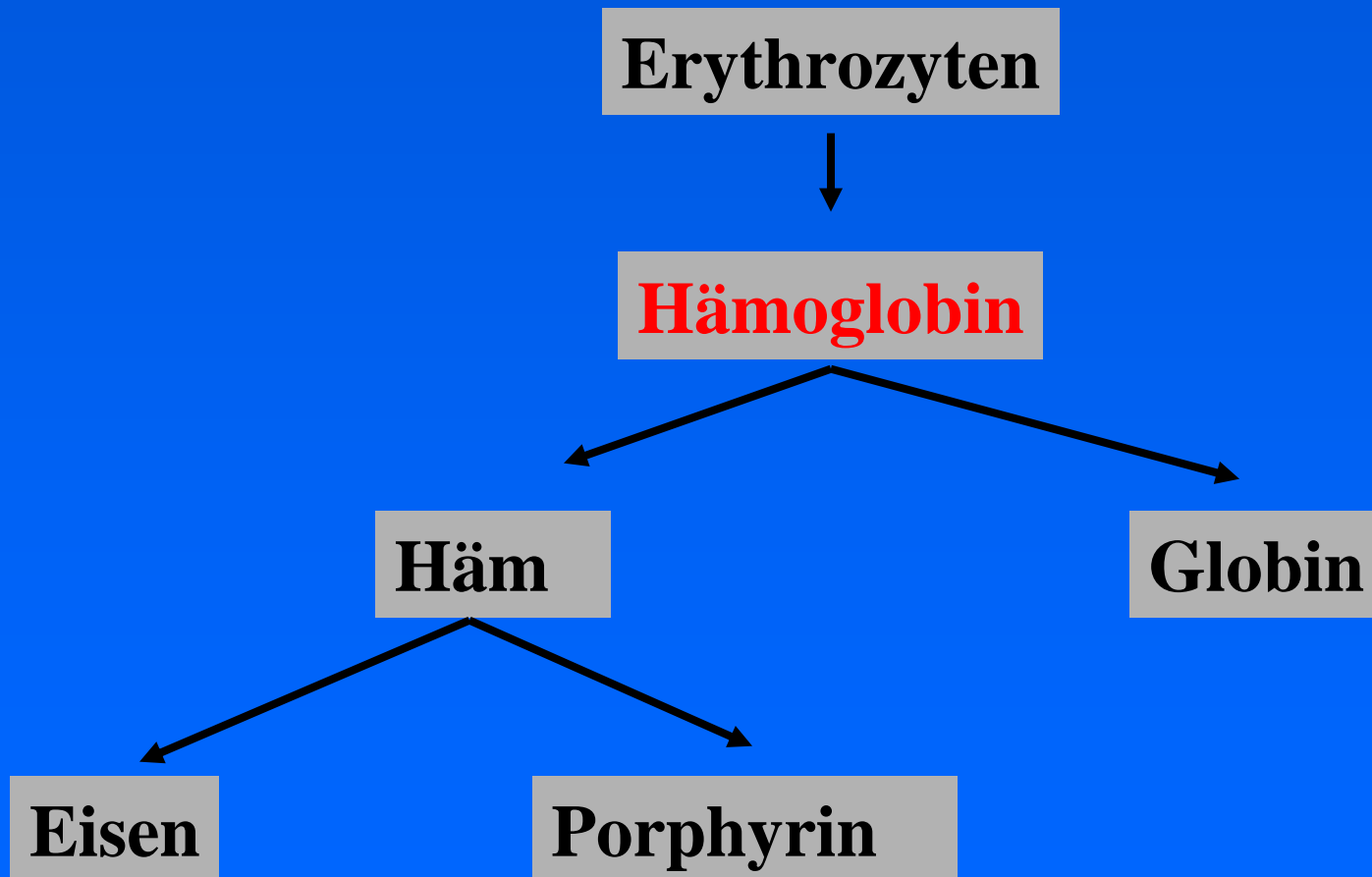
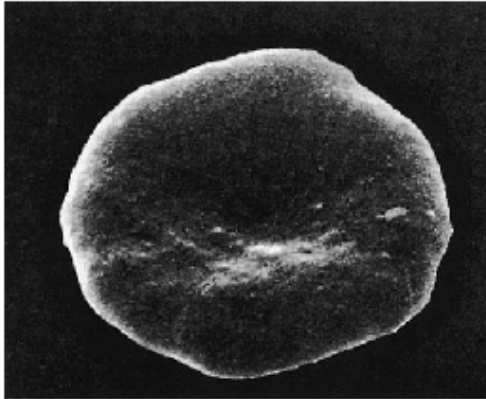


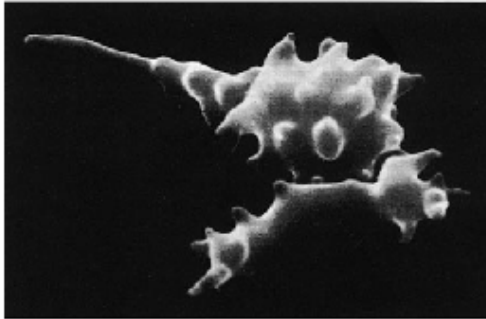
Sauerstofftransport



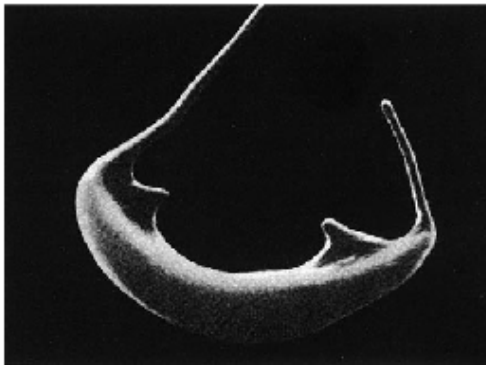
Hämoglobin



Normal



Thalassämie



Sichelzellen

Mutationen im
Hämoglobin



1. Hämoglobin macht 1/3 der Zellmasse des Erythrozyten aus
2. Transport des Sauerstoffs
3. Transport des Kohlendioxids
4. Pufferung des Extrazellulärraumes

Anämien: pathophysiologische Abweichungen der Hämoglobinkonzentrationen

Erythrozyten

Hämoglobin

—



hypochromen Anämien



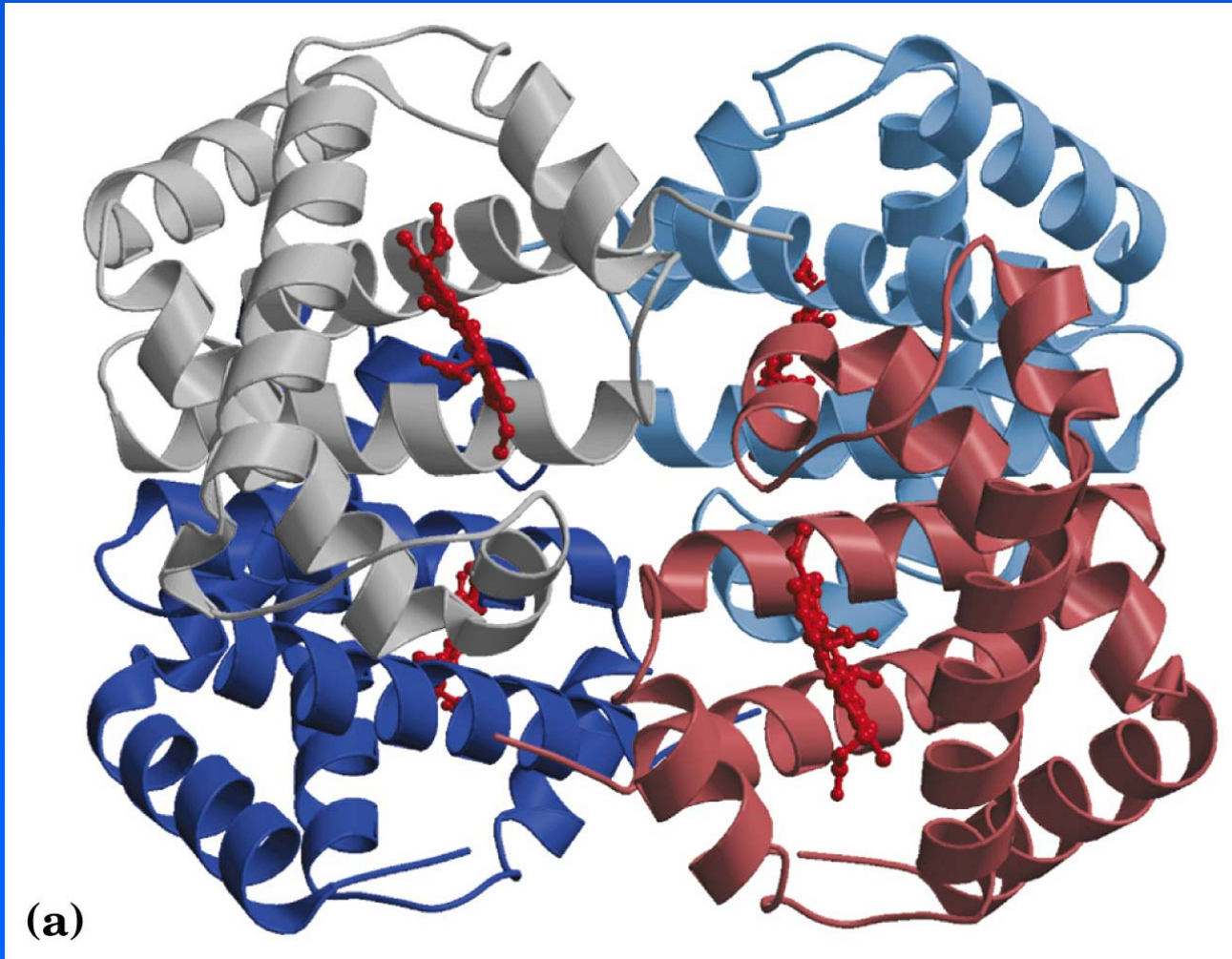
hyperchromen Anämien



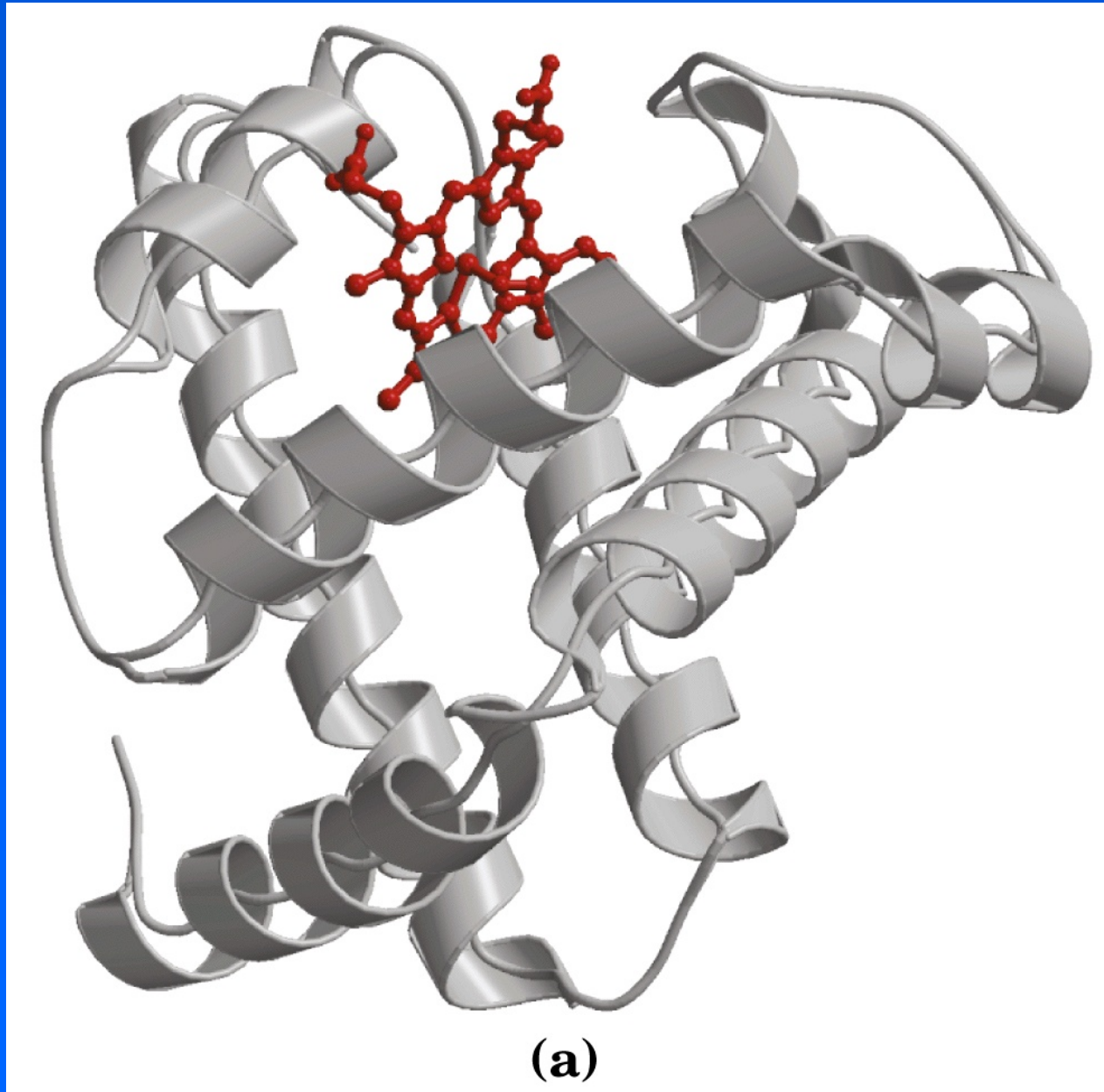
normochromen Anämien

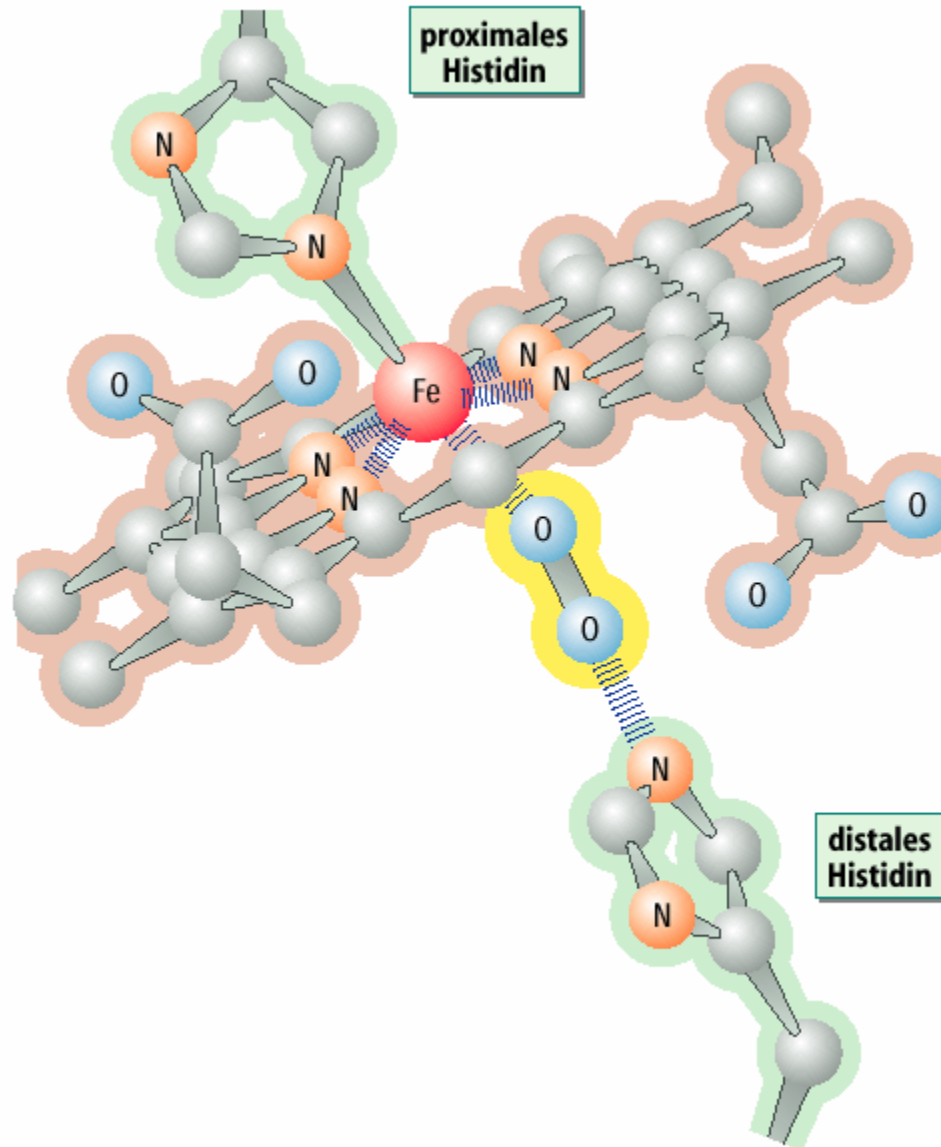
Hämoglobinkonz. im Erythrozyten ist
normal

Hämoglobin ist ein Tetramer 2 α -Ketten und 2 β -Ketten

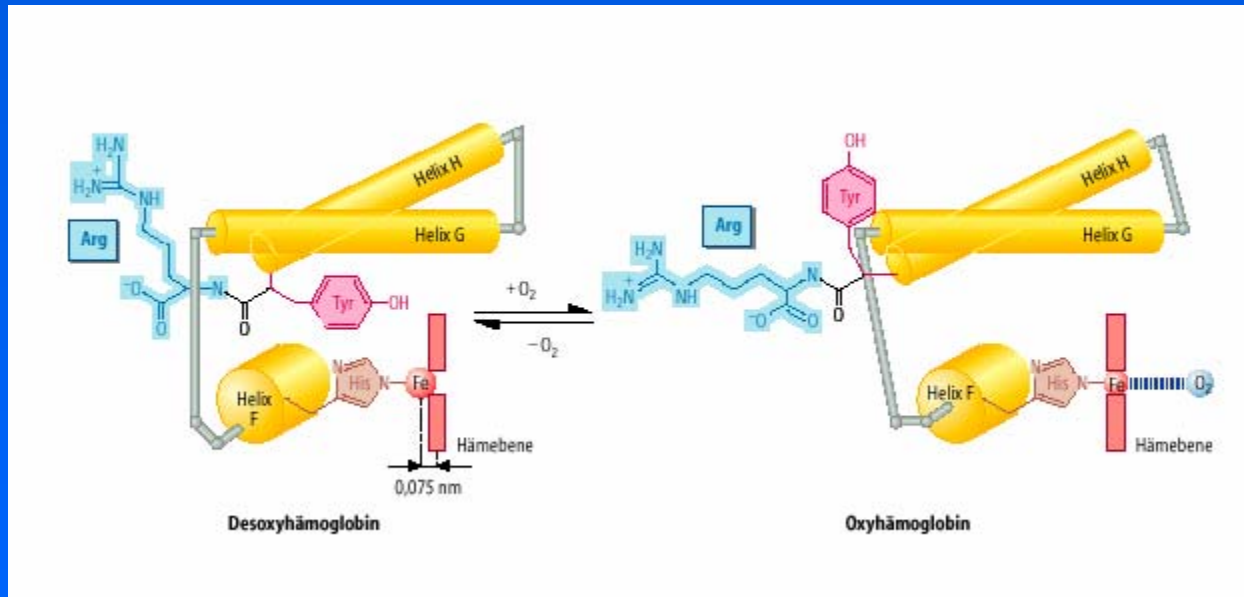


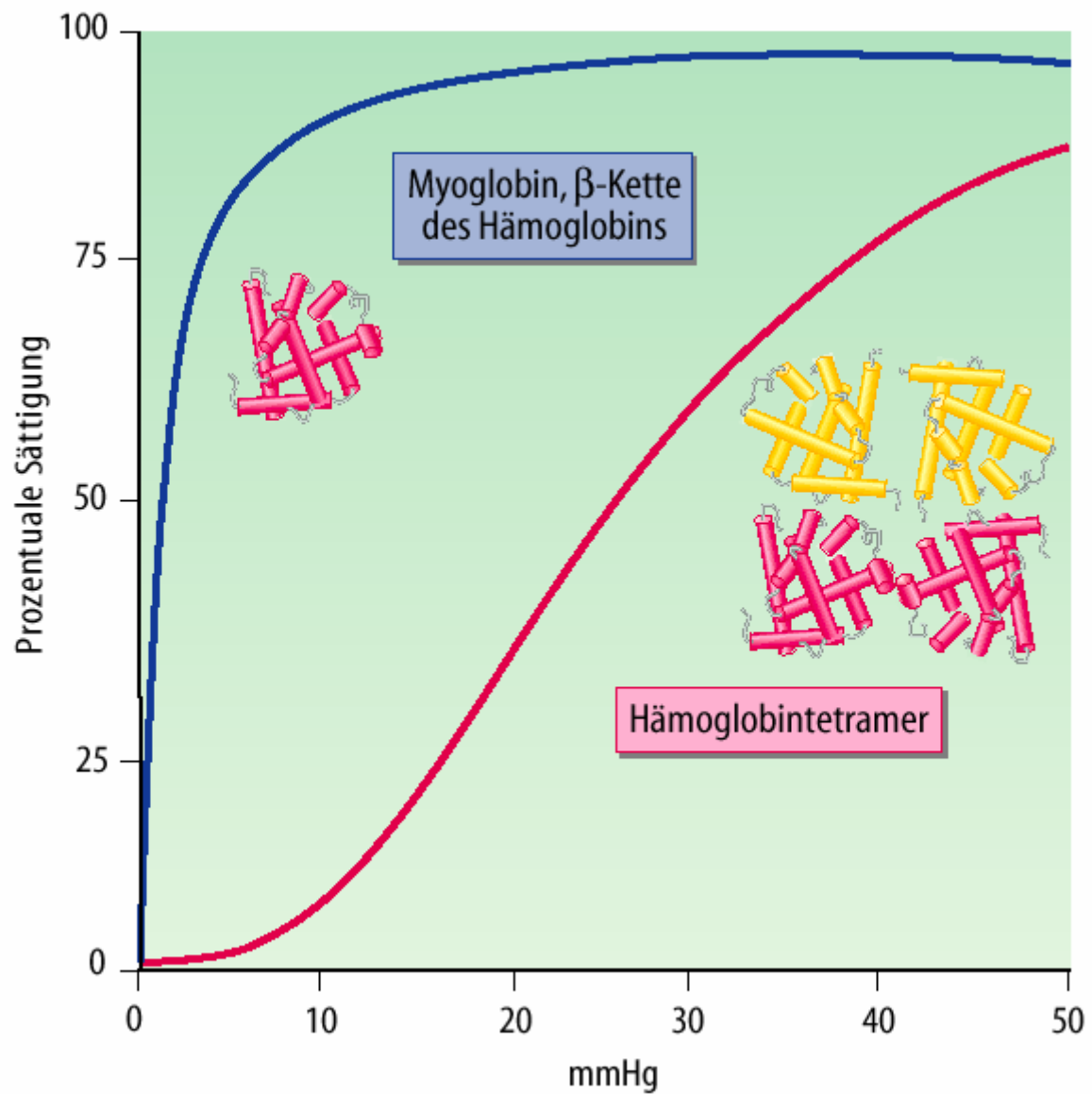
Myoglobin = Sauerstoffspeicher

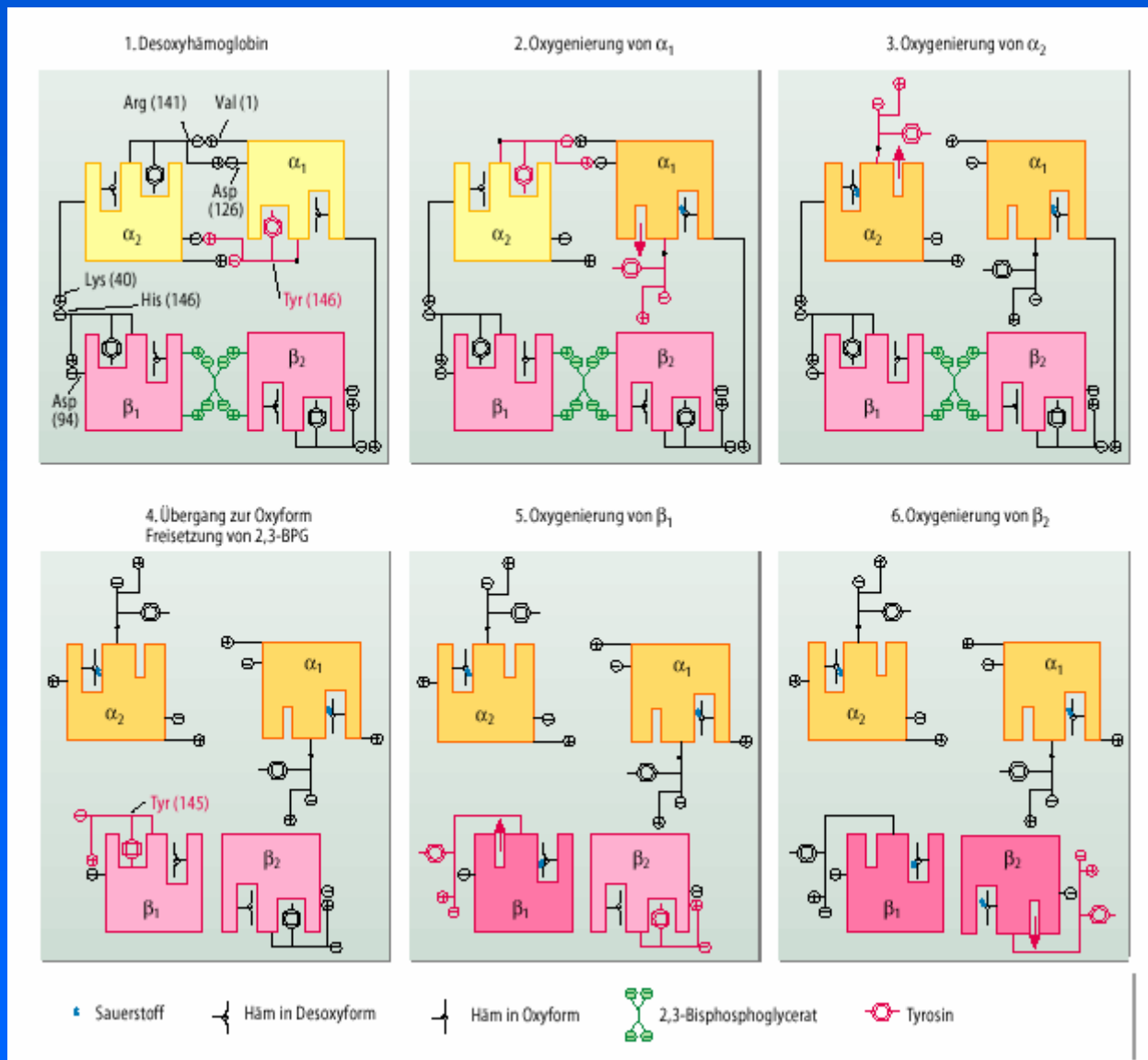




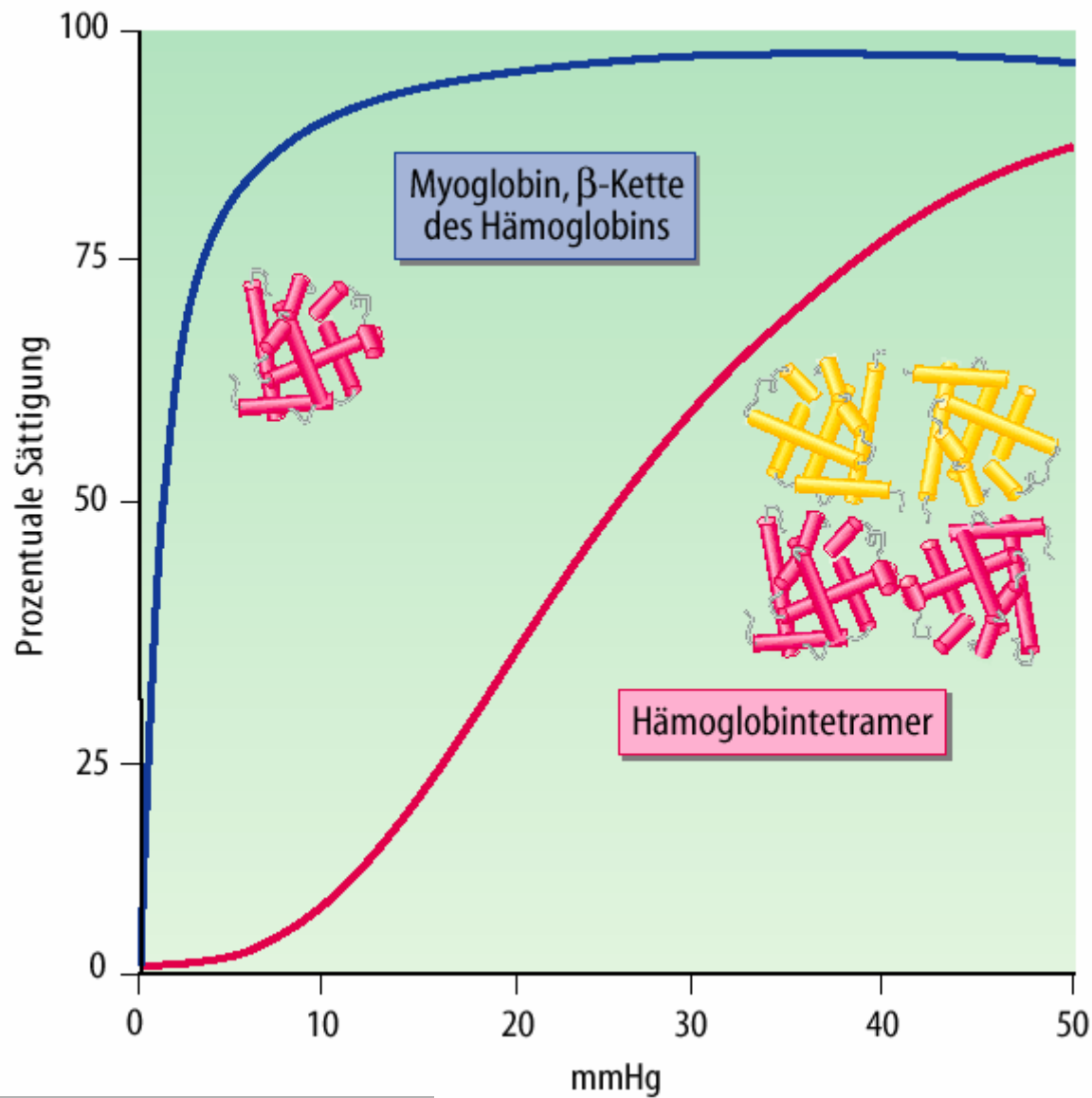
Mechanismus der O₂-Bindung





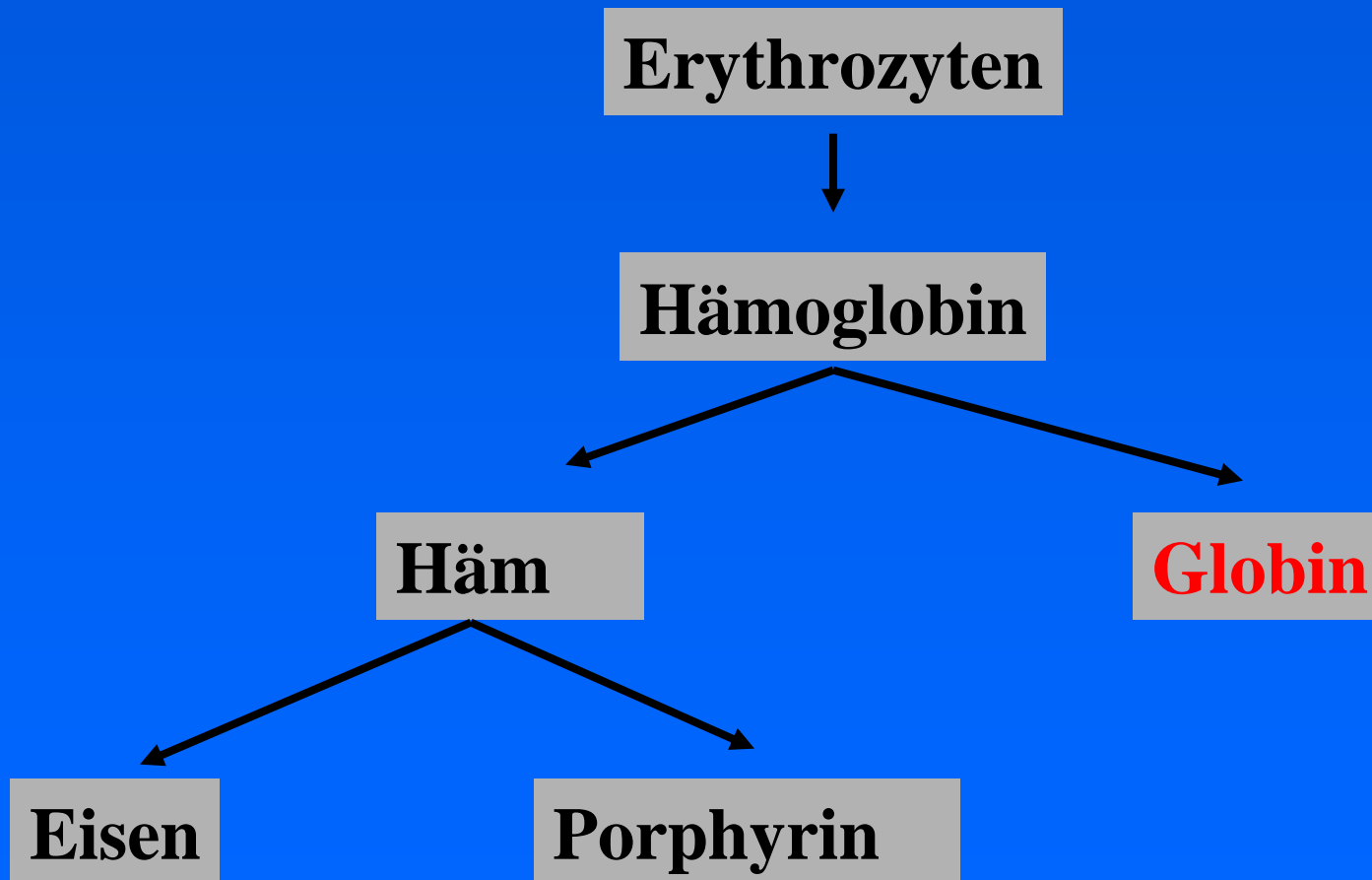


BPG = allosterischer Effektor → siehe Glycolyse im Erythrocyten

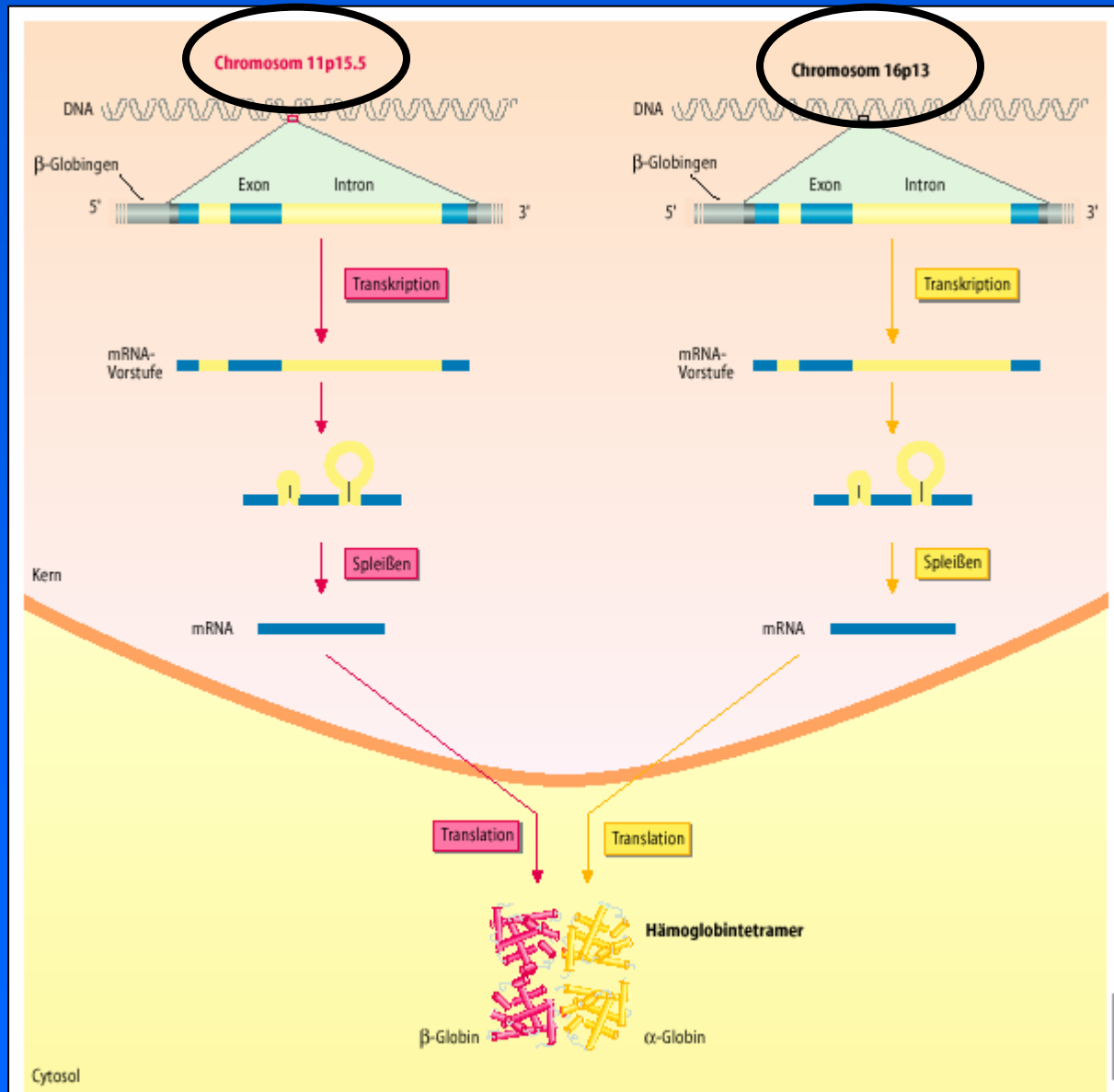


Vergleich mit Enzymkinetik
positiver kooperativer Effekt

Sauerstofftransport

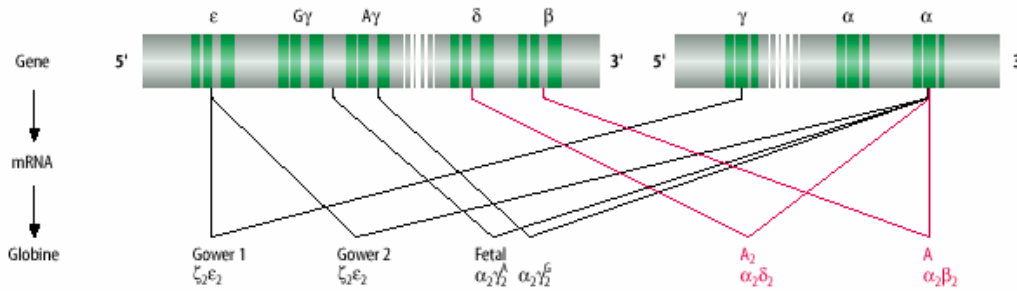


Biosynthese der α - und β -Ketten des Hämoglobins

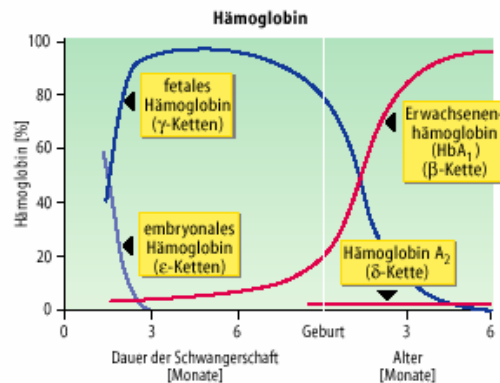


Die Zusammensetzung des Tetrameren ändert sich beim Übergang vom Embryo-Fötus-Kind

Genstruktur der β -Globine Chromosom 11

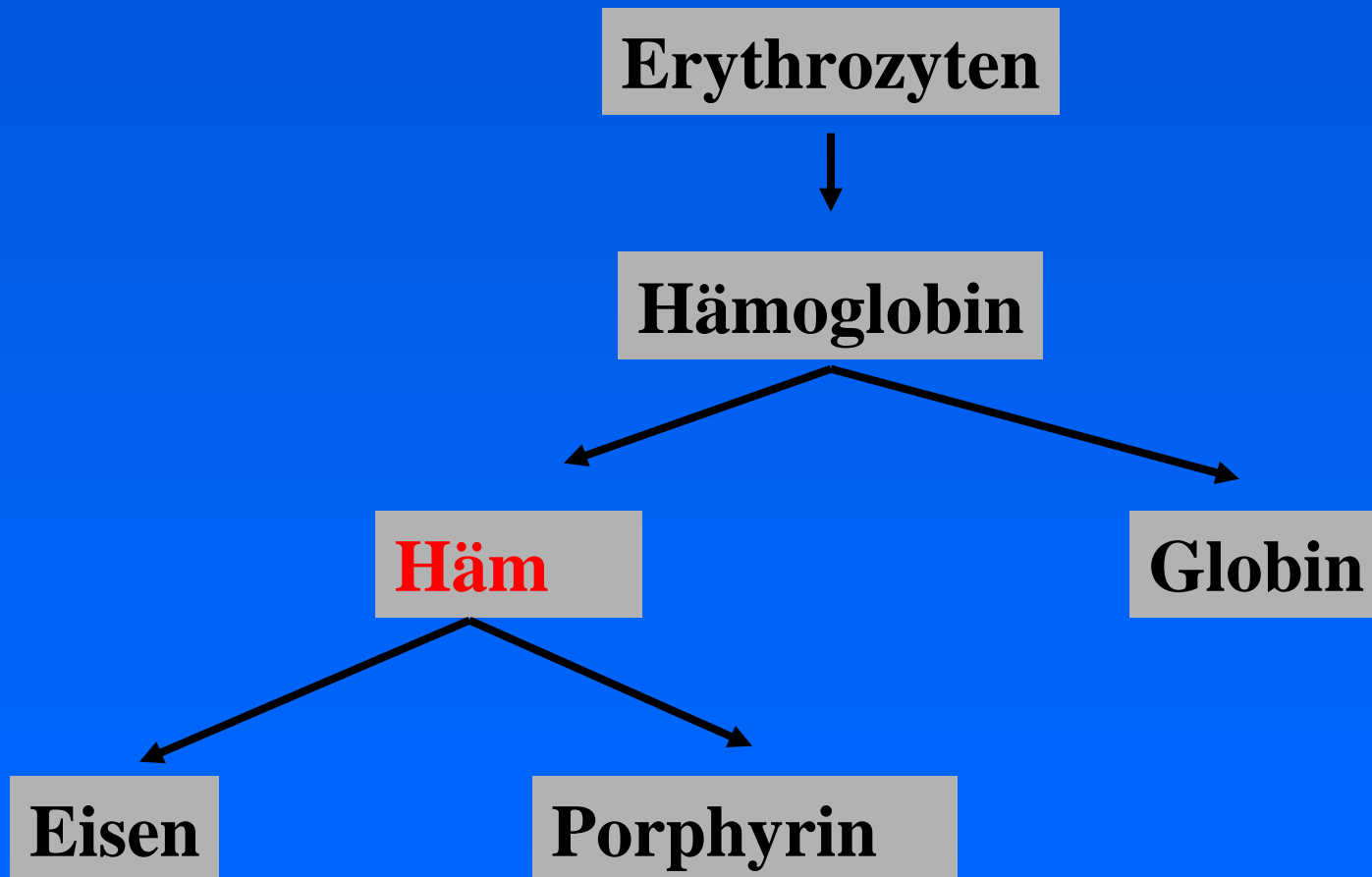


1. jedes Gen besteht aus 3 exons
2. HbE: $\epsilon + \zeta + 2\alpha$
3. HbF: $2\gamma + 2\alpha$
4. HbA: $2\beta + 2\alpha$



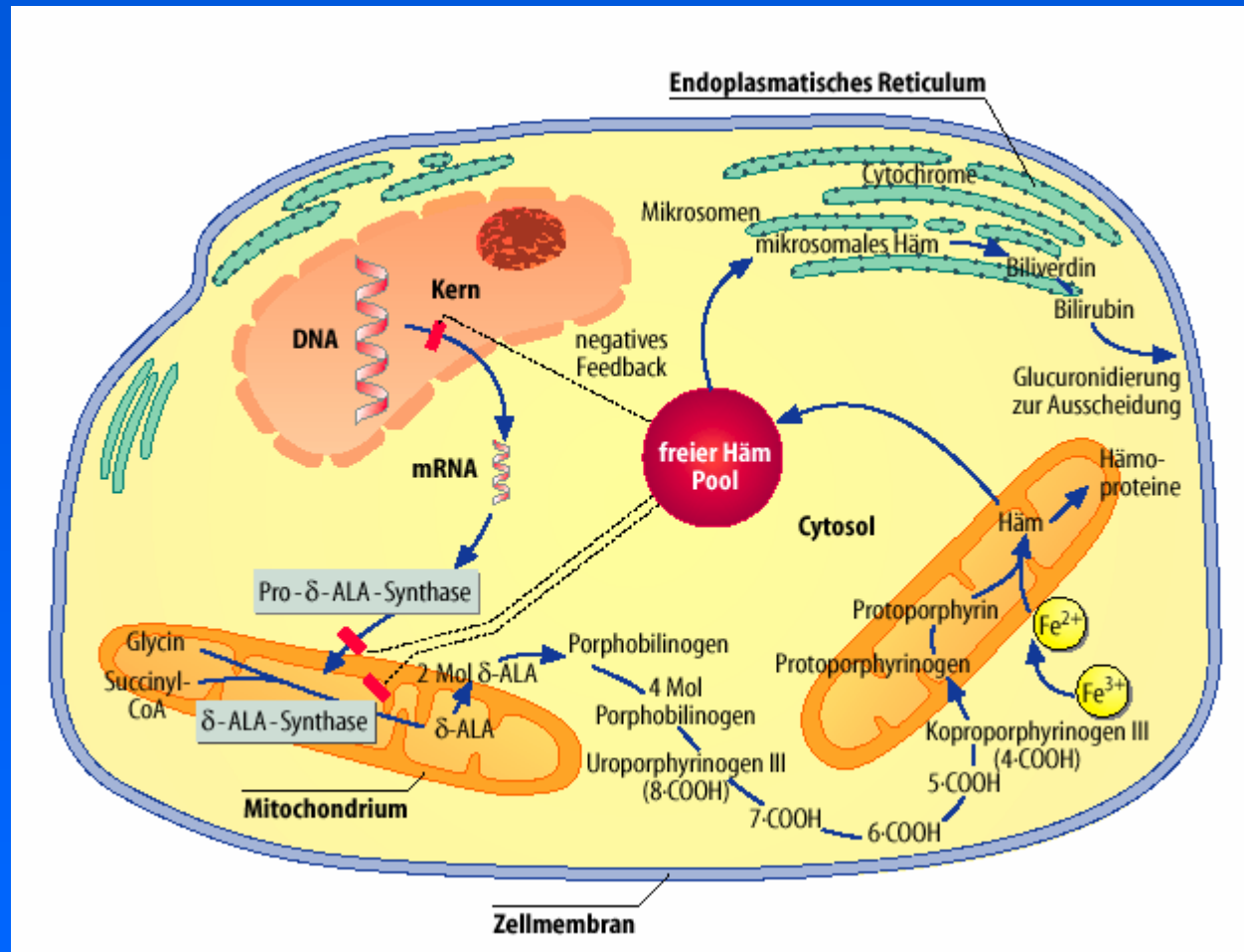
α -Globine auf Chromosom 16

Sauerstofftransport



Hämbiosynthese

Porphyrinbiosynthese

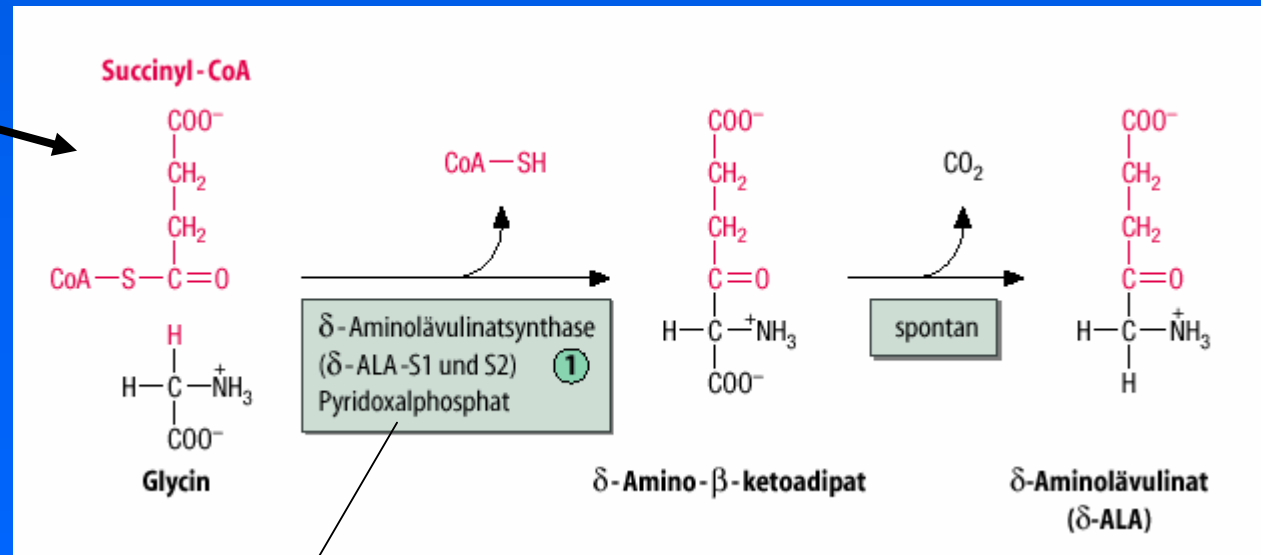


85 % der Hämbiosynthese findet im Knochenmark statt

Porphyrinbiosynthese

Protoporphyrin = Vorstufe
entsteht aus Kondensation von Glycin + Succinyl-CoA

Citratcyclus

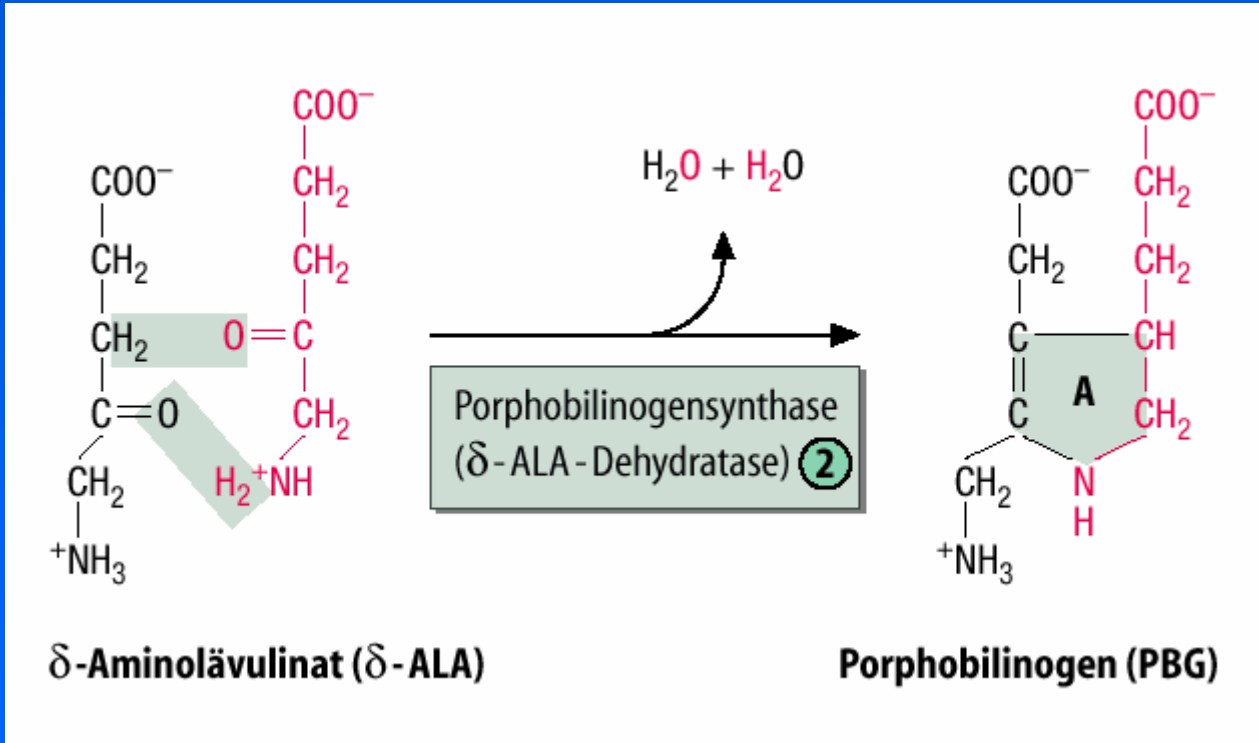


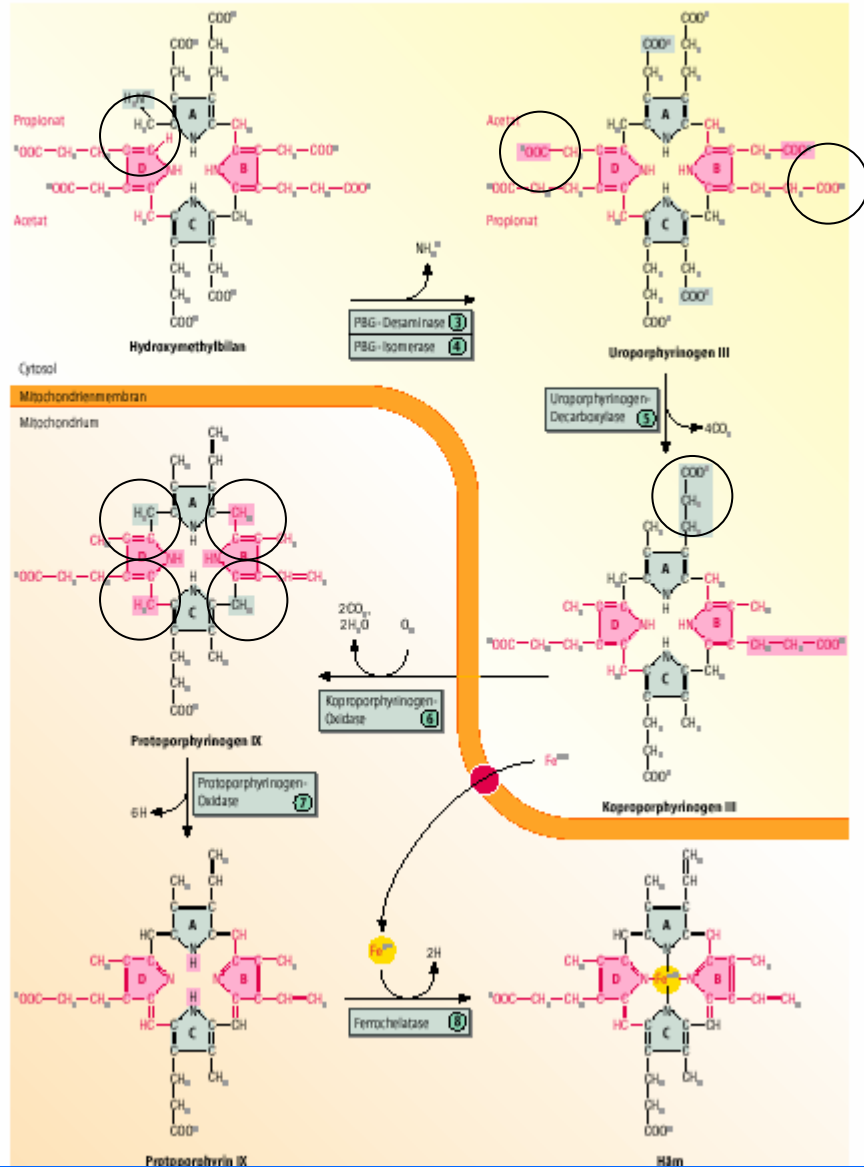
Mitochondrien

Vitamin B6

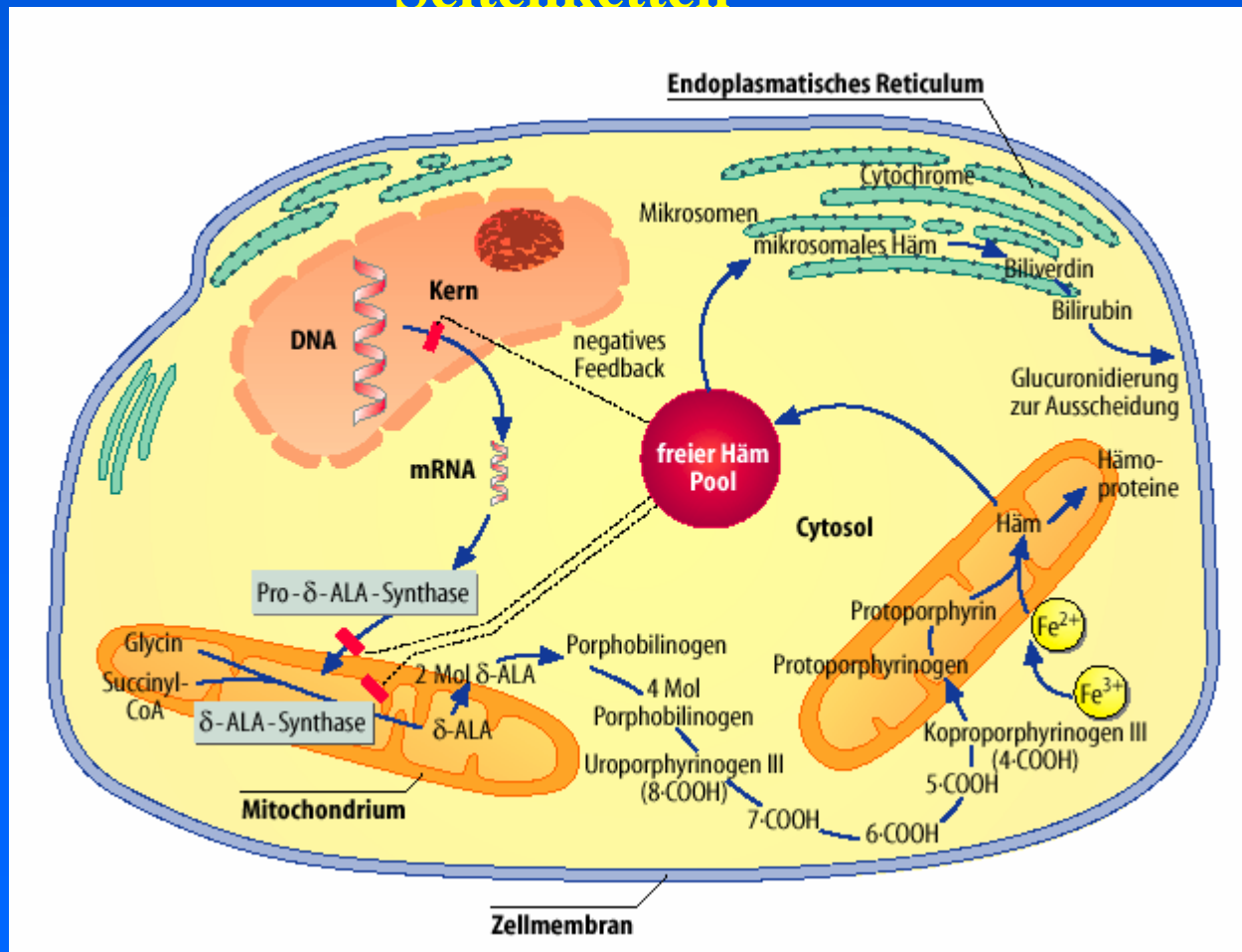
Mangel : Verringerung der Hämbiosynthese

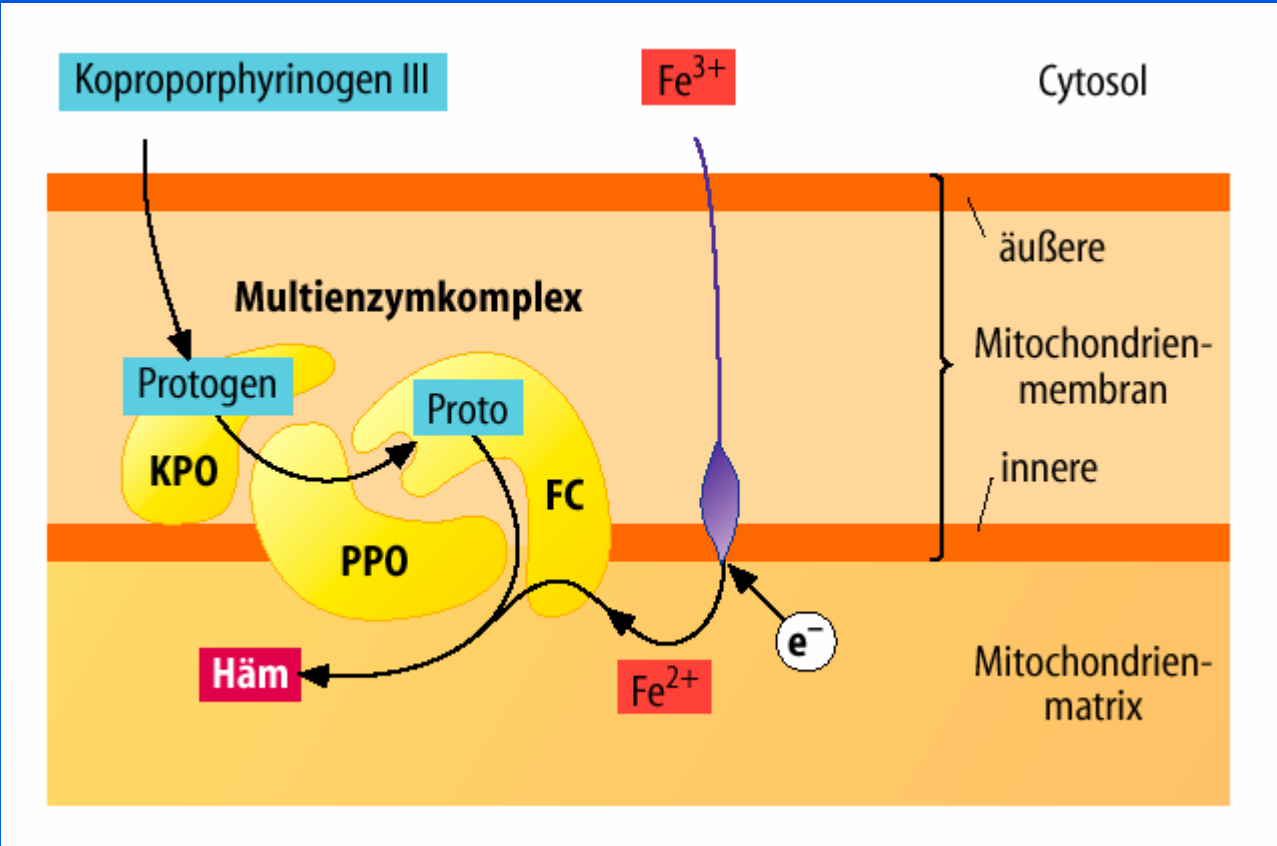
Porphyrinbiosynthese

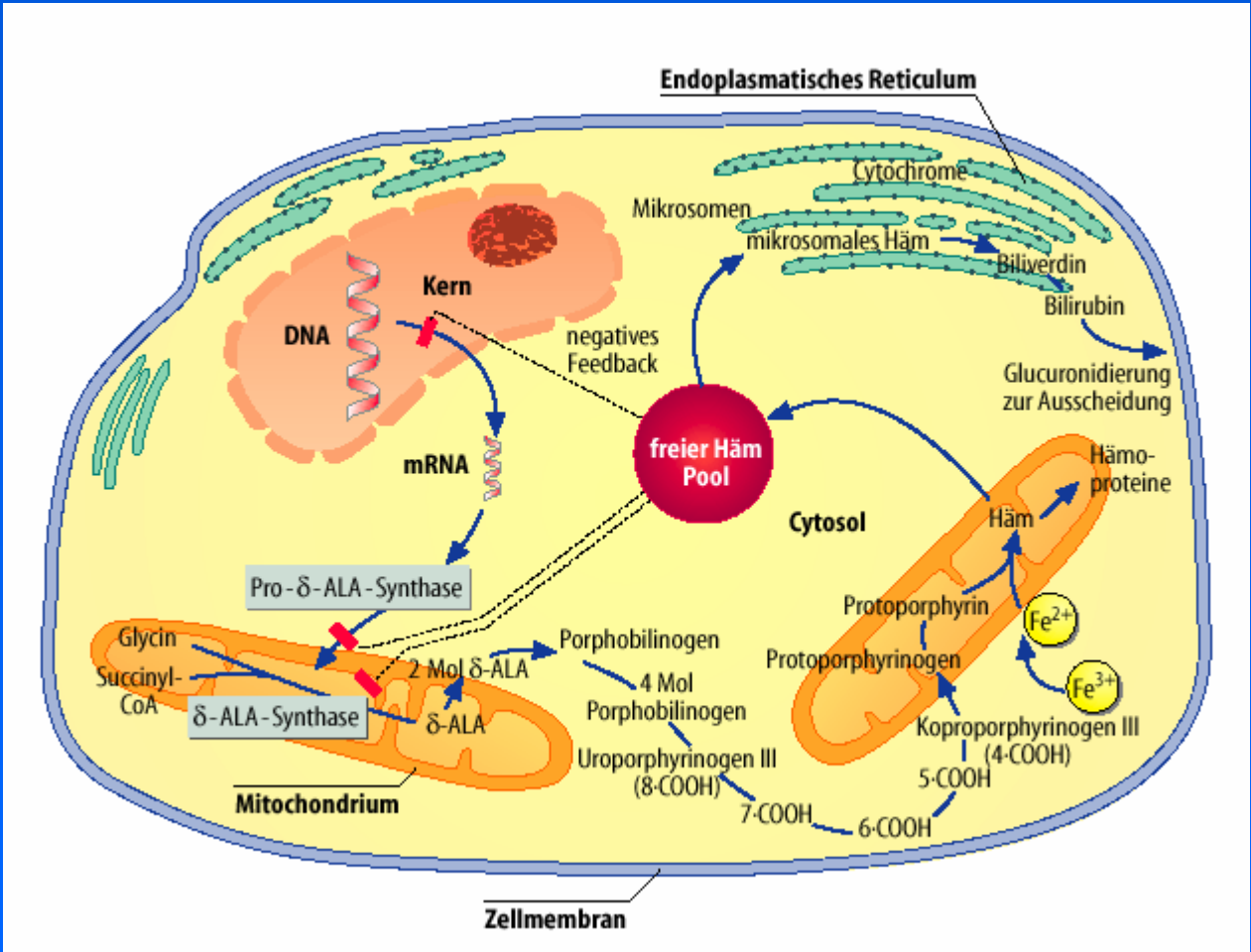




Hämbiosynthese: Kondensation von 4 Porphobilinogen Schrittweise Decarboxylierung und Dehydrierung der Seitenketten



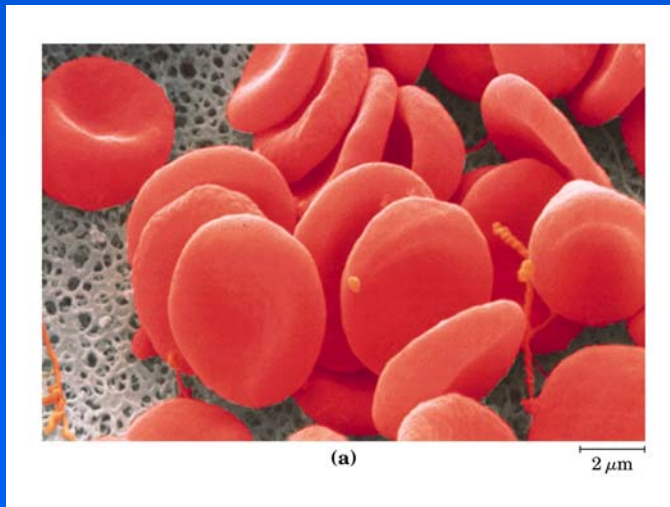




Eisenstoffwechsel

1. Übersicht
2. Eisenaufnahme
3. Regulation der Eisenaufnahme
4. Eisen-Transport und Speicherung
5. Verwertung

1. Übersicht



1. Übersicht

Die Eisenaufnahme mit der Nahrung ist essentiell

aber

es existiert kein Mechanismus zuviel aufgenommenes Eisen wieder abzugeben

→ Eisen kann im Körper akkumulieren

1. Übersicht

Eine 70 kg schwere Person enthält ca. 3.7 Gramm Eisen

ungefähr 70 % Hämoglobin
ungefähr 30 % Ferritin

der Rest Myoglobin, Cytochromen, anderen
Hämoproteinen, Eisen-Schwefel-Proteinen
z.B. Atmungskette

1. Übersicht

Eisen ist ein sehr reaktives Ion $\text{Fe}^{2+} \leftrightarrow \text{Fe}^{3+}$

insbesondere an Redox-Reaktionen beteiligt

d.h. „Freie“ Eisenionen können an Proteine binden
z.B. Cys-Reste, Strukturänderungen ??

d.h. „Freie“ Eisenionen können an ungewünschten Redox-
reaktionen teilnehmen (katalysieren oder initiieren)
z.B. Peroxidation von ungesättigten Fettsäuren (Lipide)
in Membranen

1. Übersicht

Daher:

**Eisen kommt immer nur in gebundener Form vor
(an Proteine)**

**Da es nur in gebundener Form vorkommt,
kann es auch nicht ausgeschieden werden.**

1. Übersicht

Eisen geht dem Körper nur verloren durch

1 Blutungen

2 Zerstörung, Abstossen von Zellen

3 Transfer zum wachsenden Fötus

Darmepithel :	~500 µg	}	total 1 mg
Hautzellen :	~200-300 µg		
Urin	~100 µg		
Galle, Schweiß:	~100 µg		

1. Übersicht

Die Abgabe ist nicht reguliert

Die Aufnahme ist reguliert über die Absorbtion



2. Eisenaufnahme

Die Eisenaufnahme ist abhängig von der Form in der das Eisen angeboten wird.

Form:

1. Oxidationsstufe Fe, Fe²⁺, Fe³⁺
2. In welcher Verbindung es vorliegt

Mit der Nahrung wird es hauptsächlich in 2 Formen aufgenommen:

- 1) als Häm-Eisen im Fleisch
- 2) komplexiert an andere organische Bestandteile der Nahrung

2. Eisenaufnahme

Einige Nahrungsmittel enthalten zwar viel Eisen
aber
sie enthalten z.B. auch Oxalat

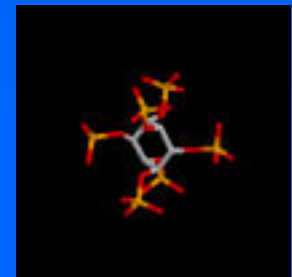
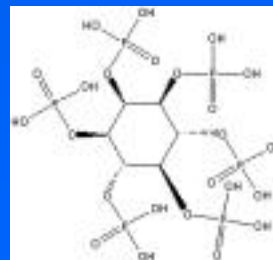
→ wird nicht aufgenommen



2. Eisenaufnahme

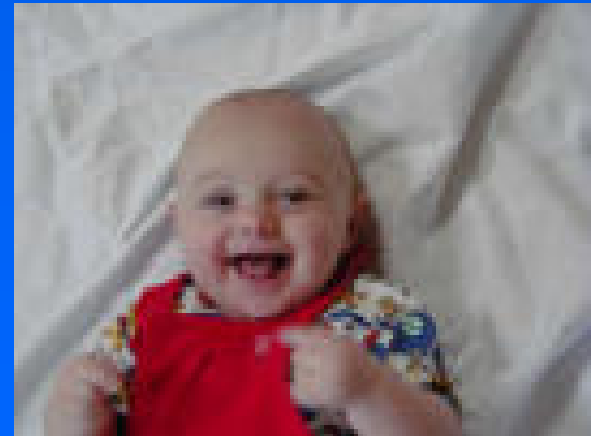
Einige Nahrungsmittel enthalten zwar viel Eisen
aber
sie enthalten z.B. auch Phytate

→ Eisen wird nicht aufgenommen



2. Eisenaufnahme

Entscheidend ist die Form in der Eisen angeboten wird:
nicht die Menge



2. Eisenaufnahme

Eisen-Ionen unterliegen zwei wichtigen Änderungen der Oxidationszahl während der Verdauung bzw. Absorption



Redoxpotential bestimmt welcher Oxidationszustand stabiler ist
aber:

Redoxpotential ist abhängig von

1. pH Wert
2. Liganden

2. Eisenaufnahme

Was ist „freies“ Eisen ??



pH < 7 Redoxpotential: 0.46 V

pH > 7 Redoxpotential: -0.56 V

→ bei pH < 7 Fe²⁺ stabiler

→ bei pH > 7 Fe³⁺ stabiler



z.B. X = S in Proteinen (Cysteinen)

N in Proteinen (Histidin)

2. Eisenaufnahme

Eisen-Ionen unterliegen zwei wichtigen Änderungen der Oxidationszahl während der Verdauung bzw. Absorption

1. Wechsel: Magen $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$

Wird begünstigt durch niedrigen pH

aber auch andere Substanzen, z.B. Ascorbinsäure

Diese Reduktion ist wichtig da Fe^{2+} Komplexe weniger stabil sind als Fe^{3+} Komplexe

d.h.



X kann einfacher ausgetauscht werden

2. Eisenaufnahme

Eisen-Ionen unterliegen zwei wichtigen Änderungen der Oxidationszahl während der Verdauung bzw. Absorption

2. Wechsel: Dünndarm

A) „freies Eisen“ wird oxidiert $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$

Wird begünstigt durch hohen pH-Wert

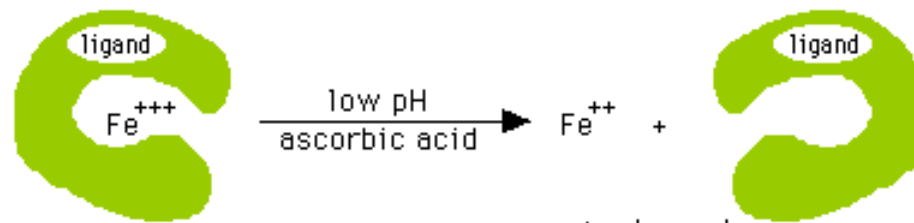
Dieses kann durch die Mucosa-Zellen aufgenommen werden

B) Häm (Fe^{2+}) kann direkt durch die Mucosa-Zellen aufgenommen werden

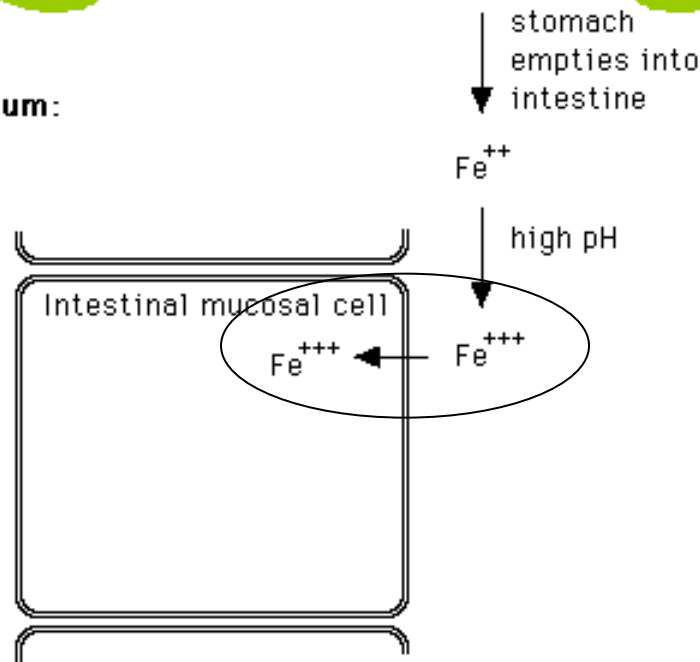
2. Eisenaufnahme

Iron Absorption -- Events in Stomach and Duodenum

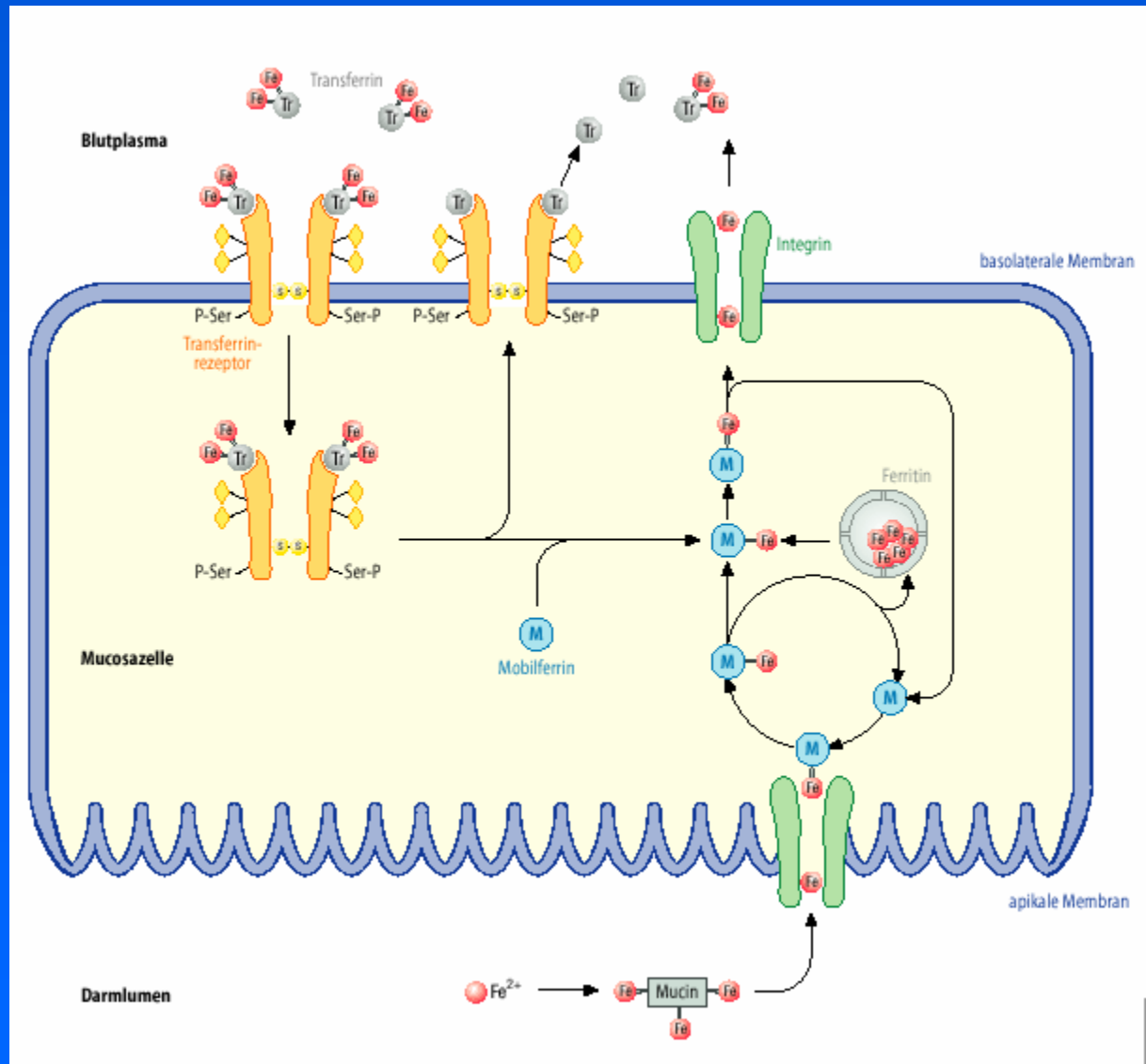
In the stomach:



In the duodenum:



2. Eisenaufnahme



3. Regulation der Eisenaufnahme

Die Regulation der Fe-Aufnahme findet an der basolateralen Seite der Darm-Mucosa-Zellen statt.

Diese Zellen können ein Eisen-bindendes Protein exprimieren
Apo ferritin

Dieses Protein hat eine Speicherfunktion:
es kann bis zu 3000 Fe-Ionen binden

3. Regulation der Eisenaufnahme

Besteht im Serum Eisenmangel wird die Produktion von Apoferritin in den Mucosazellen gesenkt

- Mehr Eisen kann direkt aus dem Darm, durch die Mucosa-Zellen
- ins Serum gelangen

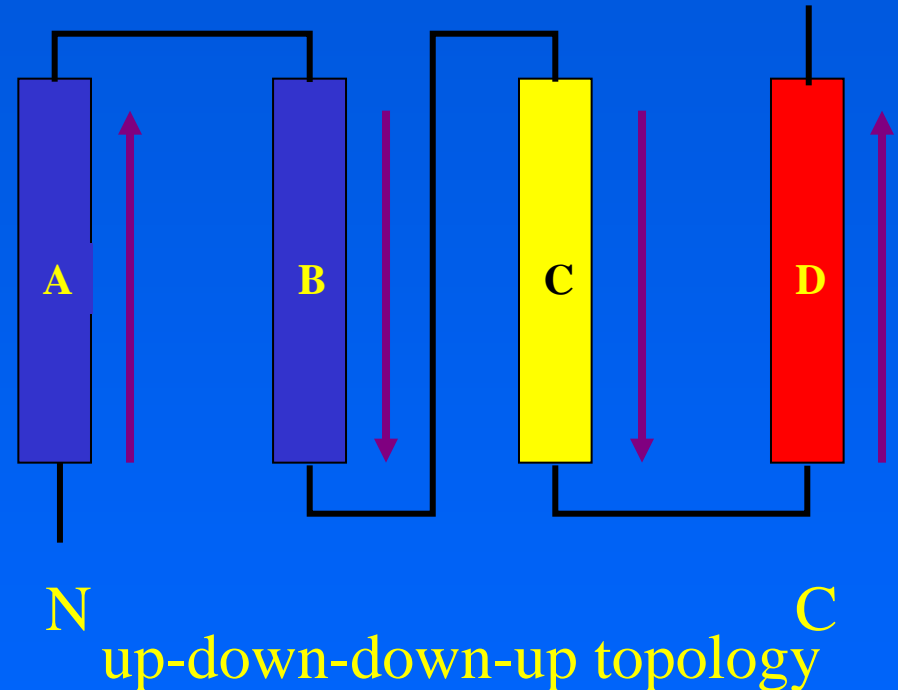
Besteht im Serum kein Eisenmangel wird die Produktion von Apoferritin in den Mucosazellen gesteigert

- Weniger Eisen kann aus dem Darm, durch die Mucosa-Zellen
- ins Serum gelangen, da es vom Apoferritin abgefangen wird

3. Regulation der Eisenaufnahme



4-Helix-Bündel

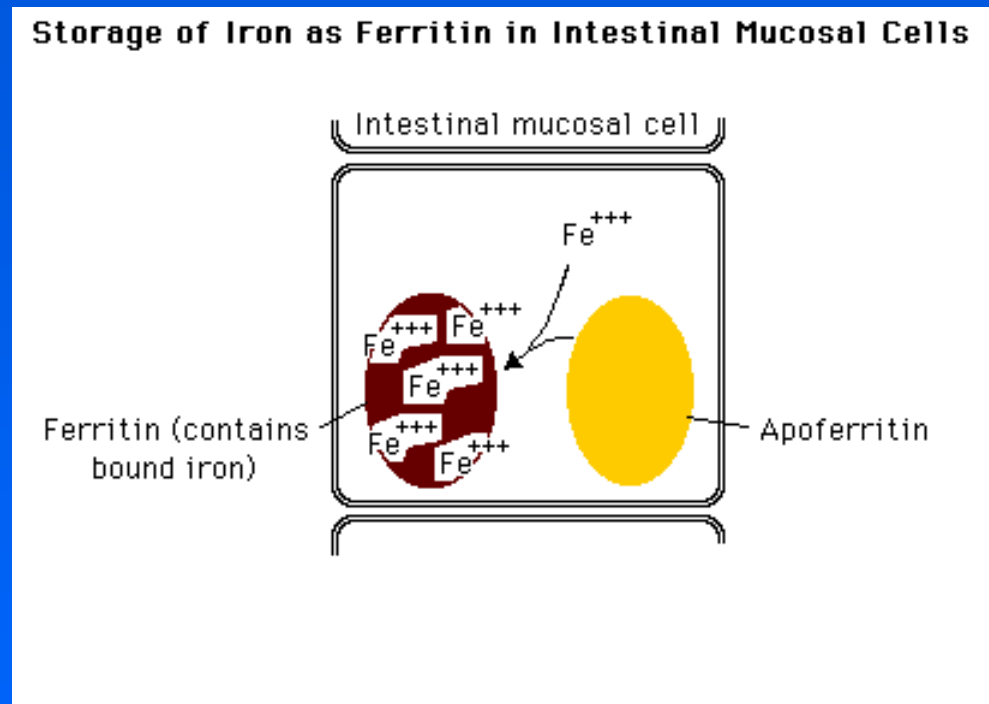


Apoferritin: keine Fe-Ionen gebunden

Ferritin: kann 2 Fe-Ionen pro Untereinheit binden

Ferritin lagert sich zusammen und kann so bis zu 4000 Fe Ionen binden

3. Regulation der Eisenaufnahme



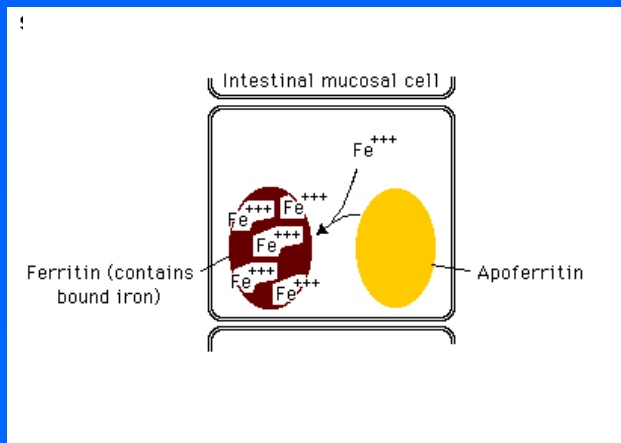
Das Ferritin dient als Sperre, wenn kein Apoferritin vorhanden ist, wird Fe^{3+} in Fe^{2+} umgewandelt und kann dann ungehindert durch die basolaterale Membran ins Serum gelangen

3. Regulation der Eisenaufnahme

Wenn der Organismus kein Eisen benötigt
dienen die Mucosa-Zellen als Speicher

allerdings

nur solange die Zelle intakt bleiben
beim ‚turn over‘ der Zellen wird das Eisen wieder
in den Darm entlassen und ist dann für den Organismus
verloren



4. Eisen-Transport und Speicherung

Fe^{3+} wird also in den Mucosazellen gespeichert
oder
in der Leber

Speicherform Fe^{3+} muss in Fe^{2+} überführt werden um die Plasmamembran zu passieren und ins Serum zu gelangen

Im Serum wird Fe^{2+} wieder in Fe^{3+} oxidiert

4. Eisen-Transport und Speicherung

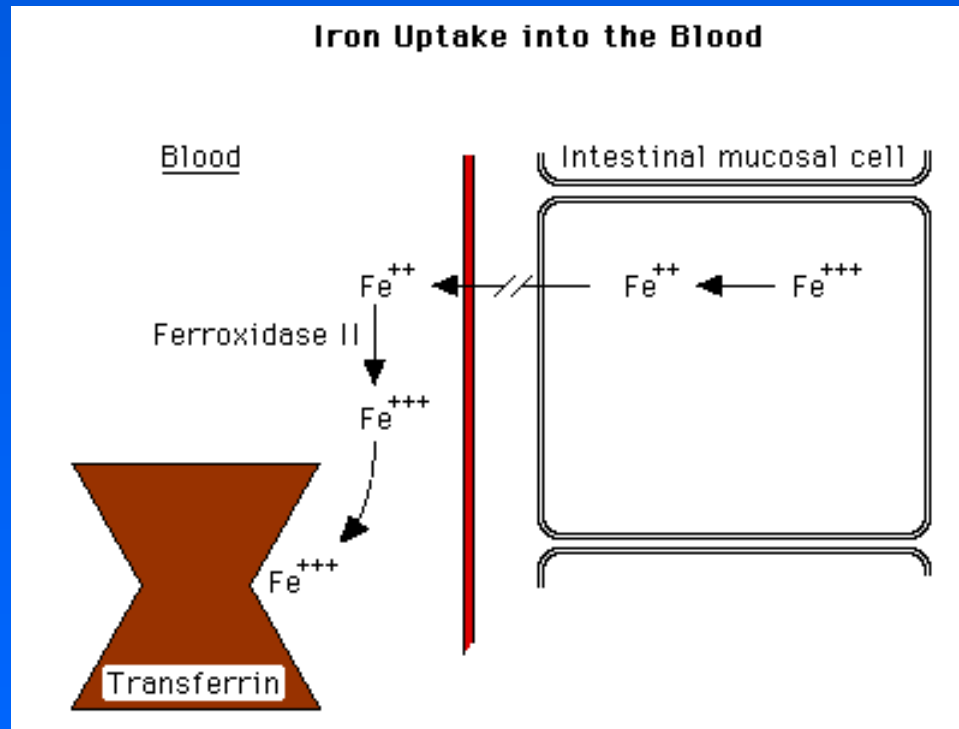
$\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ Oxidation im Serum wird katalysiert durch

Ferroxidase I bzw. Ferroxidase II

Ferroxidase I = Ceruloplasmin

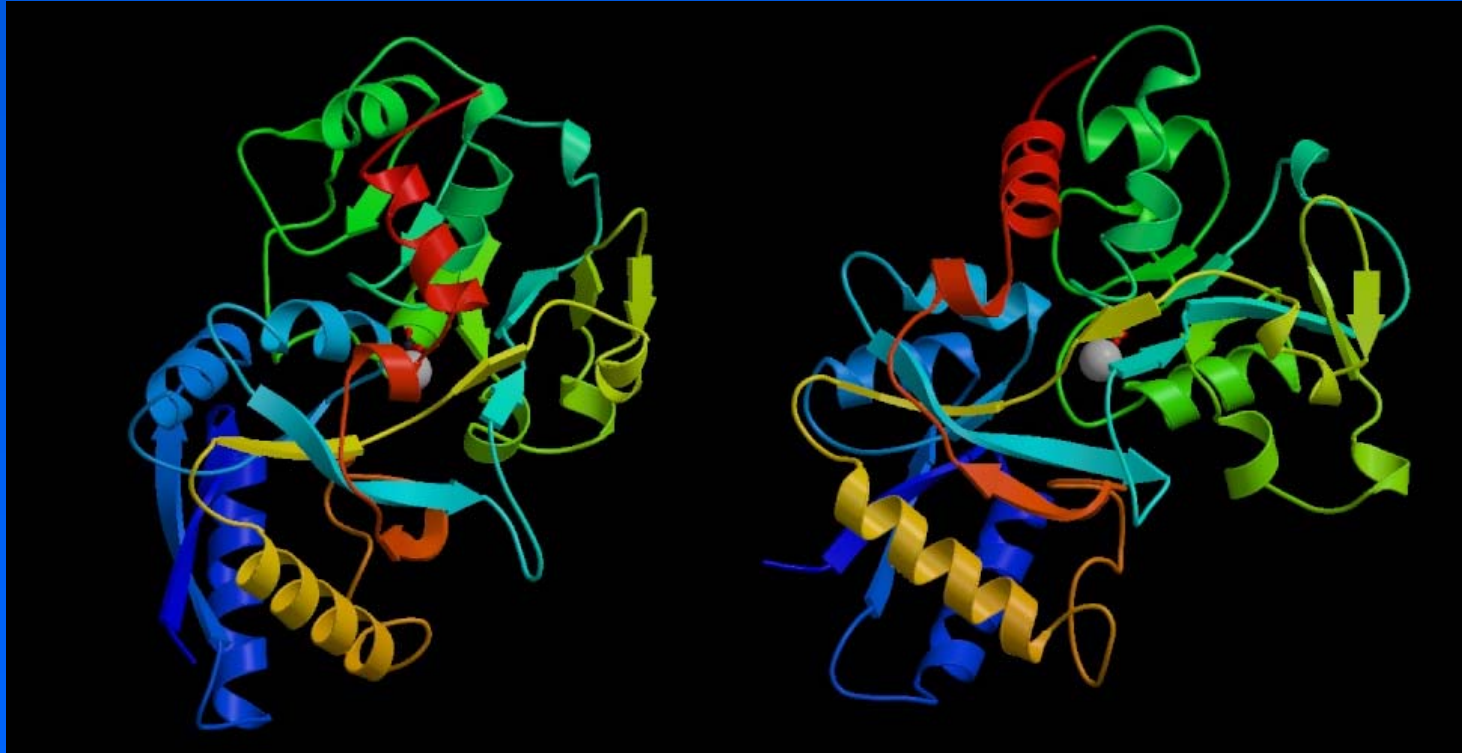
Fe^{3+} wird dann vom Transferrin aufgenommen
und an dieses Protein gebunden
transportiert

4. Eisen-Transport und Speicherung



4. Eisen-Transport und Speicherung

Transferrin besteht aus 2 Domänen und kann 2 Fe^{3+} Ionen binden



N-terminale Domäne

C-terminale Domäne

4. Eisen-Transport und Speicherung

Transferrin besteht aus 2 Domänen und kann 2 Fe^{3+} Ionen binden

Im Normalzustand

- ~ 1/9 der Transferrin Moleküle haben 2 Fe-Ionen gebunden
- ~ 4/9 der Transferrin Moleküle haben 1 Fe-Ion gebunden
- ~ 4/9 der Transferrin Moleküle haben kein Fe-Ion gebunden

d.h. von 18 Bindungsstellen sind lediglich 6 besetzt

→ Transferrin ist lediglich zu ca. 30 % gesättigt

4. Eisen-Transport und Speicherung

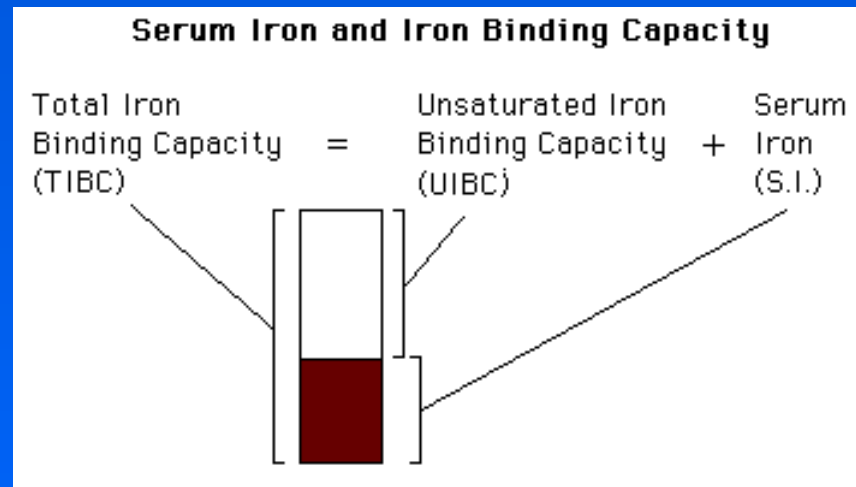
Ein Einstrom von Fe-Ionen kann mit Hilfe dieser Bindungskapazität gepuffert werden.

Eisenbindungskapazität des Serums setzt sich somit aus 3 Komponenten zusammen

1. Serum-Konzentration: Konzentration der vorhandenen Fe-Ionen
1.0 mg / L Blut
2. Totale Eisenbindungskapazität : Maximale Menge an Fe-Ionen die gebunden werden kann
3.0 mg / L Blut
3. Nicht gesättigte Eisenbindungskapazität : Differenz 2-1
2.0 mg / L Blut

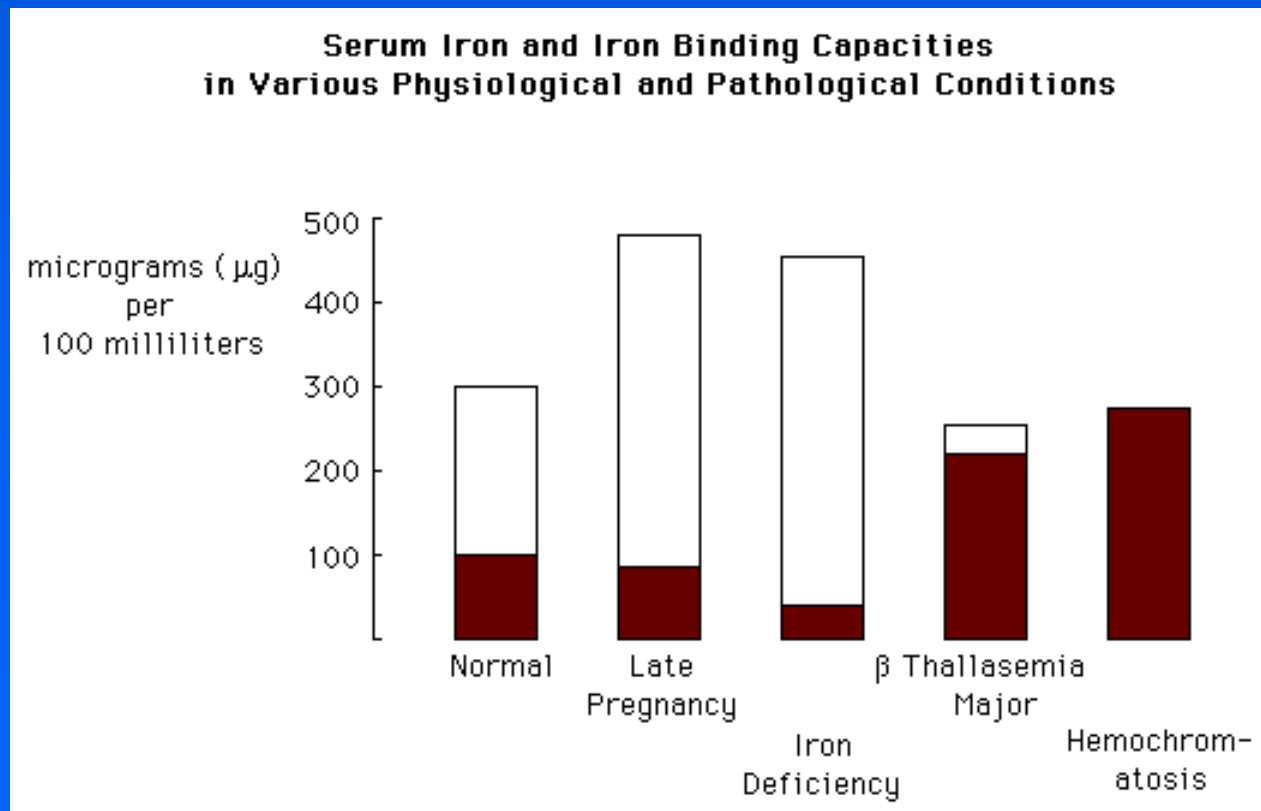
4. Eisen-Transport und Speicherung

Eisenbindungskapazität des Serums setzt sich aus 3 Komponenten zusammen



4. Eisen-Transport und Speicherung

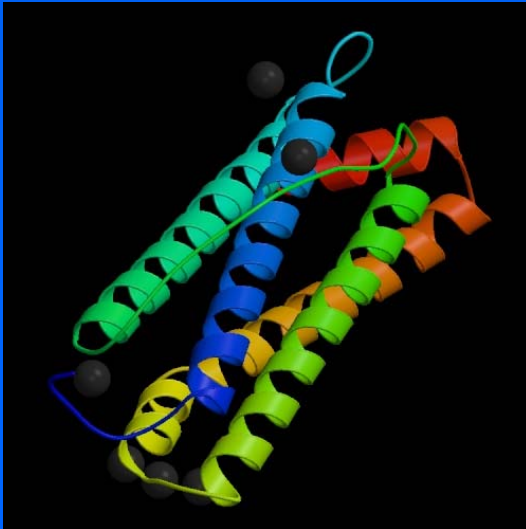
Serum Eisen und Eisenbindungskapazität unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen



4. Eisen-Transport und Speicherung

Eisen wird in der Leber gespeichert als Fe^{3+}
gebunden an Ferritin

d.h. Es gibt in der Leber ebenfalls eine bestimmte
Speicherkapazität (~1000 mg)



Was passiert wenn diese Kapazität erschöpft ist ?

Das überschüssige Eisen bildet einen Komplex mit PO_4^{3-}
und OH^-

→ **Hemosiderin**

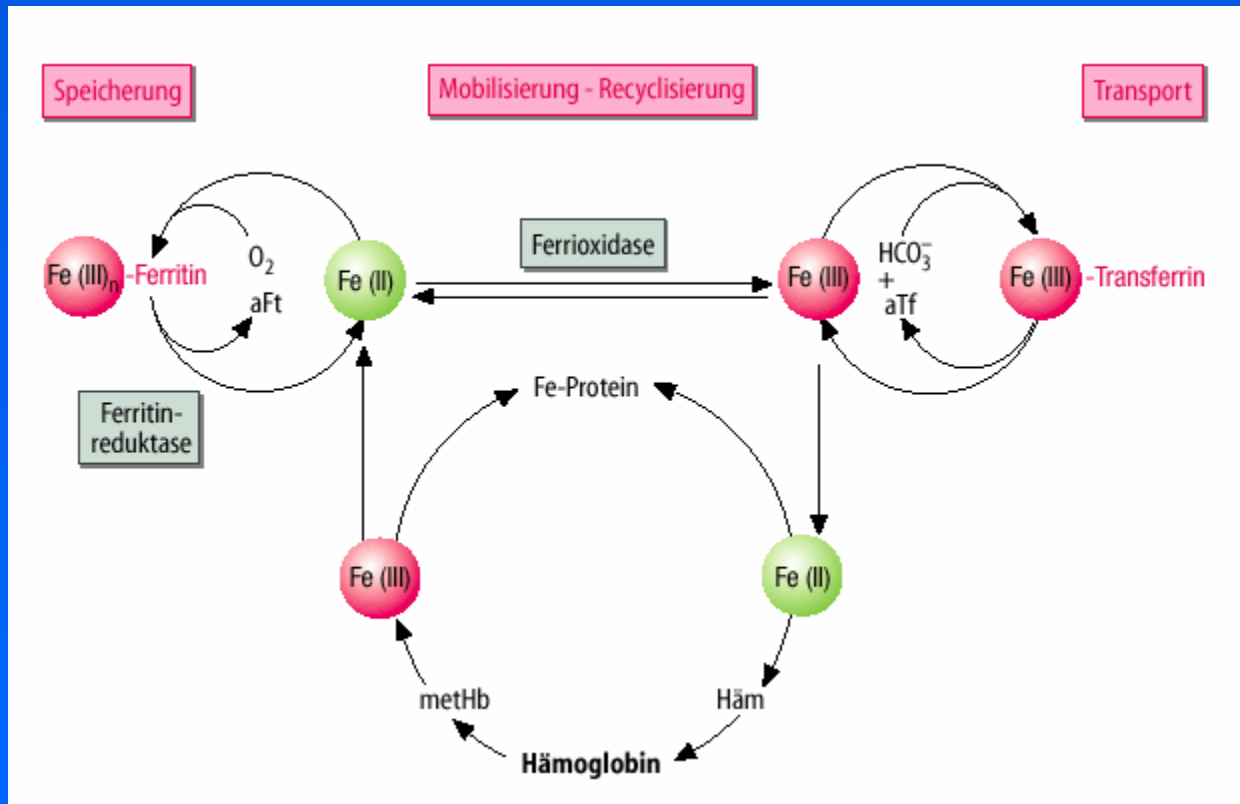
**Wird die Speicherkapazität über einen längeren Zeitraum
überschritten**

→ **Ablagerungen von Hemosiderin in Leber und Herz**

→ **Organschädigungen**

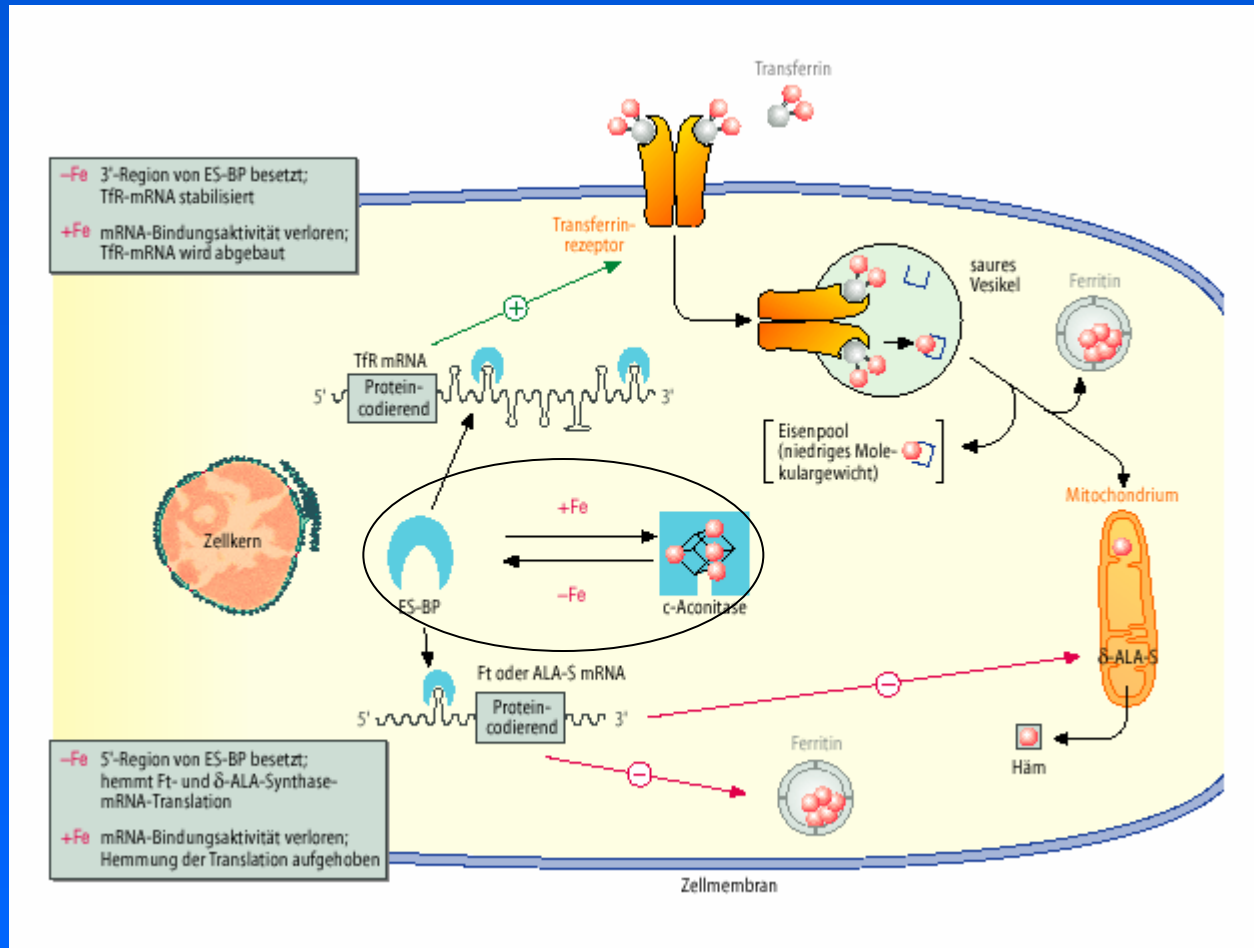
5. Verwertung

Einbau des Fe in die Proteine



z.B. Hämoglobin: Proerythroblasten im Knochenmark

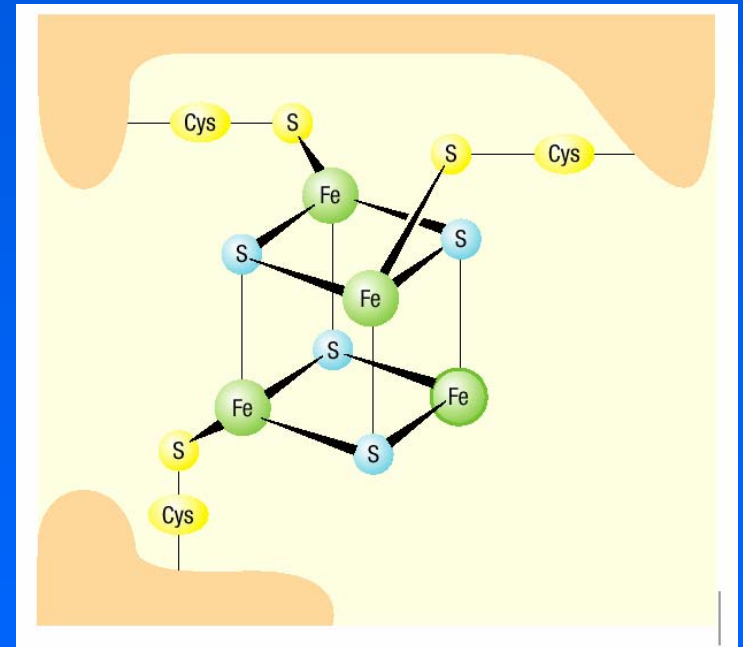
5. Verwertung



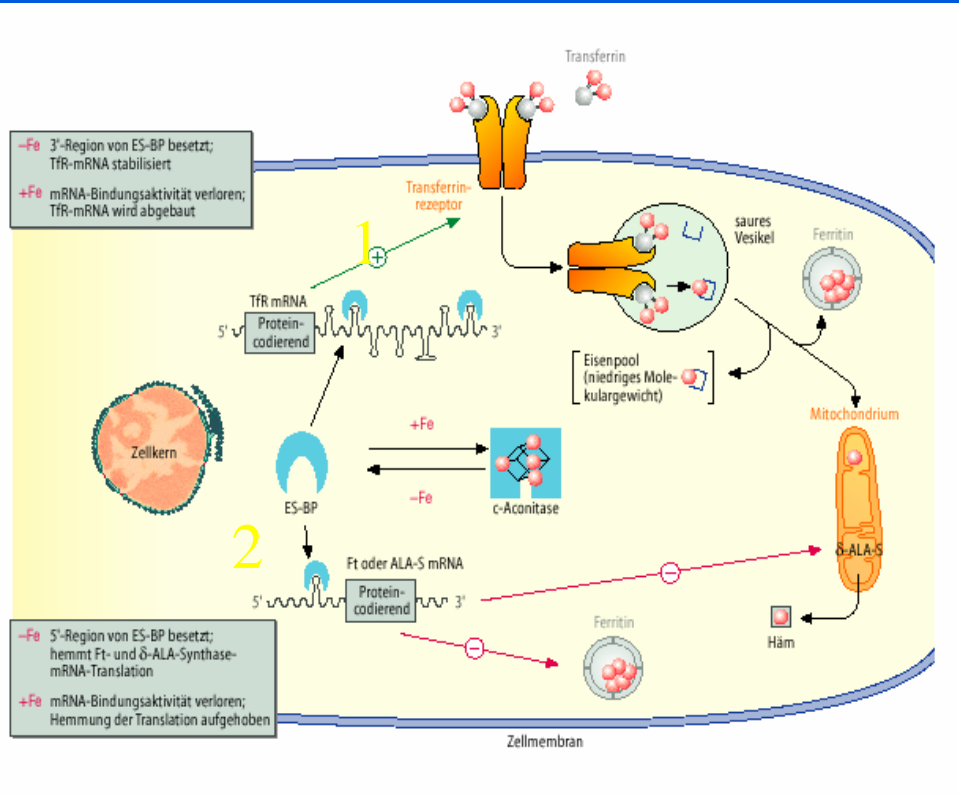
5. Verwertung

ES-BP = Eisen sensorisches Protein

ES-BP = cytosolische-Aconitase



5. Verwertung



1. ES-BP bindet an Transferrinrezeptor-mRNA
→ stabilisiert diese mRNA
→ verstärkte Translation
→ erhöhte Eisenaufnahme

2. ES-BP bindet an Ferritin mRNA und δ -ALA-Synthase mRNA
→ blockiert die Translation
→ Senkung des „Fe-Verbrauchs“

Tägliche Umsatz an Eisen

