

# Blei hemmt lebensnotwendiges Enzym

Verdrängung von Zink / Störung der Häm-Synthese / Verbindungen zur Porphyrin

Bleivergiftungen gehören zu den ältesten Umweltkrankheiten. Vor allem bei den Römern, die Bleirohre für die Wasserversorgung nutzten und Bleisalze zum Süßen von Speisen verwendeten, waren solche Vergiftungen weit verbreitet. Sie äußern sich in Blutarmut, heftigen Darmkoliken, Verstopfung, Nervenschmerzen, Depressionen und anderen psychiatrischen Erkrankungen. Auch die Funktion verschiedener Organe wie Leber oder Niere war gestört. Manche Historiker vertreten die Ansicht, daß chronische Bleivergiftungen einer der Gründe für den Untergang des Römischen Reiches waren. Sie könnten die sinkende Geburtenrate und den Wahnsinn so mancher Patriziers verursacht haben.

Im 18. Jahrhundert fand der britische Arzt George Baker heraus, daß die Devonshire-Koliken, die mit starken Bauchschmerzen und häufig auch mit Wahnvorstellungen einhergingen, auf Bleisalze im lokalen Apfelwein zurückzuführen waren. Das Schwermetall stammte aus den Apfelpressen. Baker wurde für seine wissenschaftlichen Erkenntnisse geadelt und

zum Leibarzt von König Georg III. ernannt. Der König litt an abdominalen Schmerzen, Nervenschmerzen und Attacken von Wahnsinn. Doch in diesem Fall fand sein Leibarzt die Ursache nicht. Erst später gelangte man zu der Überzeugung, daß der König an einer seltenen erblichen Stoffwechselstörung, einer akuten intermittierenden Porphyrin, litt. Sie hat jedoch ironischerweise vieles mit einer Bleivergiftung gemein.

Bei der Porphyrin kommt es in verschiedenen Organen zur Anhäufung von Stoffwechselprodukten, die als Zwischenstufen bei der Synthese der eisenbindenden Komponente des roten Blutfarbstoffs, des Häms, dienen. Im Häm sind vier Ringstrukturen (Pyrole) zu einem großen, scheibenförmigen Molekül miteinander verbunden. Solche Tetrapyrole kommen auch in einer Reihe anderer Biomoleküle vor, etwa im Vitamin B12, Bestandteilen der für die Atmungskette wichtigen Cytochrome und im Chlorophyll. Damit aus diesen Vorstufen Häm entsteht, müssen bestimmte Biokatalysatoren eingreifen.

Bei der erblichen Porphyrin können verschiedene, an der Häm-Synthese beteiligte Enzyme ihre Funktion eingebüßt haben. Es sammeln sich dann unterschiedliche Stoffwechselprodukte im Urin und in bestimmten Geweben wie der Leber an. Bei den meisten erblichen Formen der Porphyrin liegt der Fehler in einem Gen, dessen Produkt erst auf einer späteren Stufe der Reaktionskette eingreift. Diese Formen der Porphyrin sind in der Regel weniger schwer, als wenn ein Enzym betroffen ist, das am Anfang des Syntheseweges benötigt wird.

Bereits vor gut dreißig Jahren war Wissenschaftlern die Ähnlichkeit der Krankheitszeichen bei der erblichen Porphyrin und Bleivergiftungen aufgefallen. Es lag daher nahe, daß in beiden Fällen die Häm-Synthese gestört sein könnte. Zunächst nahmen sie jedoch fälschlicherweise an, daß Blei das Beladen der Hämgruppe mit Eisen verhindere und dadurch beispielsweise den Sauerstofftransport störe.

Nachdem es vor kurzem gelang, die Aminolävulin-Dehydratase, das Alad-En-

zym, zu kristallisieren, sind die Zusammenhänge nun klarer geworden. Wie Martin Warren vom Institut für Ophthalmologie in London und Biochemiker von der Universität von Southampton in „Trends in Biochemistry“ (Bd. 23, S. 217) berichten, verdrängt Blei das für die Aktivität des Biokatalysators notwendige Zink aus dem Enzym.

Wichtige katalytisch aktive Stellen werden durch Blei so verzerrt, daß das Enzym nicht mehr wirken kann. Bei einer sehr seltenen Erbkrankheit, der Doss-Porphyrin, ist dasselbe Enzym betroffen, das auch durch Blei ganz besonders stark gestört wird. Die Kranken leiden nicht nur an Blutarmut. Es kommt auch zu schweren neurologischen Störungen. Dies könnte darauf beruhen, daß die Aminolävulinensäure mit dem Rezeptor für den Nervenbotstoff Gaba (Gamma-Aminobuttersäure) konkurriert. Patienten mit einer Doss-Porphyrin reagieren wegen ihres defekten Alad-Enzyms besonders empfindlich auf Blei in der Nahrung und in der Umwelt, auch wenn nur eines ihrer beiden Enzym-Gene mutiert ist. BARBARA HOBOM

## Report from the American Porphyria Foundation

(APF Porphyria News, Summer 2000)

### ▶ AMERICAN PORPHYRIA FOUNDATION

#### Marburg Center



Dr. Manfred O. Doss

The Porphyria Research and Consultation Unit in Marburg, Germany, overseen by Dr. Manfred O. Doss, was founded in the Division of Clinical Biochemistry of the Faculty of Medicine at the Philipps-University in 1968. The laboratories were established as a German Porphyria Center for research, diagnosis and con-

sultation for physicians and patients in Middle Europe. The main topics for research are acute and chronic hepatic porphyrias as well as protoporphyria and congenital erythropoietic porphyria.

Several biochemical and diagnostic methods were developed there, including the determination of porphyrin precursors by ion exchange chromatography and porphyrins by high performance thin-layer chromatography and high performance liquid chromatography. Furthermore, enzymatic methods were established like activity assays and immunological protein concentration measurements. A special method for delta-aminolevulinic dehydratase activity was elaborated for the differentiation between inherited enzyme deficiency and lead

poisoning on the basis of reactivation steps for enzyme activity.

The most important findings apply the differentiation of the acute and chronic hepatic porphyrias in clinical manifest and subclinical latent phases. The molecular genetic studies of "Doss Porphyria" were performed together with Dr. Shigeru Sassa from the Rockefeller University. His team detected four independent new mutations of the ALAD gene. The non-erythroid subtype of acute intermittent porphyria (AIP) versus the classical AIP type was characterized in the German population in cooperation with the French Porphyria Center under Dr. Yves Nordmann. New mutations were found in Germany both for the classical AIP and the variant with normal PBG deaminase activity in blood.

We appreciate their great contribution to porphyria patients worldwide.

M O Doss, U Gross, J Lamoril, Ch Kranl, K Jacob, M Doss, B da Lilva, A G Freeseemann, J-Ch Deybach, N Sepp and Y Nordmann. Compound heterozygous hereditary coproporphyrinuria with fluorescing teeth; *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 680-682.