

Merksätze Kapitel 31

Enzymatische Schutzmechanismen

31.1 Blutgerinnung und Fibrinolyse

Drei Mechanismen tragen zur Stillung einer Blutung bei: Arteriolenkonstriktion, Thrombocytenaggregation (ausgelöst durch Kontakt mit extravasalen Proteinen wie Kollagen, Fibronectin und Laminin) und Blutgerinnung (ausgelöst durch den Gewebefaktor *TF* und ausgeführt durch Plasmaproteine). Eine Ca^{2+} -abhängige proteolytische Kaskade sorgt für die rasche Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin, das Fibrinogen zu Fibrin umwandelt. Die Assoziation von Fibrin zu einem Fasergerüst und dessen Quervernetzung durch Isopeptidbindungen schließt den Gerinnungsvorgang ab. Die proteolytischen Aktivierungsvorgänge erfolgen in ortsfesten Proteinkomplexen, wodurch die Gerinnungsvorgänge auf den Bereich der Gefäßverletzung begrenzt werden.

Eine Reihe von Antikoagulationsmechanismen hält die Blutgerinnung in Schach. Die Fibrinolyse, ausgelöst durch den Plasminogenaktivator tPA und ausgeführt durch Plasmin, sorgt für Rekanalisierung der Gefäße durch proteolytische Verdauung des unlöslichen Fibringerüsts der Thromben.

31.2 Biotransformationen (Entgiftungsreaktionen)

In Phase 1 der Biotransformation werden reaktive Gruppen in die Substrate eingeführt (Hydroxylierung durch Cyt P450), welche in Phase 2 die Konjugation mit polaren, geladenen Molekülen (Glucuronat) ermöglichen. Peroxisomen bauen Verbindungen ab, für welche die Standardabbauwege nicht zugänglich sind: langkettige Fettsäuren ($>\text{C}_{18}$), D-Aminosäuren, Polyamine, Phenole.

31.3 Schutz gegen reaktive Sauerstoffderivate (Reactive oxygen species ROS)

Bei unvollständiger Reduktion von O_2 in Oxidationsreaktionen mit O_2 als Elektronenakzeptor (Atmungskette, Cyt P450, Oxidase-Reaktionen, Bildung von Met-Hämoglobin) oder durch ionisierende Strahlung entstehen ROS (Beispiel: $\text{O}_2 + \text{e}^- \rightarrow \text{O}_2^-$ Superoxidradikal; für weitere ROS, s. Tabelle). Die ROS schädigen alle Zellbestandteile (DNA, Proteine, Membranlipide). Verschiedene enzymatische Reaktionen (Superoxiddismutase, Katalase, GSH-Peroxidase) sowie Antioxidanzien und Radikalfänger (Ascorbat, α -Tocopherol, GSH, Bilirubin, Harnsäure, Carotinoide, Thioredoxin) schützen die Zellen vor den ROS.

Mit Zellkomponenten, welche trotz dieser Schutzmechanismen oxidativ beschädigt worden sind, verfährt die Zelle in verschiedener Weise: DNA wird wenn möglich repariert, während Proteine und Lipide abgebaut und durch neu synthetisierte Moleküle ersetzt werden; irreparable Schäden lösen die Apoptose oder Nekrose der Zelle aus.

Reduktionszustände von O_2	Entstehung (Beispiele)	Eliminierung
Superoxidradikal $\text{O}_2 + \text{e}^- \rightarrow \text{O}_2^-$	Oxidation von Hämoglobin, Xanthinoxidase-Reaktion; gehäuftes Auftreten in reperfundiertem Gewebe	Superoxiddismutase (SOD)
Wasserstoffperoxid $\text{O}_2 + 2\text{e}^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	Xanthinoxidase-Reaktion; gehäuftes Auftreten in reperfundiertem Gewebe SOD: $2 \text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$	Katalase, Peroxidase
Hydroxylradikal $\text{O}_2 + 3\text{e}^- + 3\text{H}^+ \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{H}_2\text{O}$	$\text{O}_2^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{O}_2$ Reaktion von Fe(II) oder Cu(I) mit H_2O_2 , besonders bei Eisen- oder Kupferüberladung der Gewebe: $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$ (Fenton-Reaktion)	Radikalfänger wie Vitamin C und E, Bilirubin, reduziertes Glutathion, Harnsäure etc.
Wasser $\text{O}_2 + 4\text{e}^- + 4\text{H}^+ \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O}$		