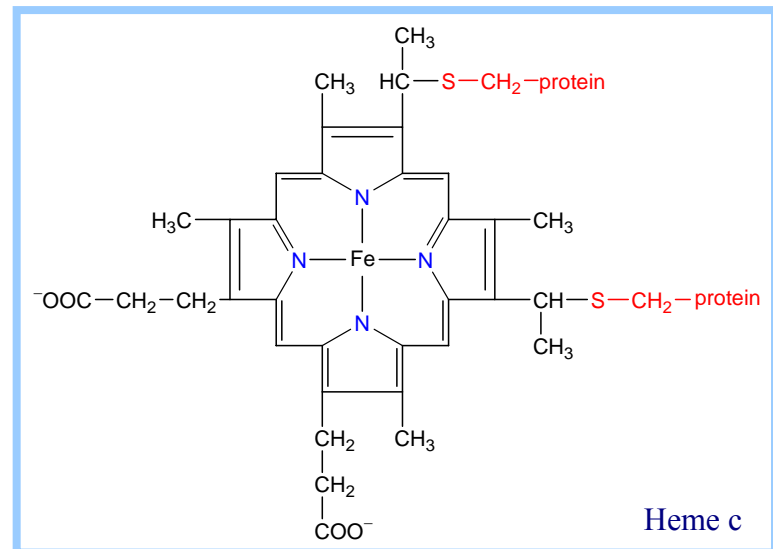


# **Porfirin anyagcsere**

# Hem prosztetikus csoportot tartalmazó fehérjék , enzimek

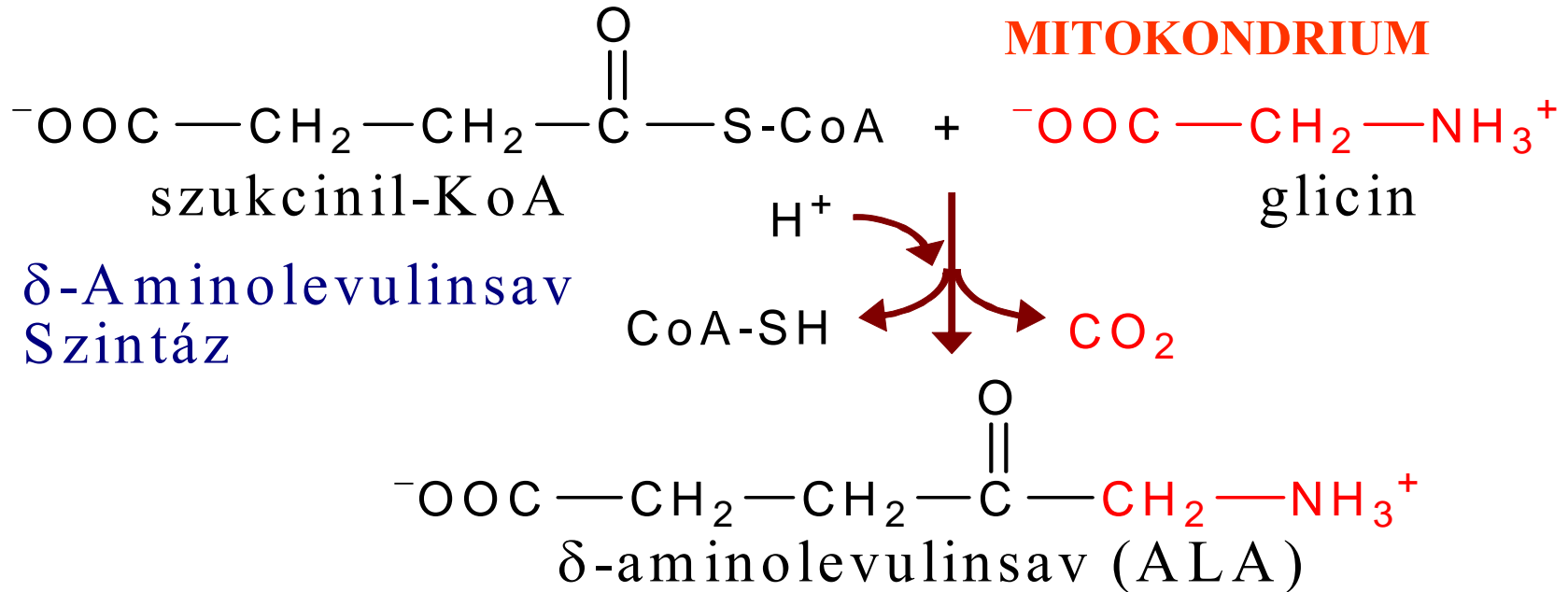
- Légzési lánc :  
citokróm b, c, c1, a, a3
  - Citokóm P450
  - Citokom b5 (Zsírsav deszaturáz)
  - Oxidázok, katalázok
  - Guanil cikláz
  - NOS
  - Hemoglobin
  - Mioglobin
- Minden szövet szintetizálja
  - Főleg:  
csontvelő (hemoglobin)  
máj (citokromok)



# Hem prosztetikus csoportot tartalmazó fehérjék , enzimek

- **Triptofán alfa,béta-oxidáz. (CF: Hem)**
- **Triptofán 2,3-dioxigenáz. (CF: Hem)**
- **Triptofán 2'-dioxigenáz. (CF: Hem.)**
- **Spermidin dehidrogenáz. (CF: FAD; Hem)**
- **Hipotaurin dehidrogenáz. (CF: Hem; Molibdén)**
- **Sulfit oxidáz. (CF: Heme; Molibdén)**
- **Sulfit reduktáz (NADPH). (CF: FAD; FMN; Hem)**
- **;**
- **NAD(P)H oxidáz. (CF: Kalcium; FAD; Hem)**
- **Hidroamilin oxidáz. (CF: Hem)**
- **CoB--CoM heterodiszulfid reduktáz. (CF: Heme; Vas-kén)**
- **Citokróm-c peroxidáz. (CF: Hem)**
- **Nukleozid oxidáz (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-képződés) (CF: FAD; Hem)**
- **Ciklikus-guanilát-specifikus foszfodiészteráz. (CF: Hem; Magnézium; Mangán)**
- **Linolén diol szintáz. (CF: Hem)**
- **Nitrát reduktáz (NADH). (CF: FAD or FMN; Hem; Molibdén)**
- **Jód peroxidáz. (CF: Hem)**
- **Szelén reduktáz (CF: Heme; Vas-Kén, Molibdén)**

# δ- Aminolevulinsav Szintáz



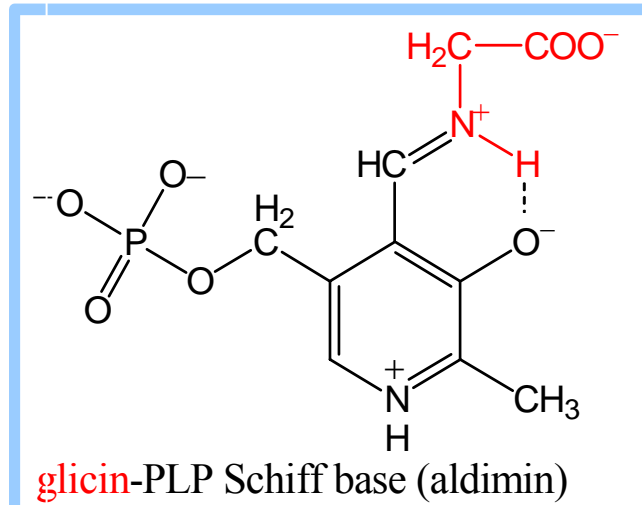
**Irreverzibilis, sebesség meghatározó lépés**

**Szabályozása: Transzkripció szintjén izoformák,**

**máj: represszió :hem**

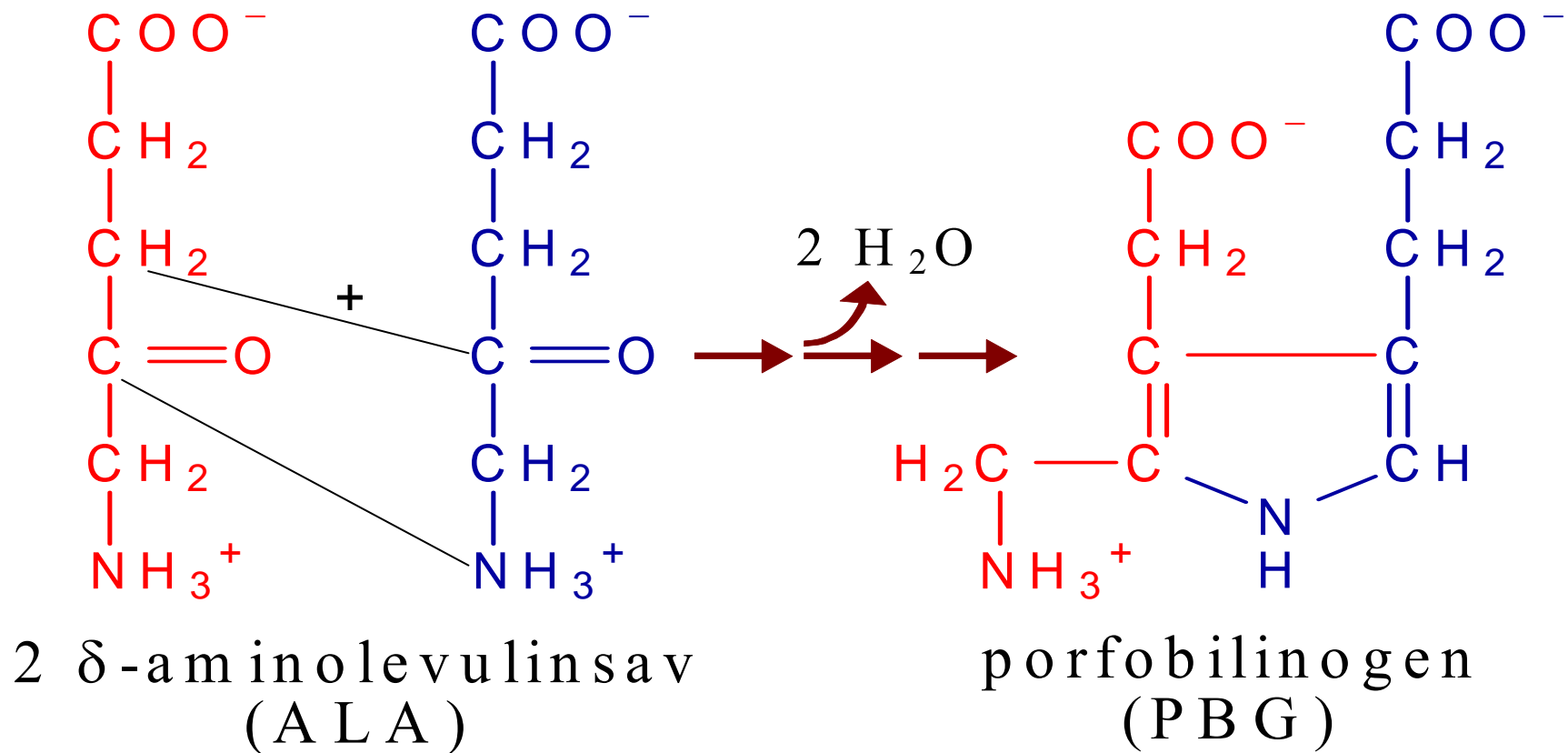
**indukció : gyógyszerek**

**eritroid sejtekben az expresszióját : vas aktiválja**



# Porfobilinogén szintézis

## CITOPLAZMA

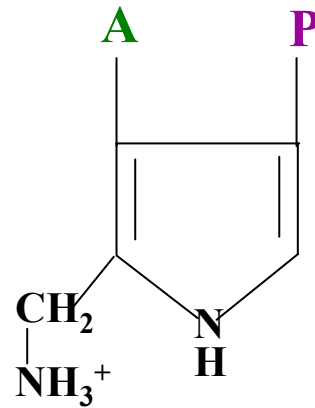


**ALA dehidratáz ( $\text{Zn}^{2+}$  tartalmú): hem allosztérikusan gátolja,  $\text{Pb}^{2+}$  gátlás, (ólom mérgezés)**

# Lineáris tetrapirrol képződés

A= acetil  
P=propionil

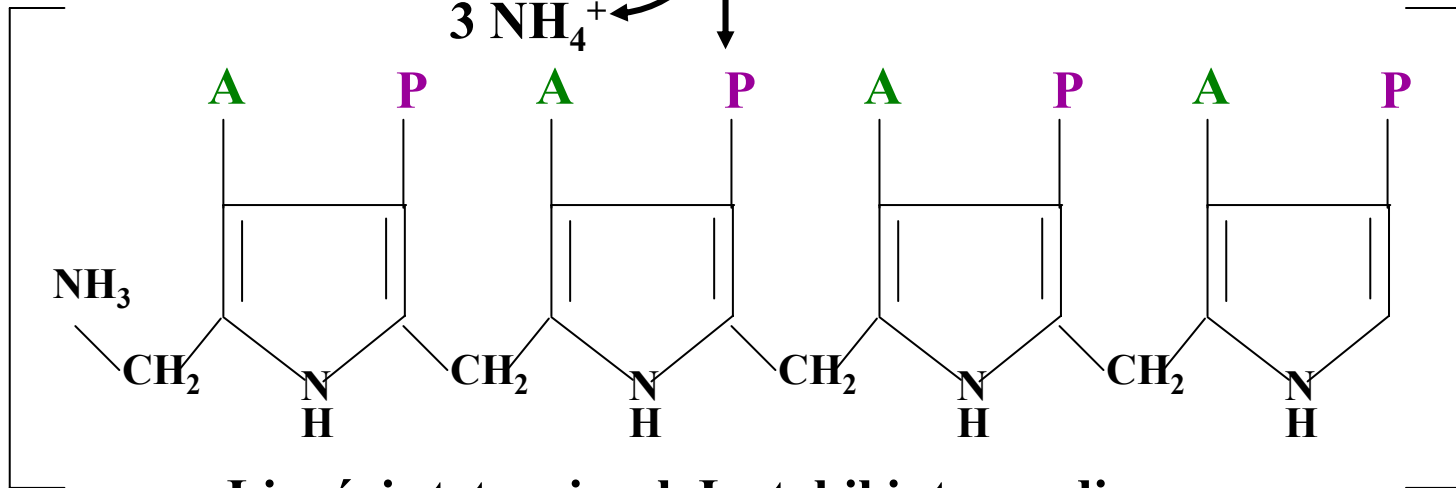
CITOPLAZMA



4 porfobilinogén

*Porfobilinogén deamináz*

3 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>

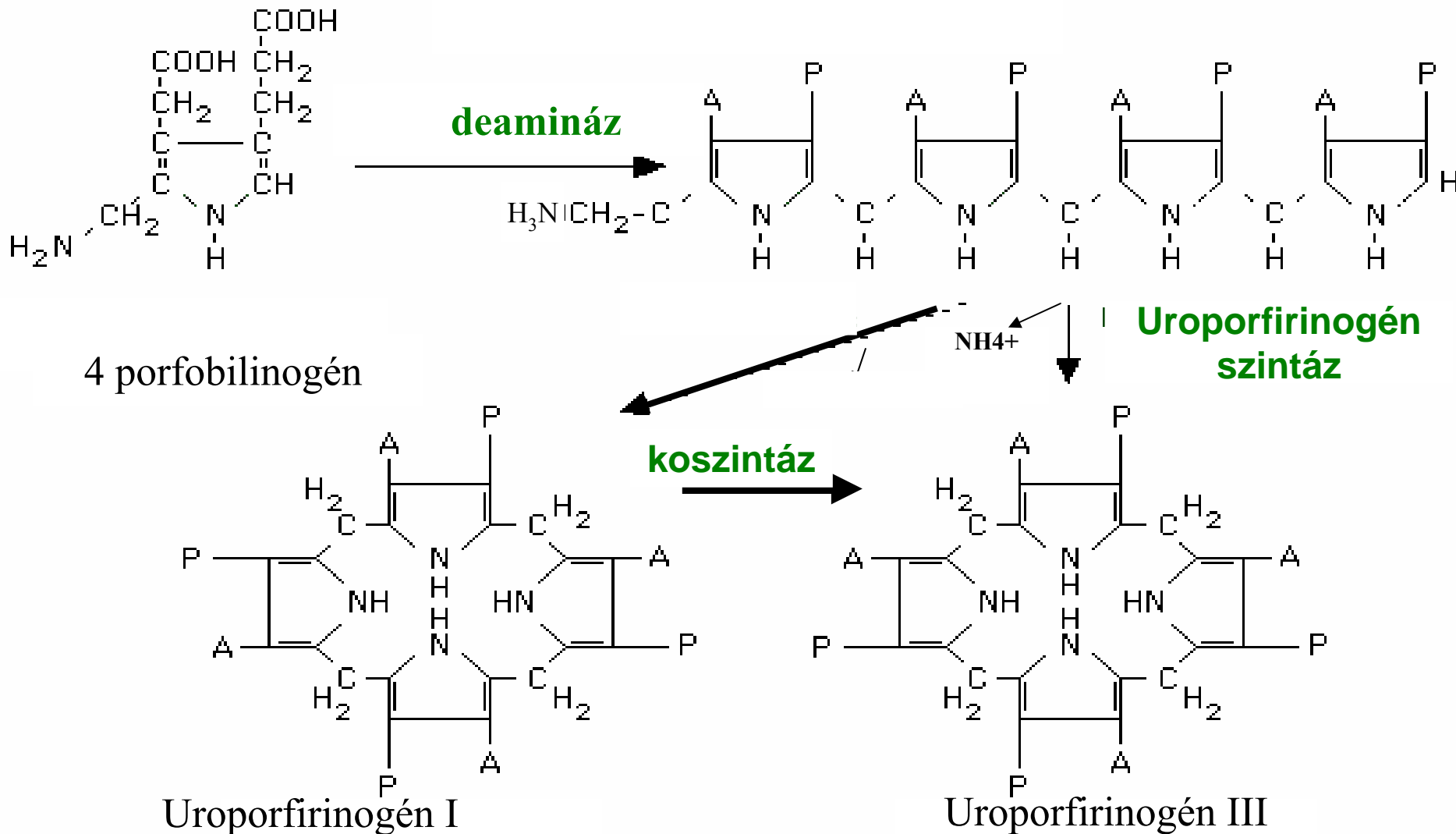


Lineáris tetrapirrol, Instabil intermedier

A= acetát  
P=propionát

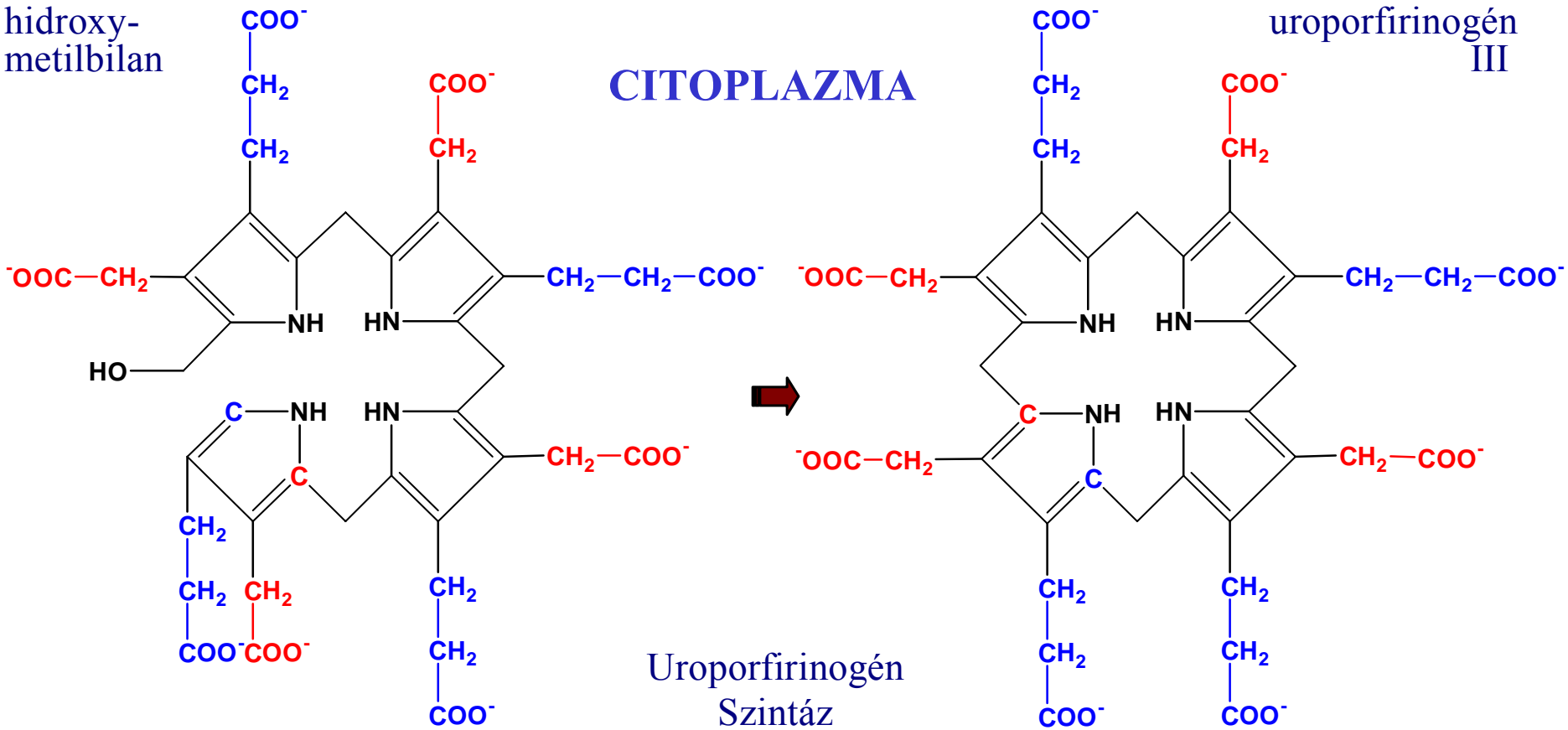
# Gyűrűvé záródás uroporfirinogén I és III

citoplazma



# Uroporfirinogén Szintáz

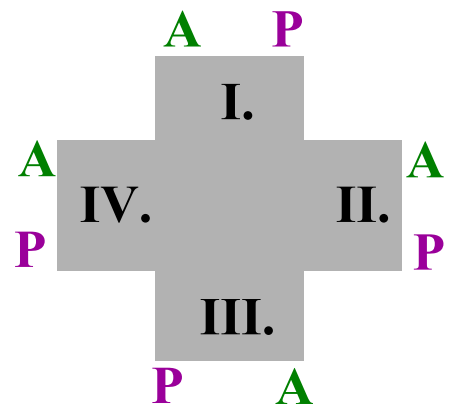
hidroxy-  
metilbilan



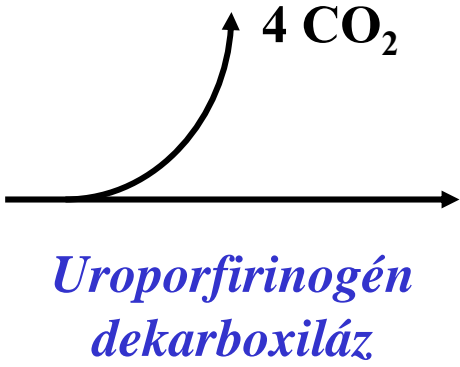
Az **acetil** és **propionil** oldallánc csere : aszimmetrikus tetrapirrol.



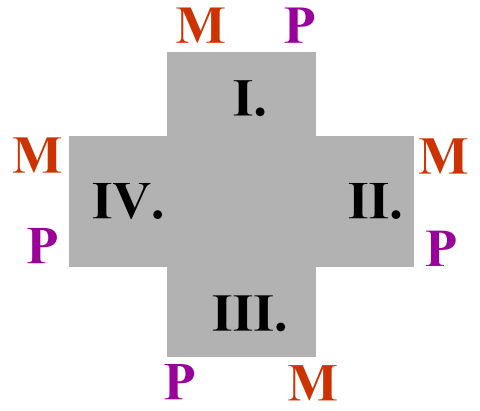
**Az uroporfirinogén I és III egyaránt az uroporfirinogén dekarboxilázzal koproporfirinogén III alakul **CITOPLAZMA****



**uroporfirinogén III**



citoszól

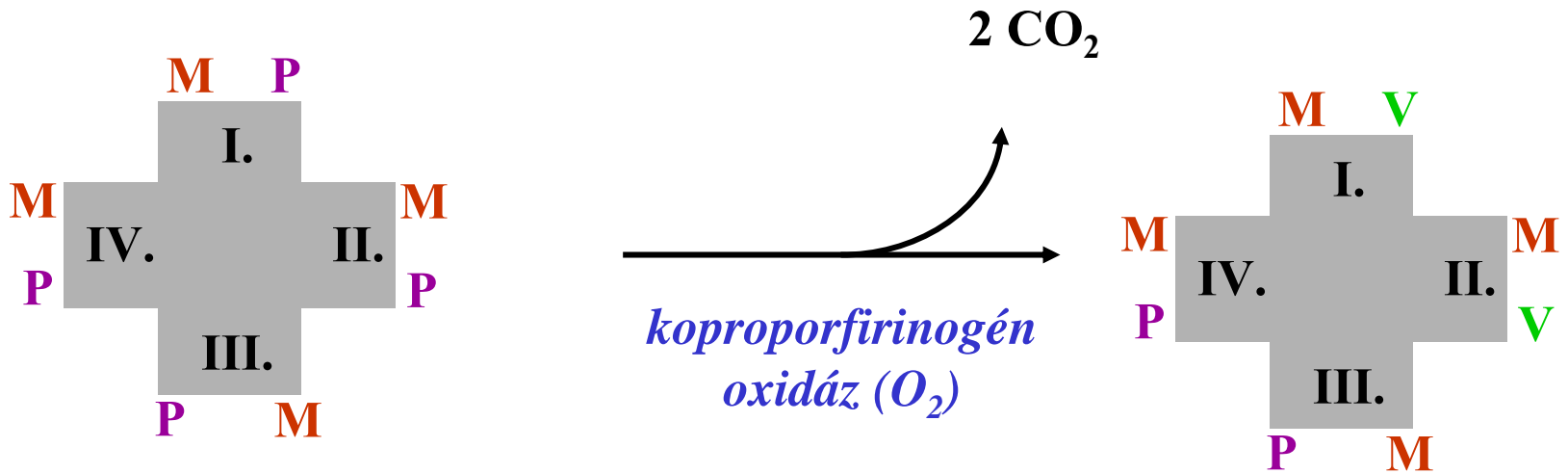


**koproporfirinogén III**

**Acetát csoport:** - CH<sub>2</sub> - COOH

**Metil csoport:** - CH<sub>3</sub>

# Koproporfirinogénoxidáz reakció a mitokondriumban



**koproporfirinogén III**

**protoporfirinogén IX**

**propionil group:**

**- CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - COOH**

**etil group:**

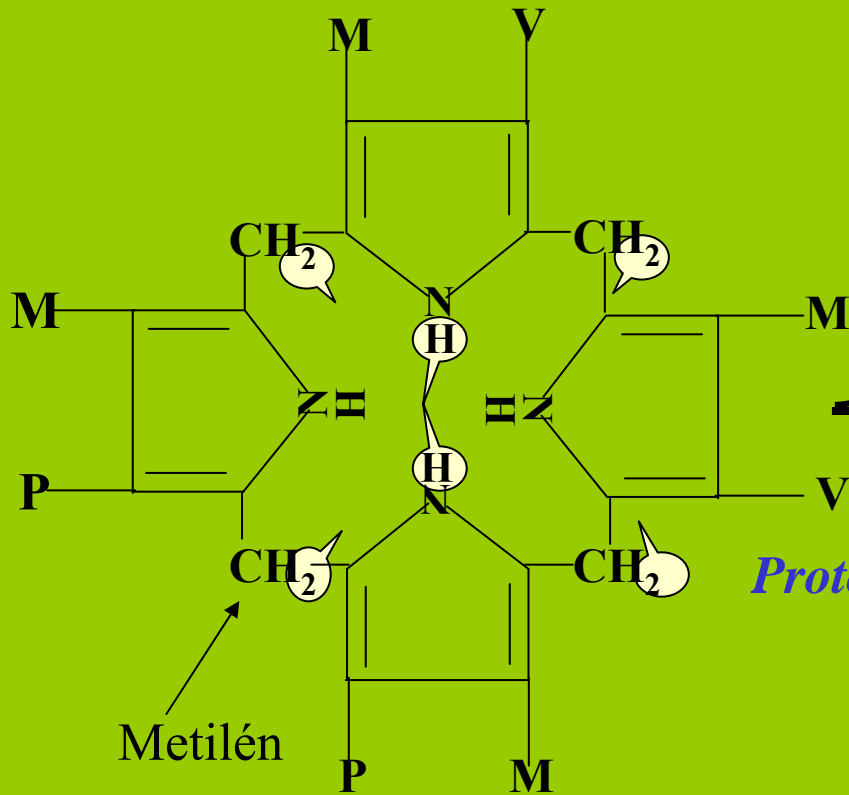
**- CH<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>**

**vinil group:**

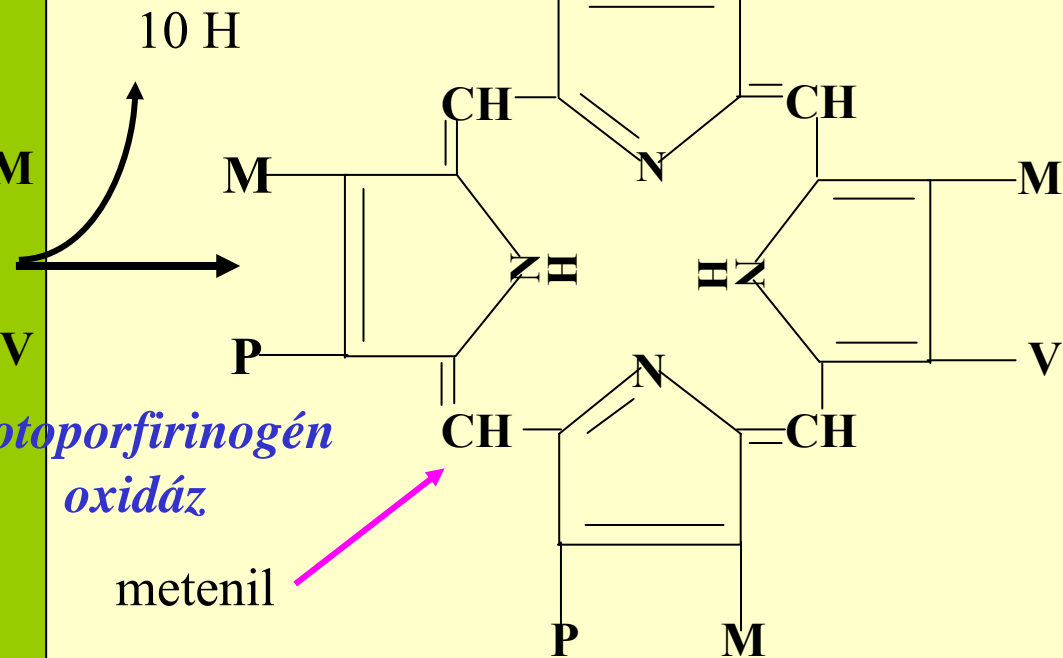
**- CH = CH<sub>2</sub>**

# Konjugált kettős kötés rendszer kialakulása

Helye: Mitokondrium



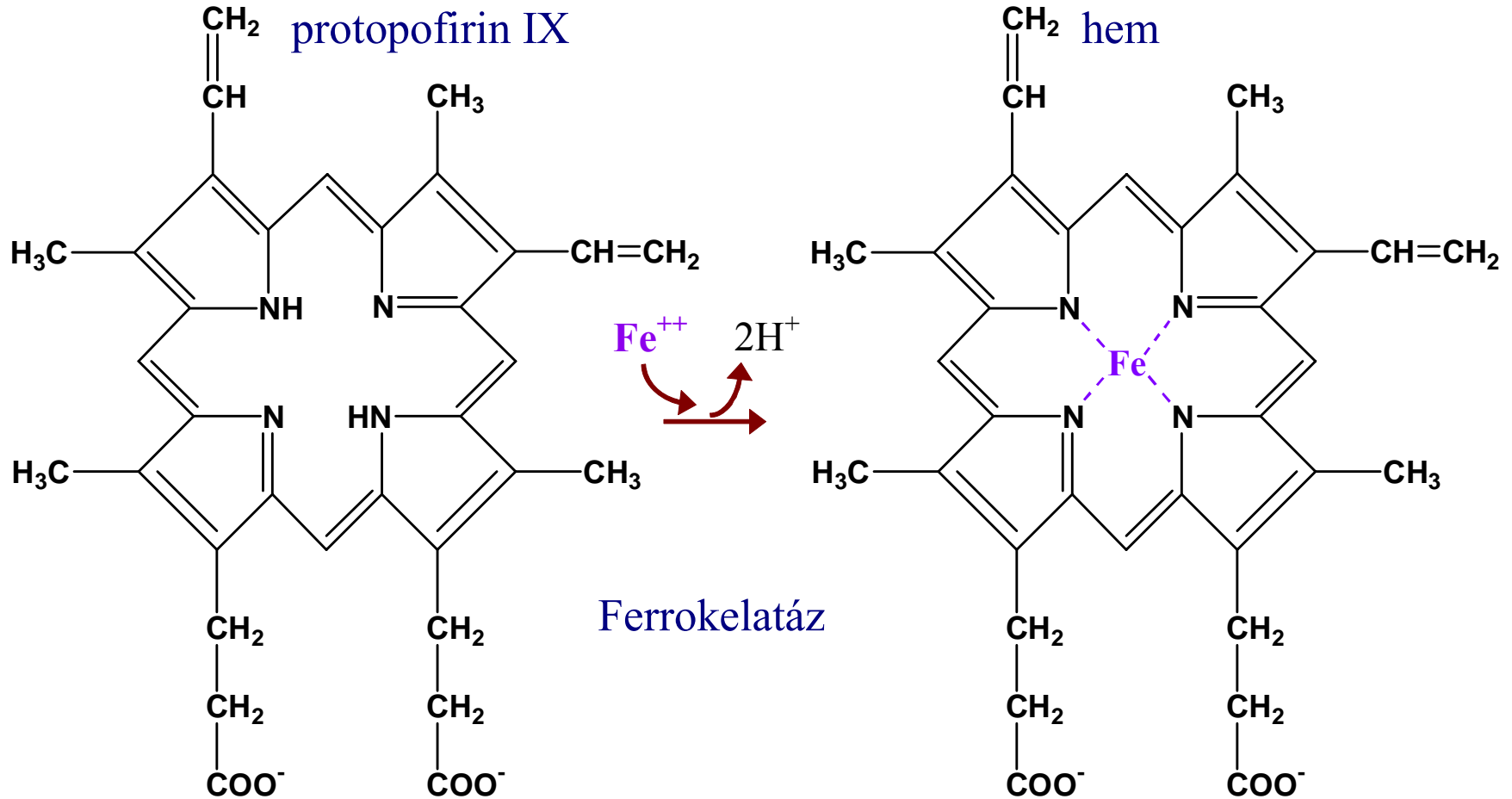
Protoporfirinogén IX



Protoporfirin IX

konjugált kettős kötés rendszer

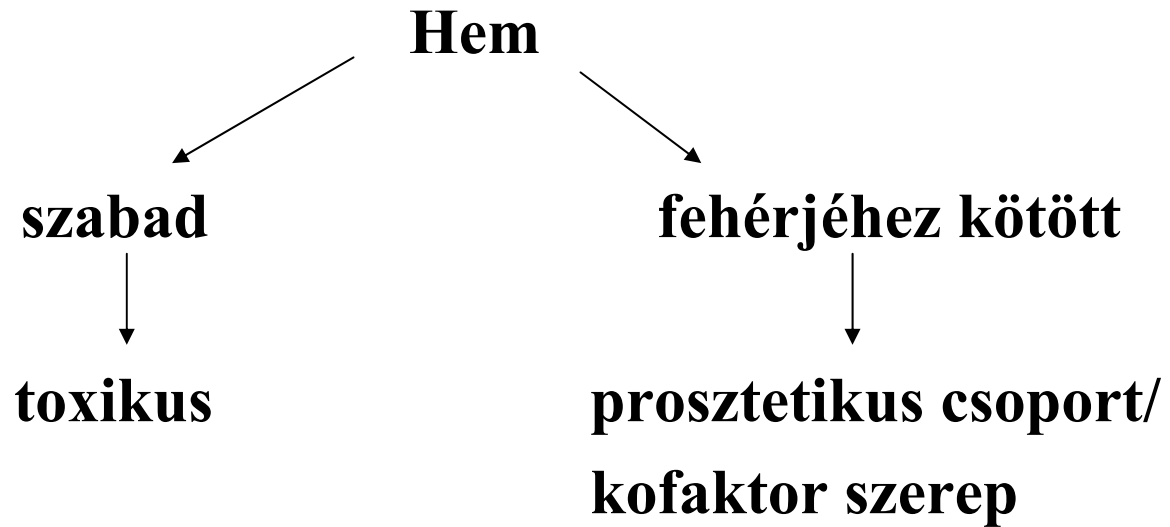
# HEM



**Fe<sup>++</sup>** épül be a **protoporfirin IX** , **MITOKONDRIUM**

enzim: **Ferrokelatáz**, homodimér 2 Fe-S.

Aktív centrum: **His**,



**Hem szintézis – eritroid sejtekben  
- hepatocitákban**

**Hem lebomlás – RES sejtekben**

**Szoros kapcsolat a **vas** anyagcserével**

# Hem fiziológiás és patológiás funkciói

- Prosztetikus csoport
- Szabad forma : transzkripció szabályozás
- Eritroid sejtek: hősokk transzkripciós faktor ↑  
transzláció eIF-2  $\alpha$  kináz: globin szintézis koordinálás
- Nem eritroid sejtek: transzkripciós faktorok regulációja  
antioxidáns hem reguláló elem, hősokk hem reguláló elemek,  
redox függő szignálutak, tioredoxin gén
- Szabad hem : toxikus, ROS képzés, gyulladás ,  
LDL oxidáció, aterosklerosis

# Hem bioszintézis zavarai = Porfíriák

Enzimdefektusok következtében

porfirinek, porfirinogének,  
előanyagaik fokozott keletkezése



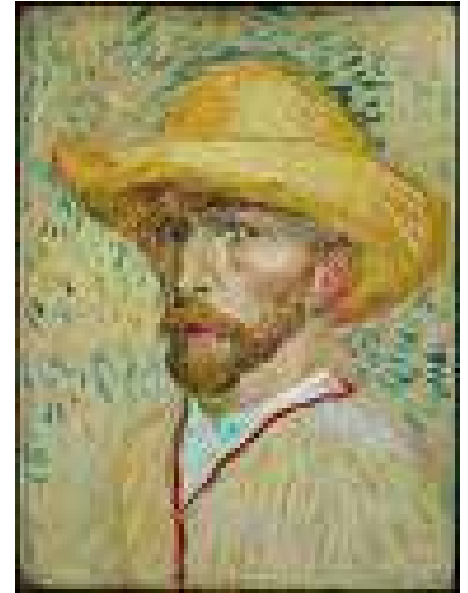
# Porfiriák

- A porfíriák öröklődő megbetegedések
- A hembioszintézisben szereplő enzimek csökkent aktivitása
- Neurotoxikus hatású porfirin-előanyagok és fototoxikus hatású porfirinek szaporodnak fel
- A klinikai manifesztáció általában indukáló tényezők hatására alakul ki
- Akut porfíriáknál hasi fájdalmak, hányás, székrekedés, végtaggyengeség, paresthaesiák, később végtagbénulások és mentális zavarok,
- Nem akut formáknál bőr-károsodások a jellemzők



# Porfiria

- A fényvel szemben túlérzékenység, napfény kerülés, mert annak hatására bőrük elszíneződik, felhólyagosodik és kisebesedik, arcukon és végtagjaikon erőteljes szörképződés indul meg, szemük állandóan könnyezik.
- Idegrendszeri rendellenességek,

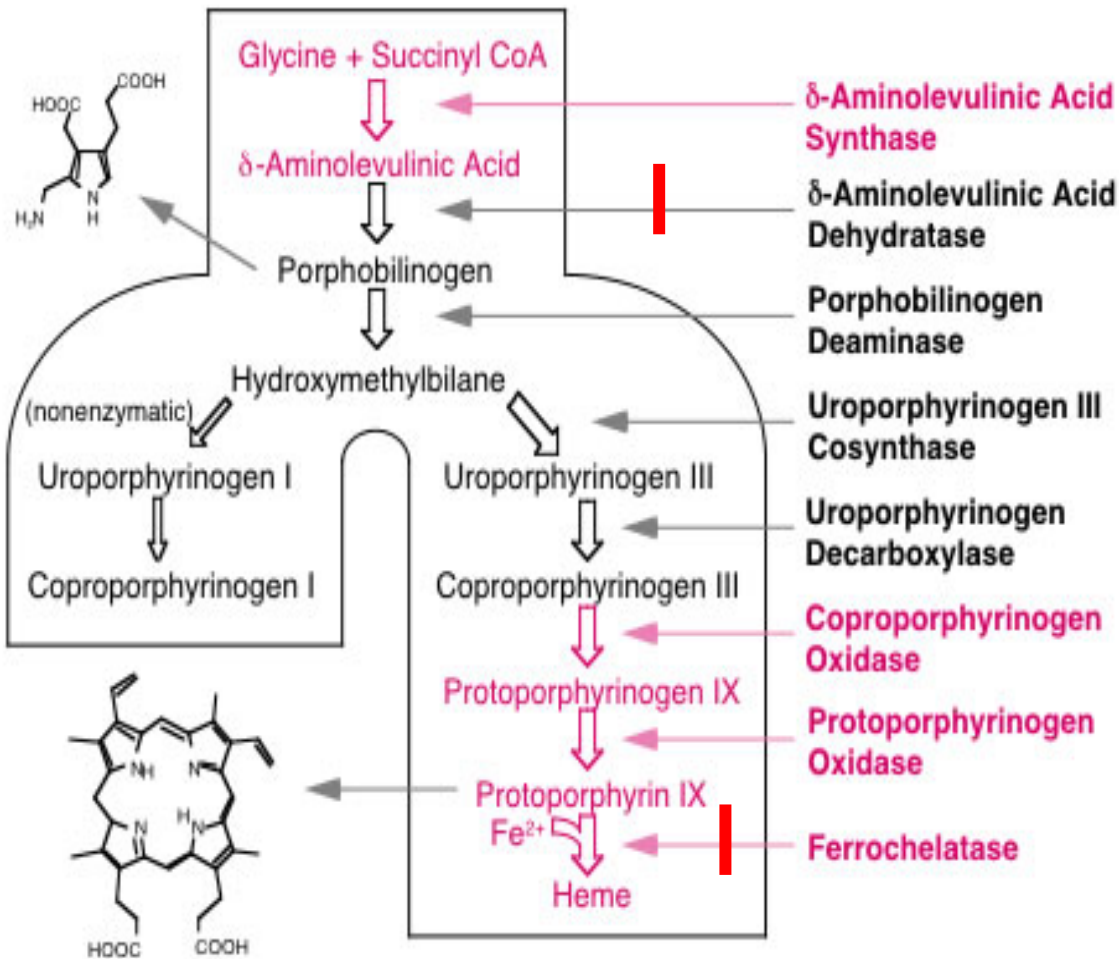


# Porfiriák

Szintézis

enzimek

betegség



**Pb mérgezés:**  
 és ALA dehidratáz (Zn)  
 ALA a vizeletben,  
 Ferrokelatáz: Koproporfirin

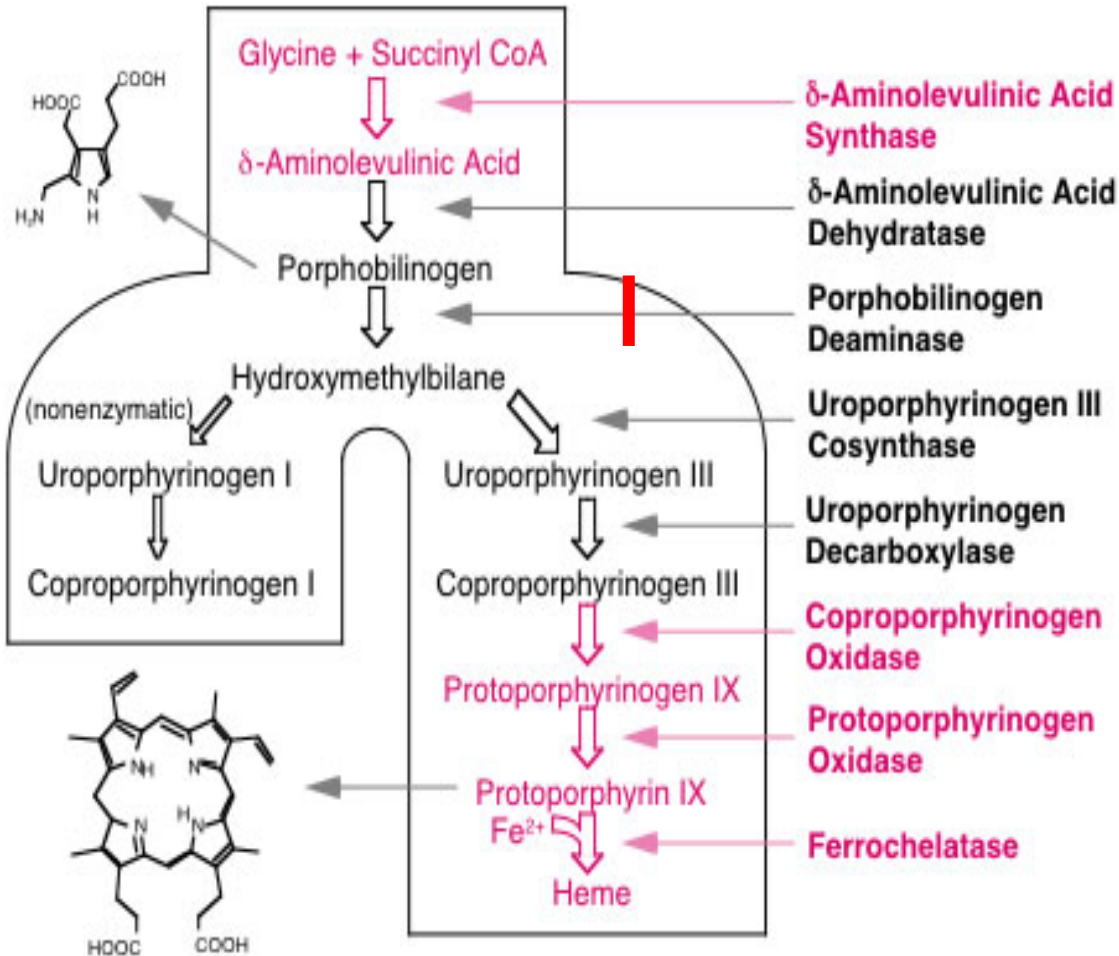
# Porfiriák

MÁJ

Szintézis

enzimek

betegség



## Akut intermittáló porfíria

porfobilinogén és ALA nő

fény , levegő hatására a vizelet sötét, nem fényérzékeny

**Tünetek:**

**hányinger,**  
**hányás, hasmenés,**  
**székrekedés,**  
**hasi fájdalom,**  
**izomgyengeség,**  
**idegrendszeri panaszok**

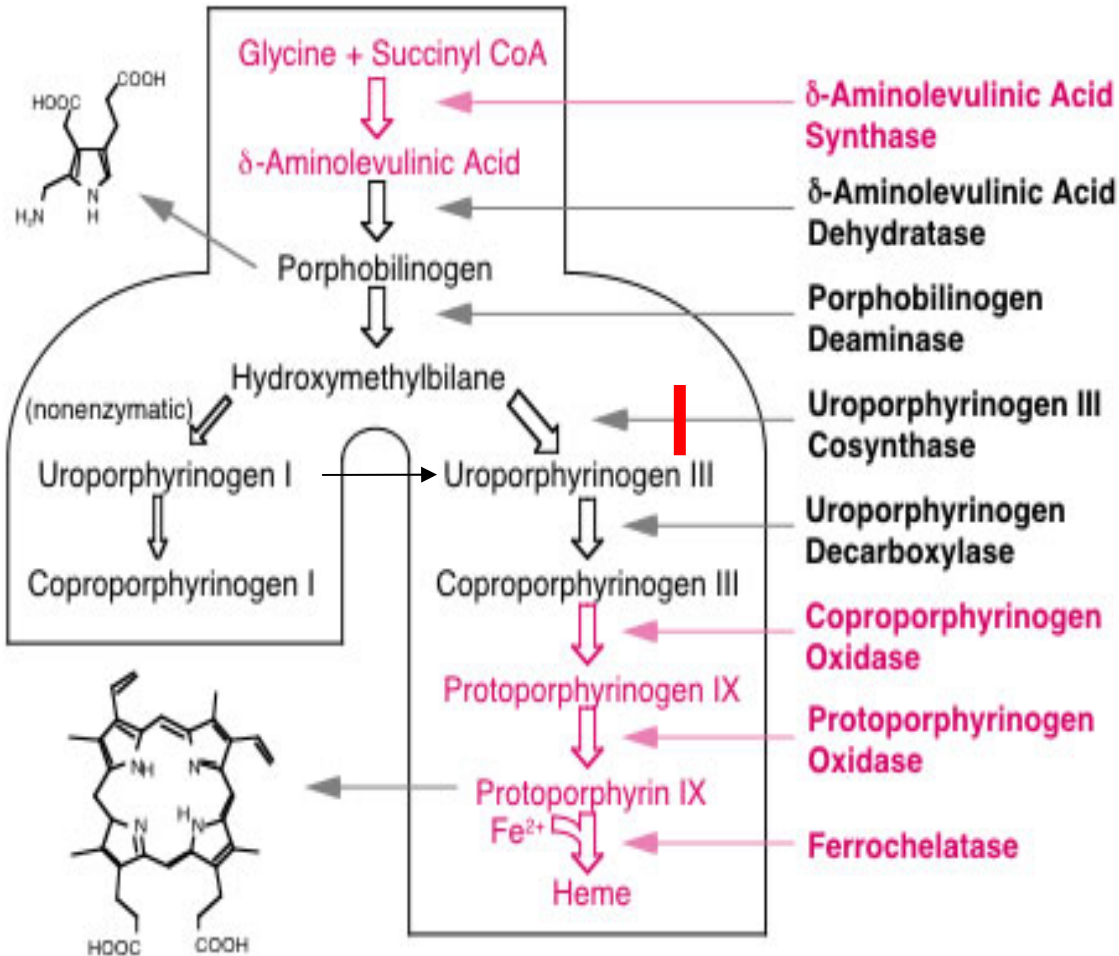
# Porfiriák

CSONTVELŐ

Szintézis

enzimek

betegség



## *Congenitalis eritriopetikus Porfira*

Uroporphirinogén III szintáz Hiány

(két szubsztitúciós csoport acetát, propionát – helycsere)

Uroporphirinogén I és coproporphirinogén I nő fényérzékeny

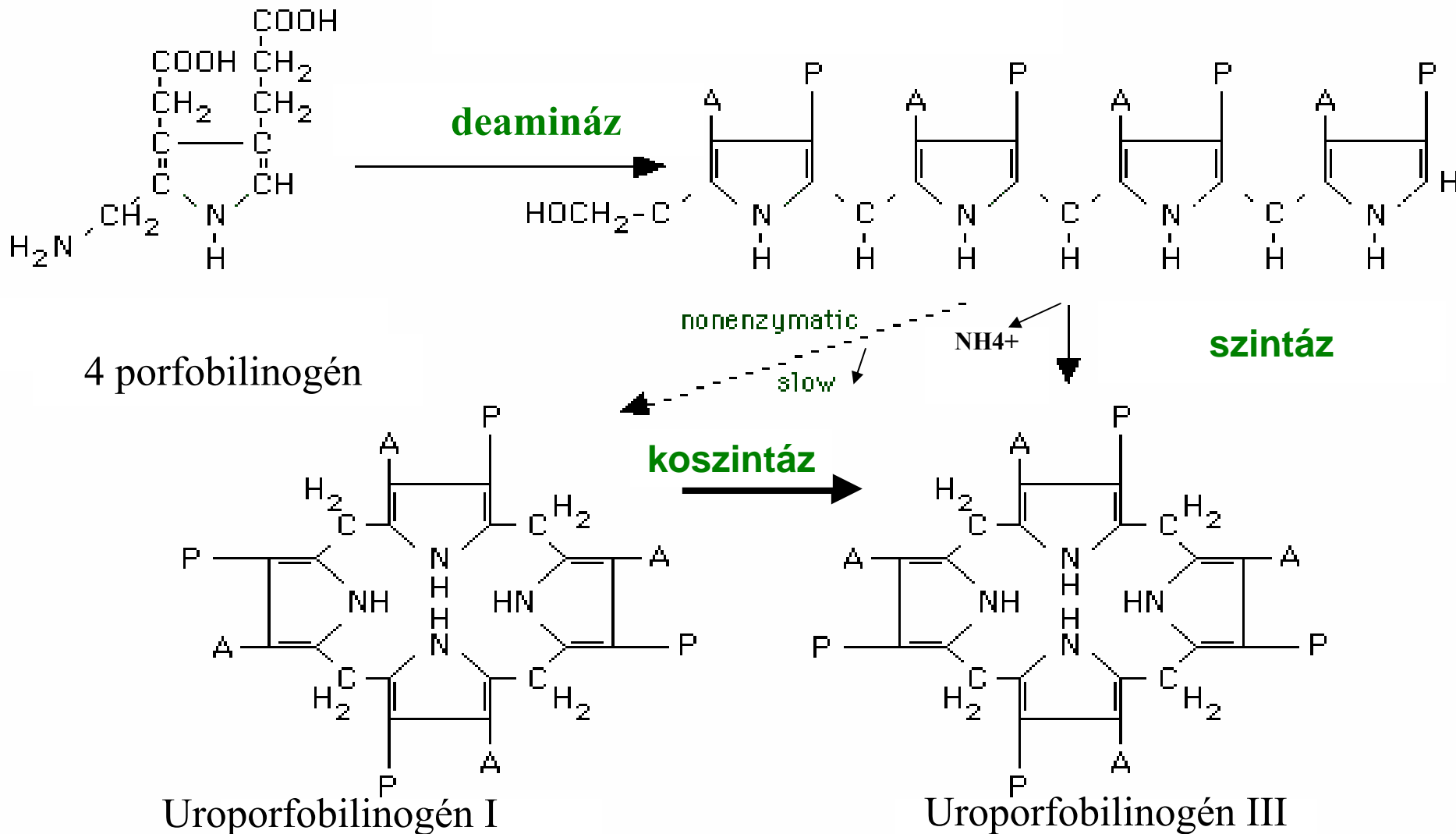


UV fényben

A= acetát  
P=propionát

# Gyűrűvé záródás uroporfirinogén I és III

**citoplazma**

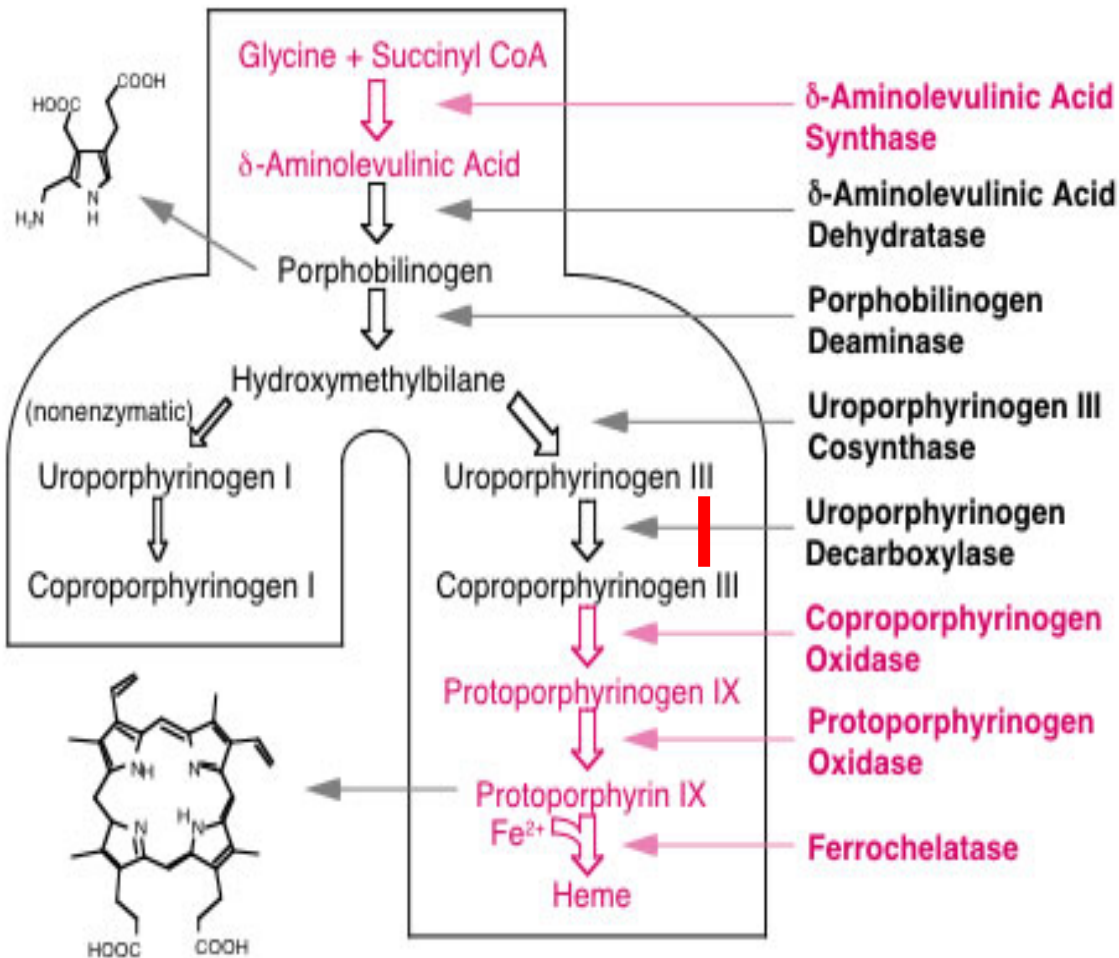


# Porfiriák

Szintézis

enzimek

betegség



## Porfiring cutanea tarda

Krónikus  
uoporfirinogén dekarboxiláz  
hiány  
uoporfirin a vizeletben,  
leggyakoribb, fényérzékeny

MÁJ  
CSONTVELŐ

**Uroporfirinogén a látható fénytől gerjesztődik**



**Oxigén szabadgyökök**



**Lizoszóma membrán károsodás**



**Enzimek kiszabadulása**



**Bőrkárosodás**

**Porfiria cutanea tarda -  
fényérzékenység**



**Porfiria cutanea tarda (PCT)**

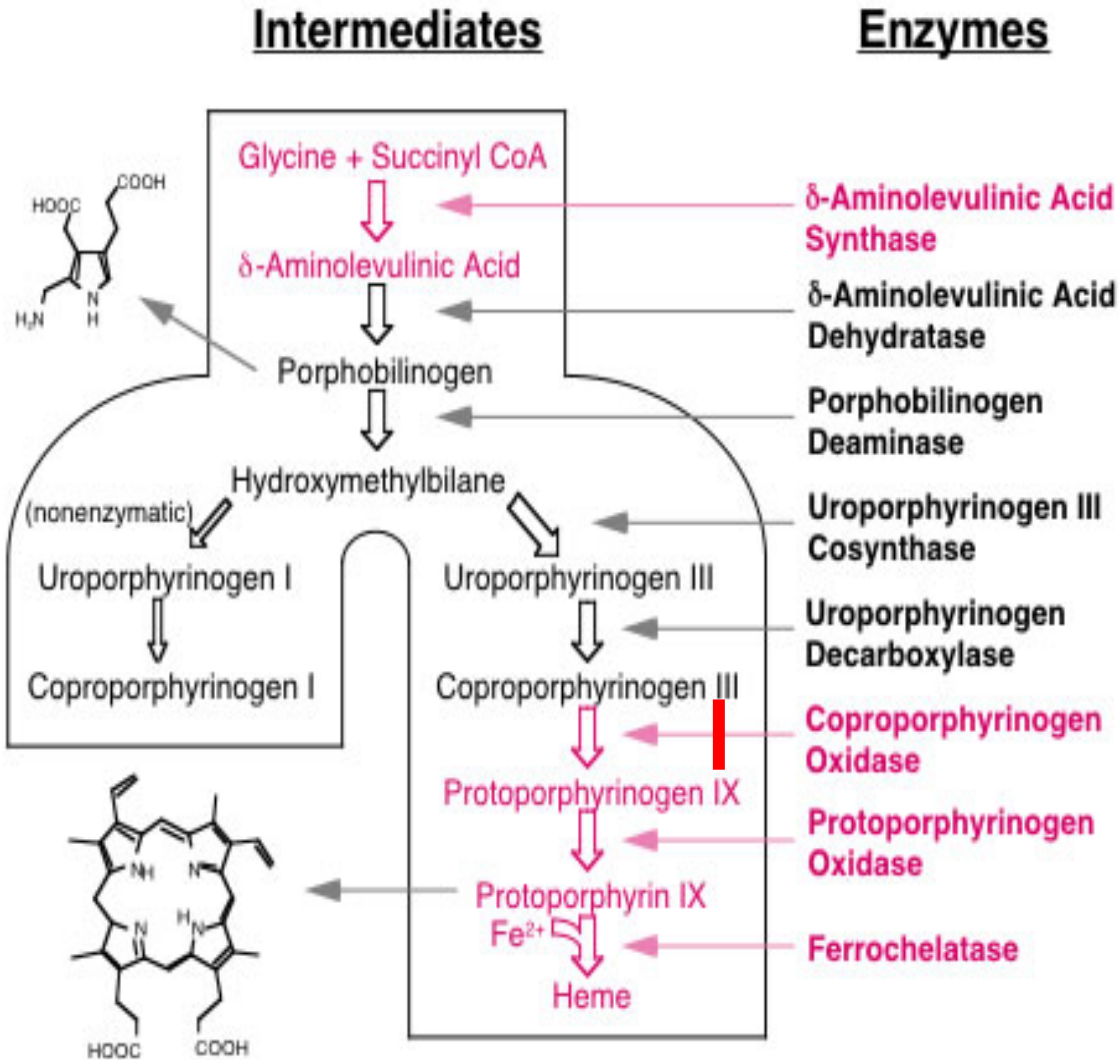
**leggyakoribb,  
(szerzett, öröklött)**

**Tünetek:**

**fénynek kitett helyeken  
erythema, vesiculák, eróziók  
és fekélyek alakulnak ki,  
heggel gyógyulnak.**

**A bőr nagyon sérülékeny.**

# Porfiriák

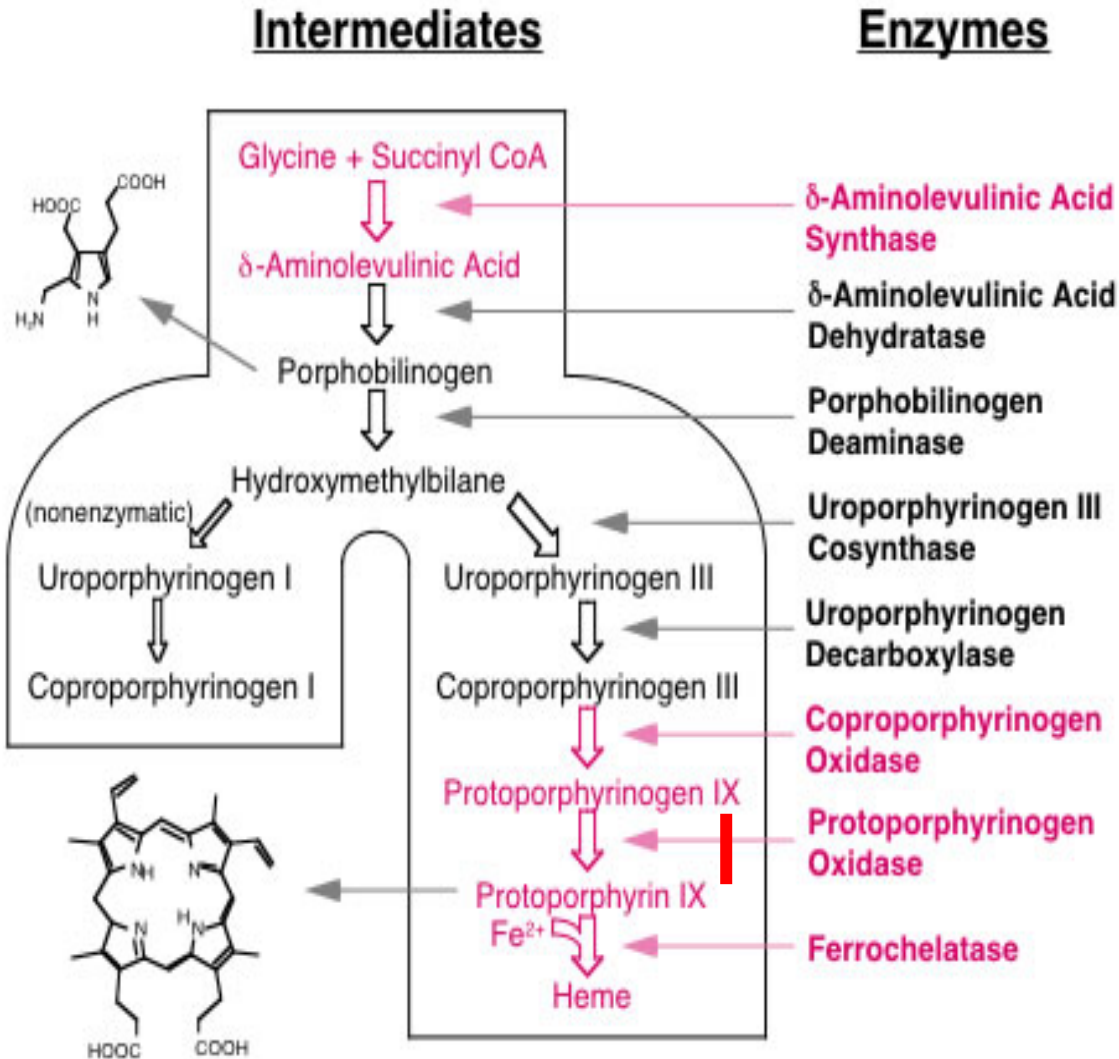


**Herediter koproporfiria**  
 Akut  
 koproporfirinogén oxidáz hiba  
 Vizeletben koproporfirinogén III  
*fényérzékeny*

MÁJ



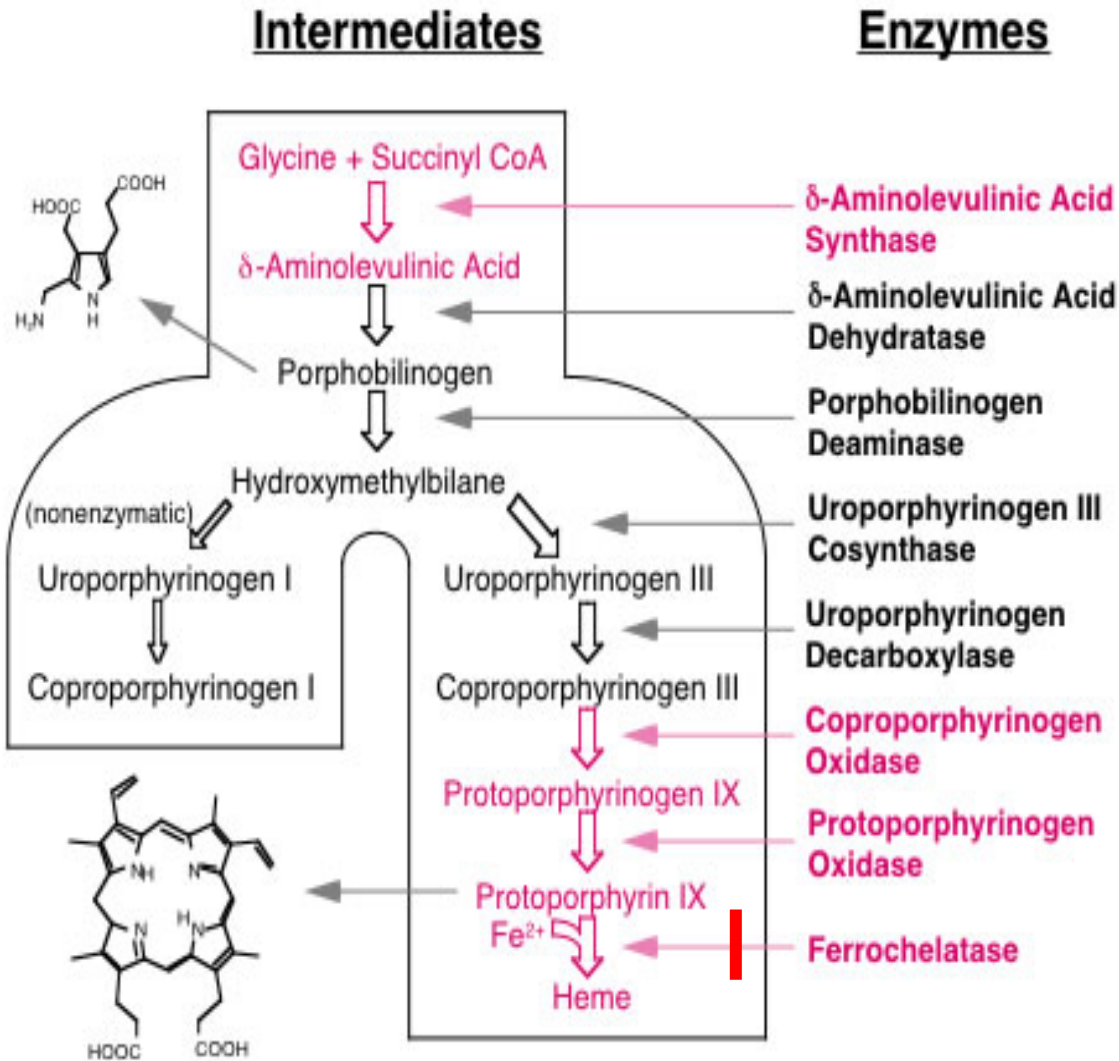
# Porfiriák



**porfíria**  
 Akut  
 protoporfirinogén oxidáz hiba  
 Vizeletben protoporfirinogén IX  
*fényérzékeny*

MÁJ

# Porfiriák

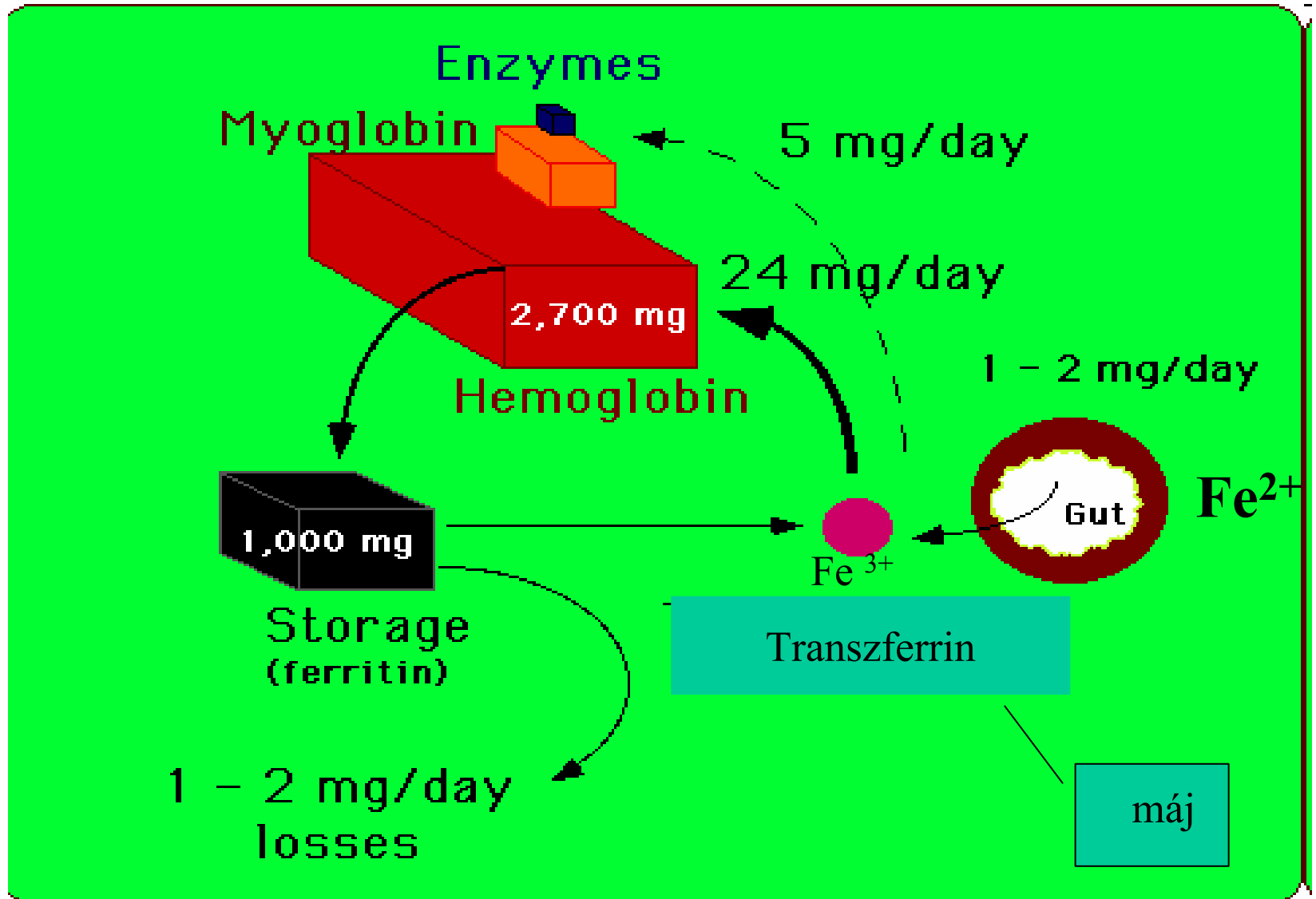


Eritropoitikus protoporfiria

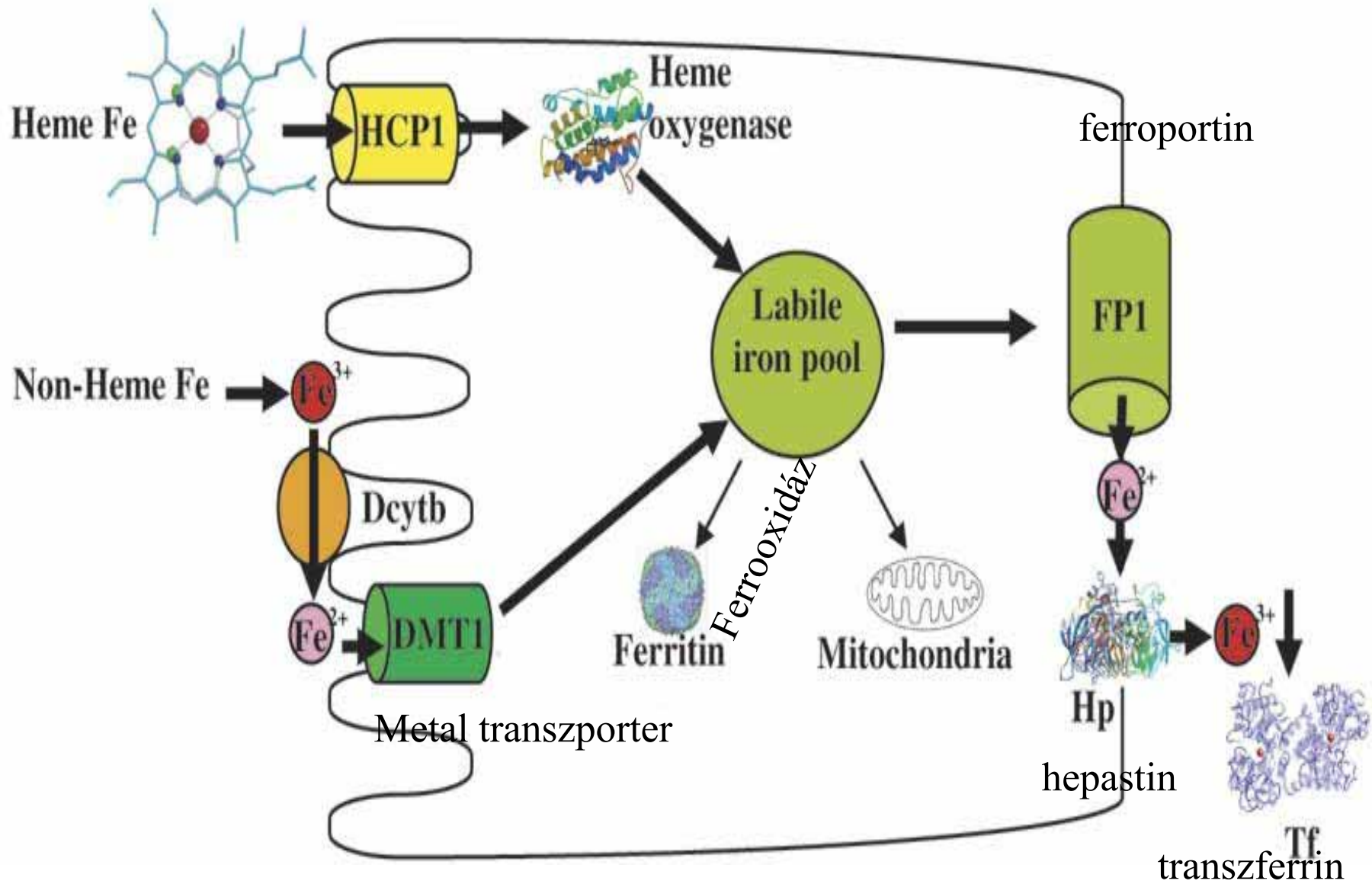
Akut  
ferrokelatáz hiba  
csontvelőben protoporfirin  
*fényérzékeny*

CSONTVELŐ

# Vasanyagcsere



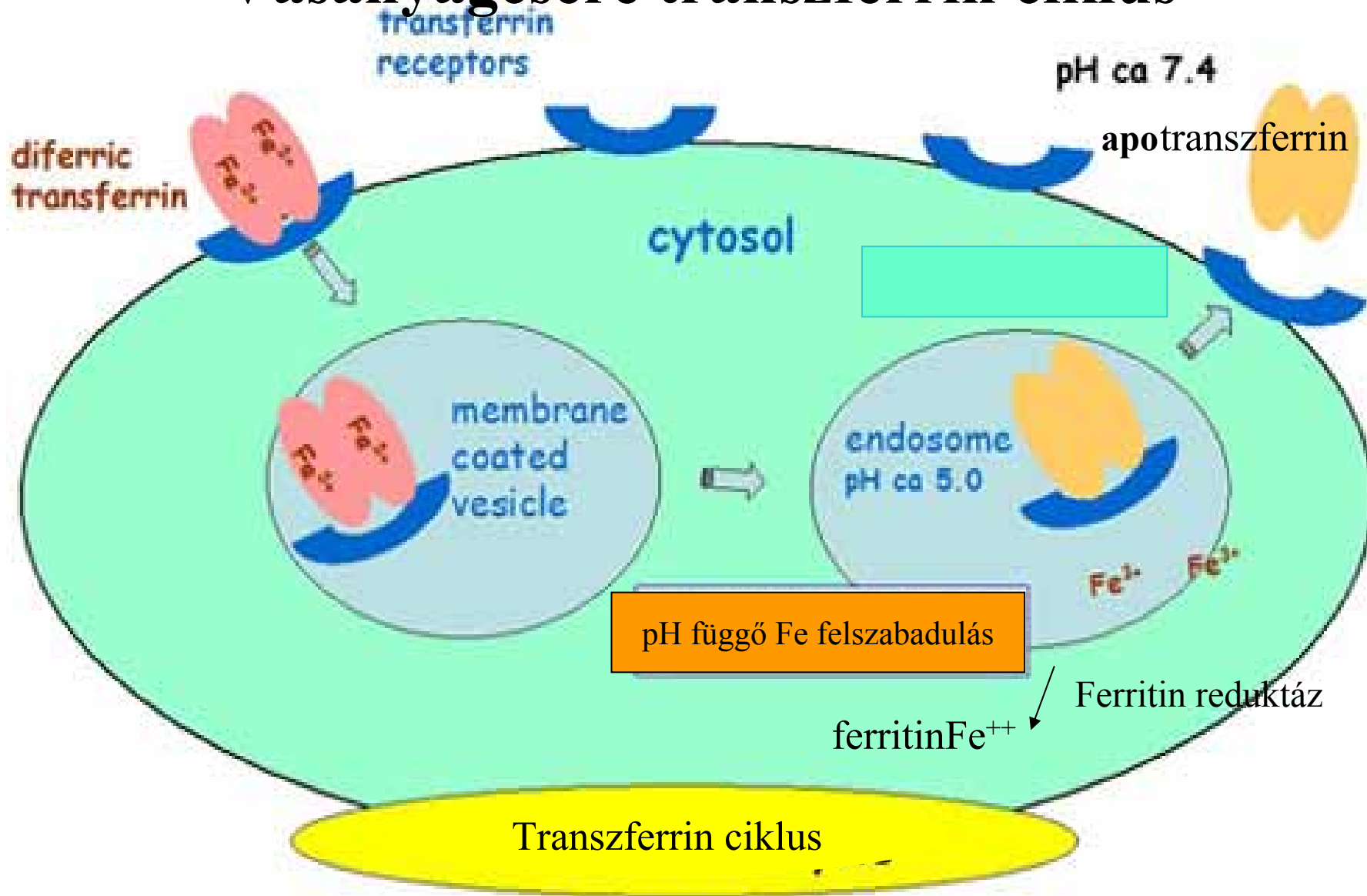
# Intestinális epiteliális sejt



# TRANSZFERRIN

- jellemzői: -80 kD, glikoprotein
- -több mint 20 formája létezik
- funkció: -Fe<sup>+++</sup> szállítás (2/mol), vasmentés, sejtek megóvása a mérgező szabadvastól
- Transzferrin szintézis helye: -máj
- Keringésben a transzferrin szállítja a vasat, - komplex a transzferrin receptor –endocitózis- lizoszóma- ferritin
- -transzlációs kontroll : mRNS vas érzékeny elem, magas vasszint- Tf receptor szint csökken, a ferritin emelkedik, alacsony vasszint fordítva szintézis↑:
- - vérvésztés, ösztrogén, csecsemőkor, acut hepatitis
- -vashiány – nő a teljes vaskötő kapacitás

# Vasanyagcsere transzferrin ciklus

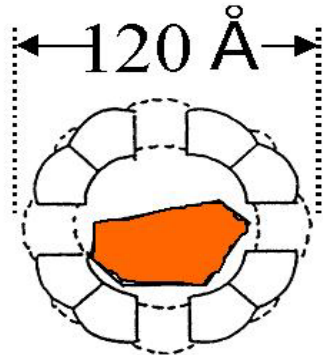


# A sejtekben a vas Ferritinhez kötve tárolódik:

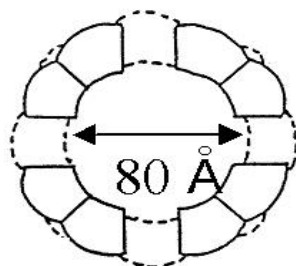
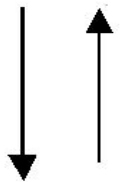
444 000 Mt, 4500 mol Fe/protein molekula

Héj: 24 alegység, 6 pórus, 18,5 kDa/alegység

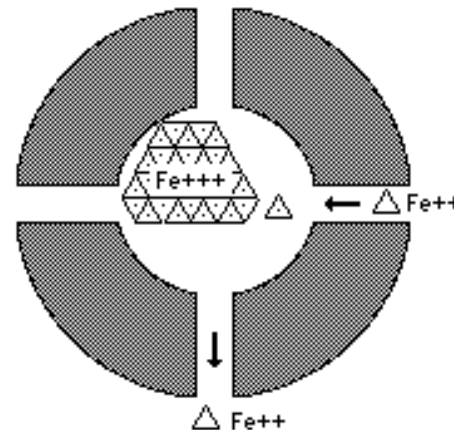
Fe(III) – hidrált oxid formában 3000-45000 vasion tárolása



**Ferritin**



**Apo-Ferritin**



## Laktoferrin:

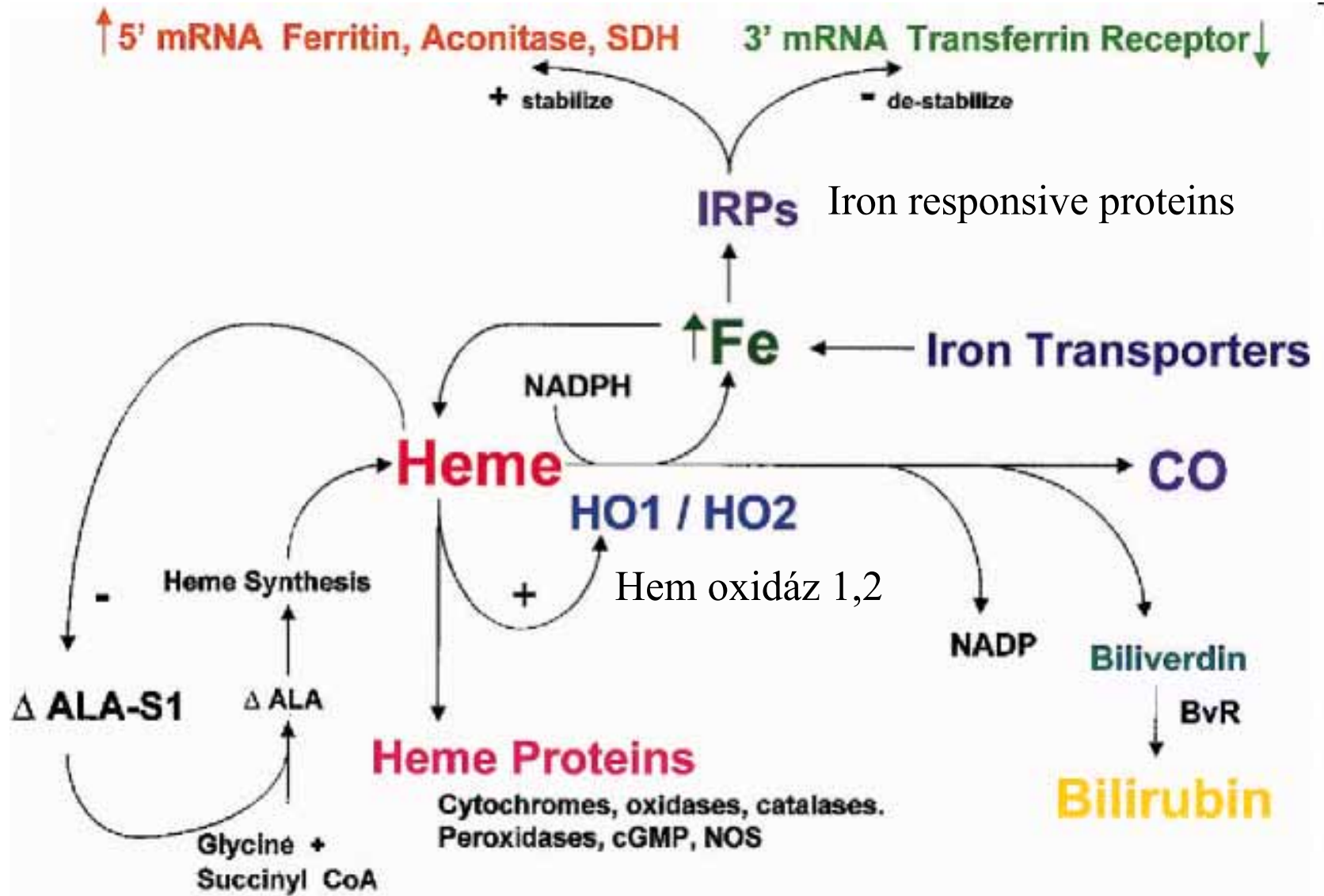
pH 4,0-nél köti a vasat

Megtalálható - tejben

- fagocita sejtek termelik

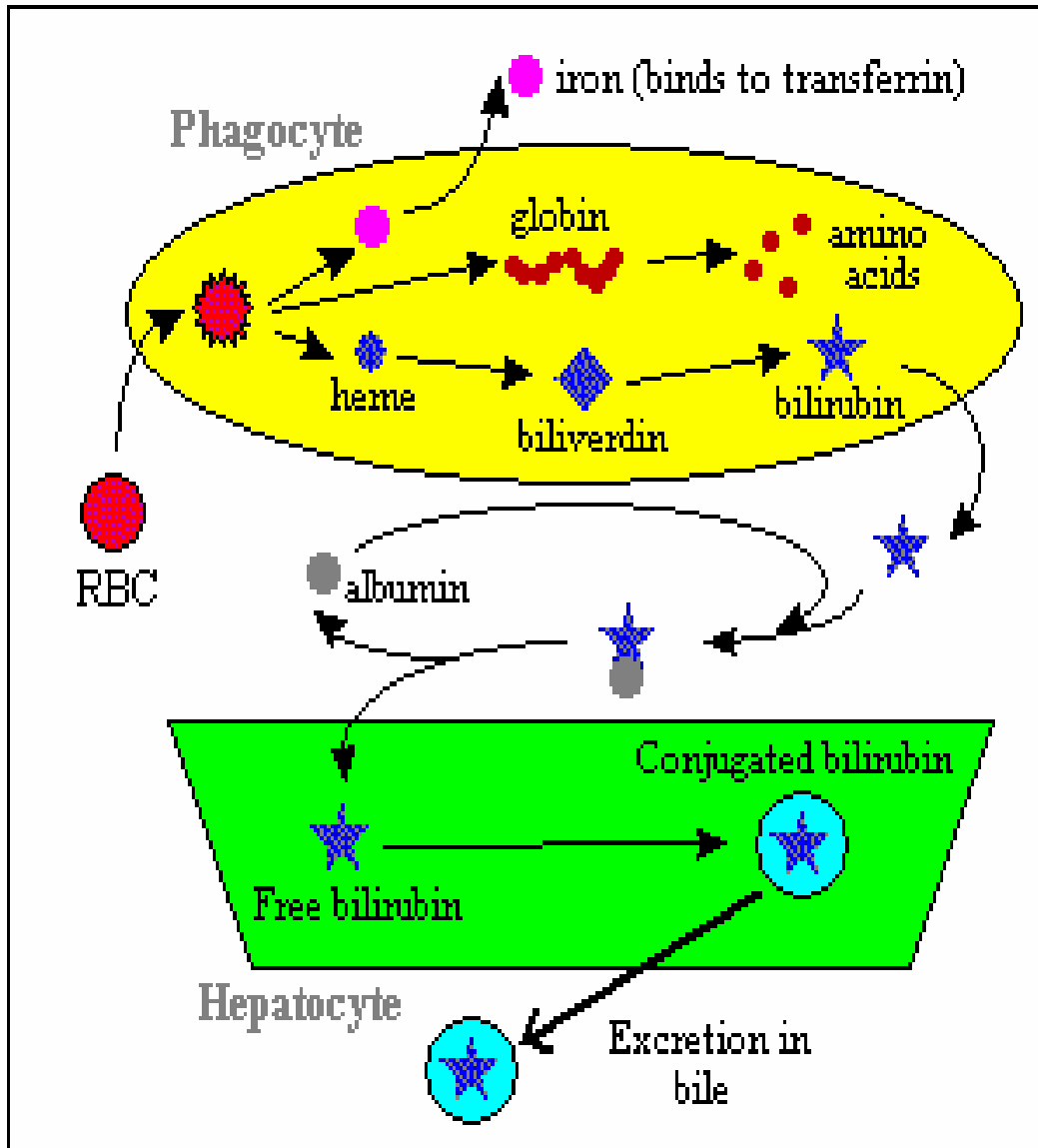
2 molekula ferri vasat köt

# Porfirin szintézis szabályozása



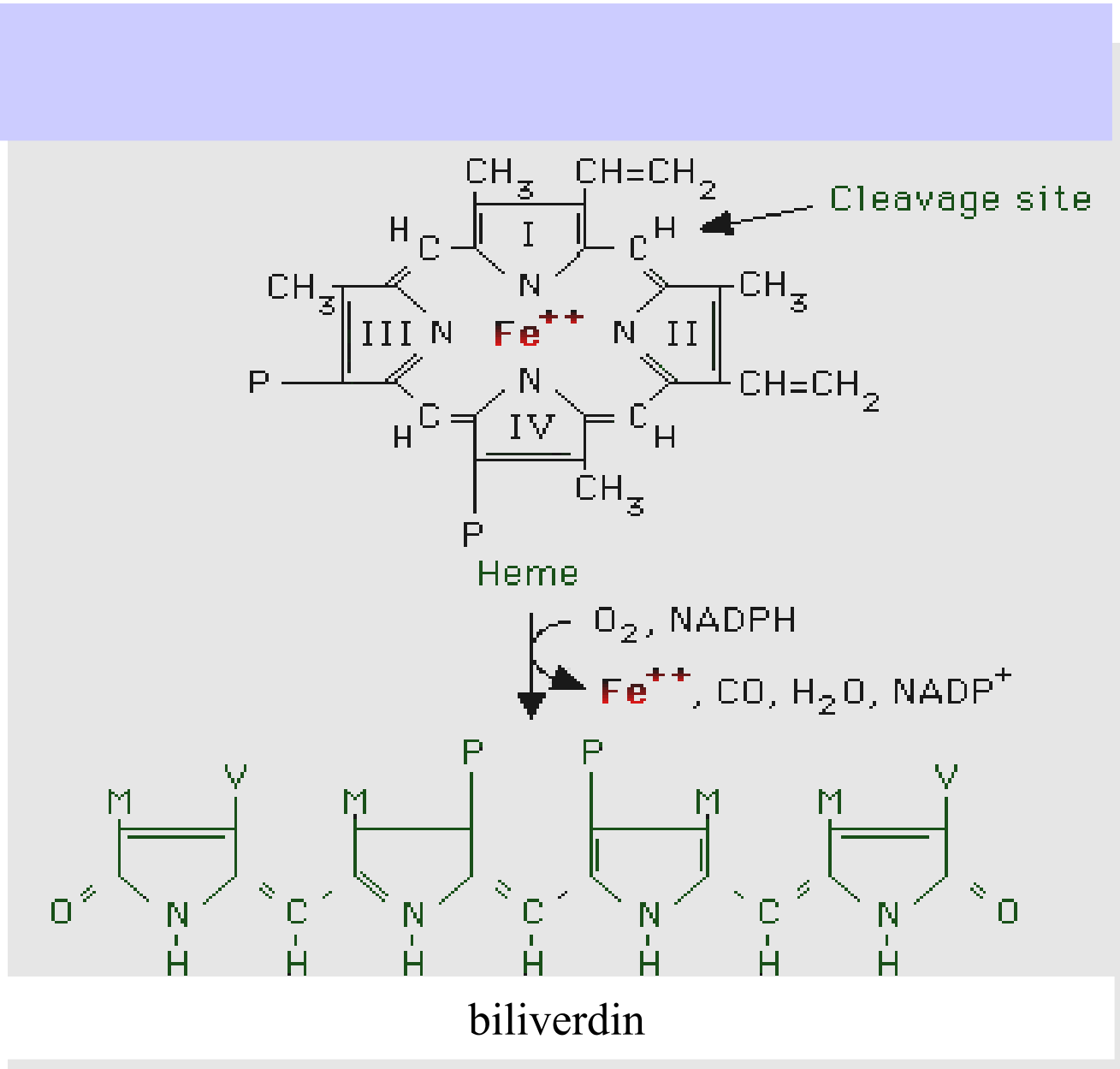


# Hemoglobin lebontás



- Vvt 120 nap, 6 g Hg/nap
- RES (felismerés, oxidáció, redukció, proteolízis, hem és vas)
- Hem lebontás helye: máj, lép, eritroid sejtek
- Oxidáció globinhoz kötve **verdoglobin**
- Fe ++ felszabadul
- Fe+++ oxidálódik
- Ferritinhez kötődik
- Gyűrű lehasadás a globinról , globin proteolízis
- Porfirin gyűrű oxidációja (hem oxigenáz) **biliverdin**
- Biliverdin reduktáz **bilirubin**

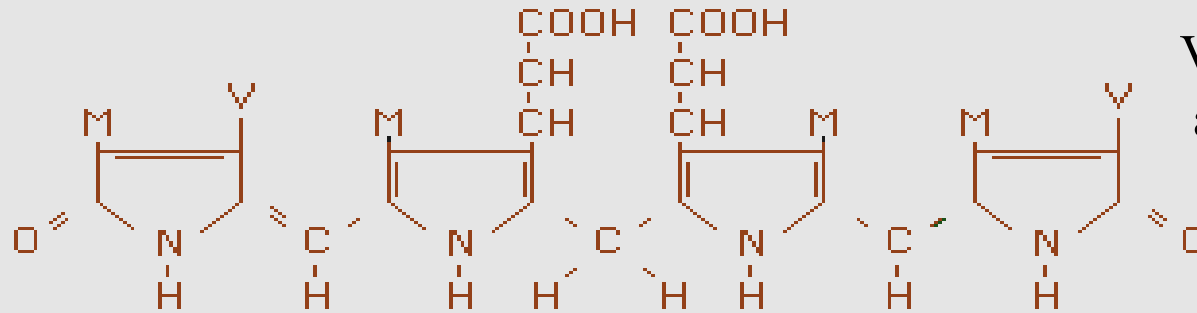
# Hemoxigenáz által katalizált reakció





# Bilirubin konjugációja a májsejtben

Indirekt bilirubin



Vérkeringésben albuminhoz kötődik

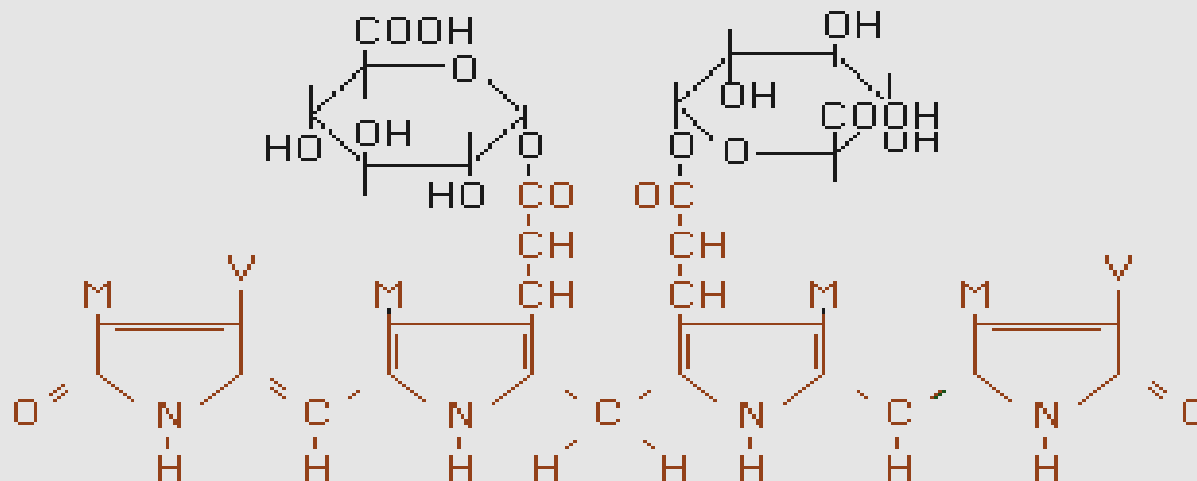
bilirubin

Two separate steps

Two UDP-glucuronic acid

Two UDP

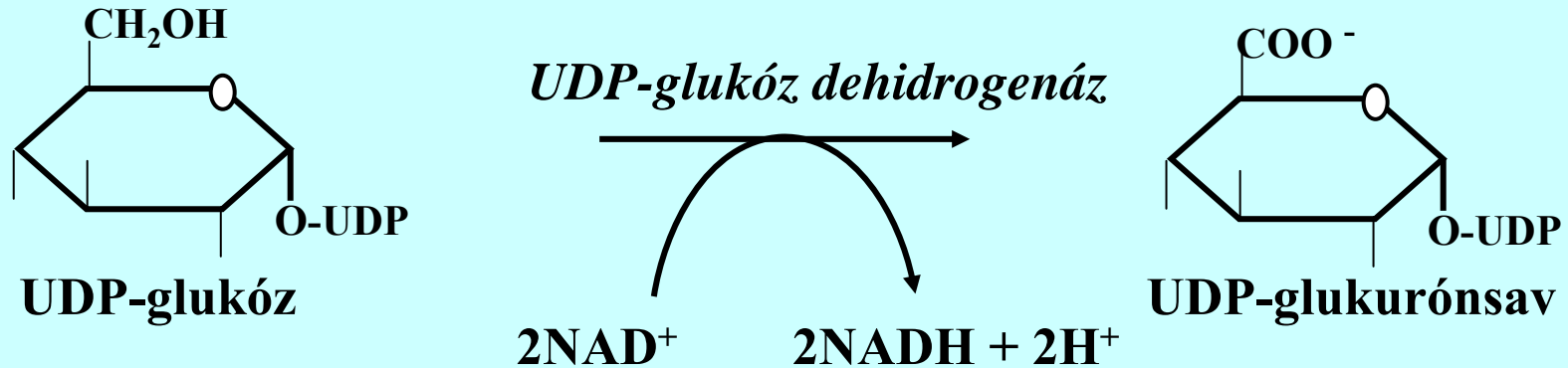
májban



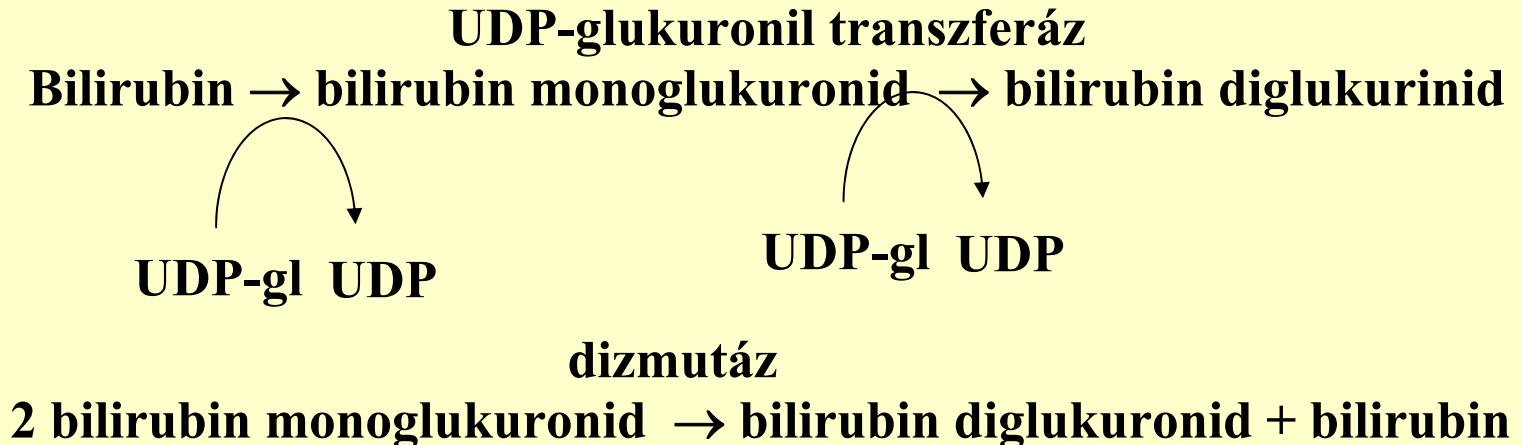
Bilirubin diglukoronid

# Konjugált bilirubin

## 1. UDP-glukurónsav képződés



## 2. A bilirubin glukuronidációja



# Bilirubin

## **indirekt reakciót adó**

- **nem konjugált**
- **metanolban, zsírban oldódik**
- **neurotoxicus**
- **intrauterin elimináció**
- **máj betegség (e.g. Hepatitis),**
- **nincs a vizeletben**

## **direkt reakciót adó**

- **konjugált**
- **vízben oldódó,**
- **nem toxikus**
- **extrauterin elimináció**
- **epevezeték elzáródás: konjugált bilirubin reflux a vérbe**
- **vizelettel ürül**

# BILIRUBIN

Vérben: albuminhoz kötve szállítódik

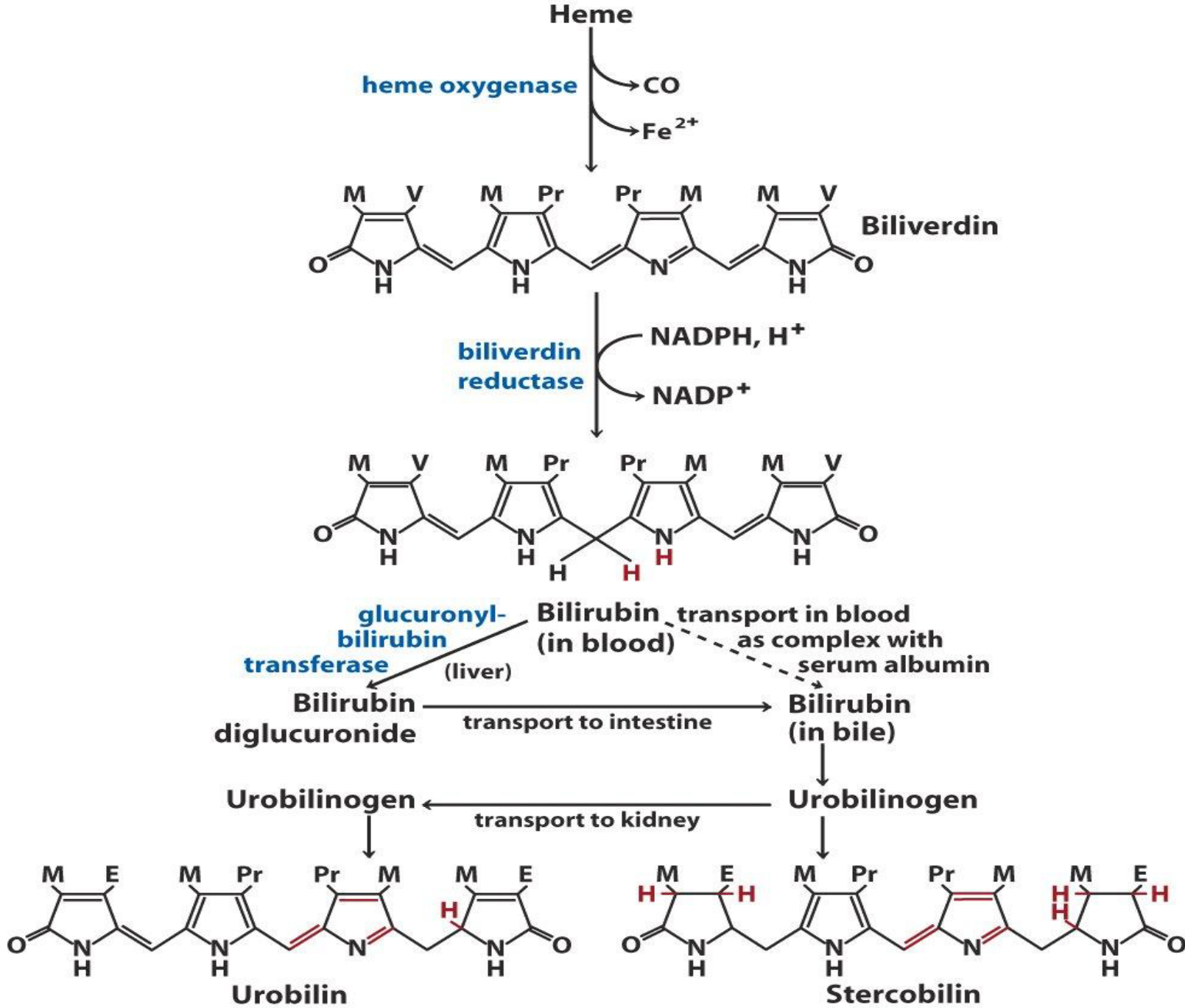
Májban: konjugálódik  
Bilirubin diglucoronid

Epe vezeték útján :  
Vékonybélbe jut

Vastag bélben                      redukció  
Dekonjugáció, szintelen **urobilinogen** képződés

FECES  
Színes urobilinek  
(oxidáció: sötétedés)

Visszaszívódás, kiválasztás  
intrahepatikus urobilingen ciklus



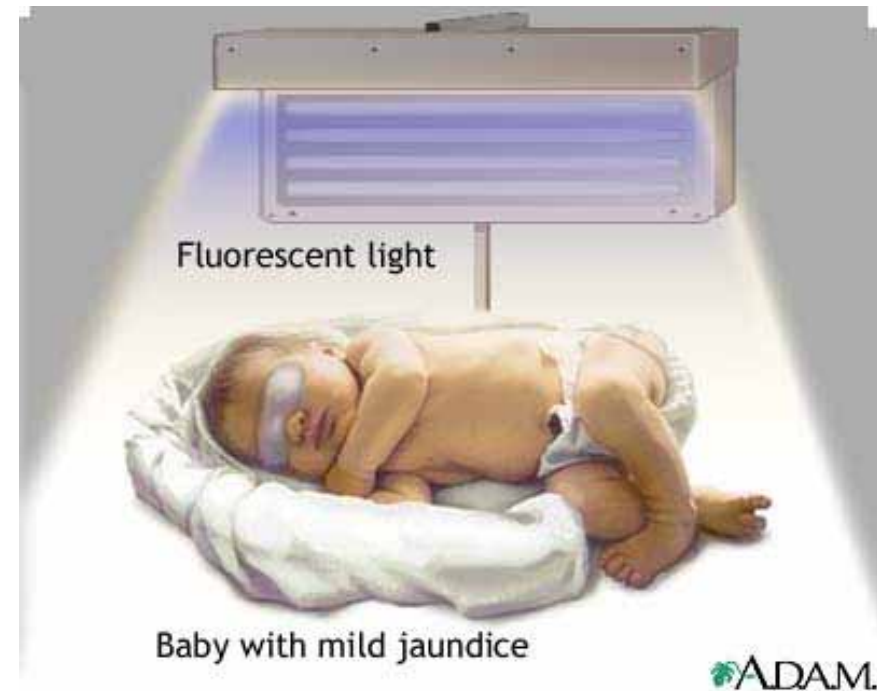


## Élettani sárgaság (icterus)

A magzati vörösvérsejtek elpusztulnak.

Az éretlen májat megterheli, bilirubin szaporodik fel a vérben, a bőrt a szemfehérjét (sclera) sárgára festi

- 2. életnapon kezdődik, 10. napra megszűnik
- 24 h belül kezdődő vagy 250 mmol/l-nél magasabb: kóros
- Az újszülött aluszékony, szopáskészsége csökken



**Magas bilirubin szint => 2.5 mg/dL/h**

## **Sárgaság (Icterus)**

### **Kernicterus – magicterus (bilirubin encephalopathia)**

- **A nem konjugált bilirubin - lipid oldékony – átjut a vér-agygáton.**
- **Speciális affinitása van bizonyos agyterületekhez: hippocampus, thalamus, striatum - fénylő sárga elszíneződés.**
- **Idegsejtek mitokondriumának károsodását okozza.**



## **Terápia:**

**fototerápia** — kék vagy zöld fénnel történő  
besugárzás



**bilirubin fotoizomerizálódik**  
(könnyebb lebomlás)

**Fototerápia+ riboflavin (B<sub>2</sub> vitamin)**

**riboflavin a fény hatására gerjesztődik**



**energiáját tovább adja a bilirubinnak → lebomlás**

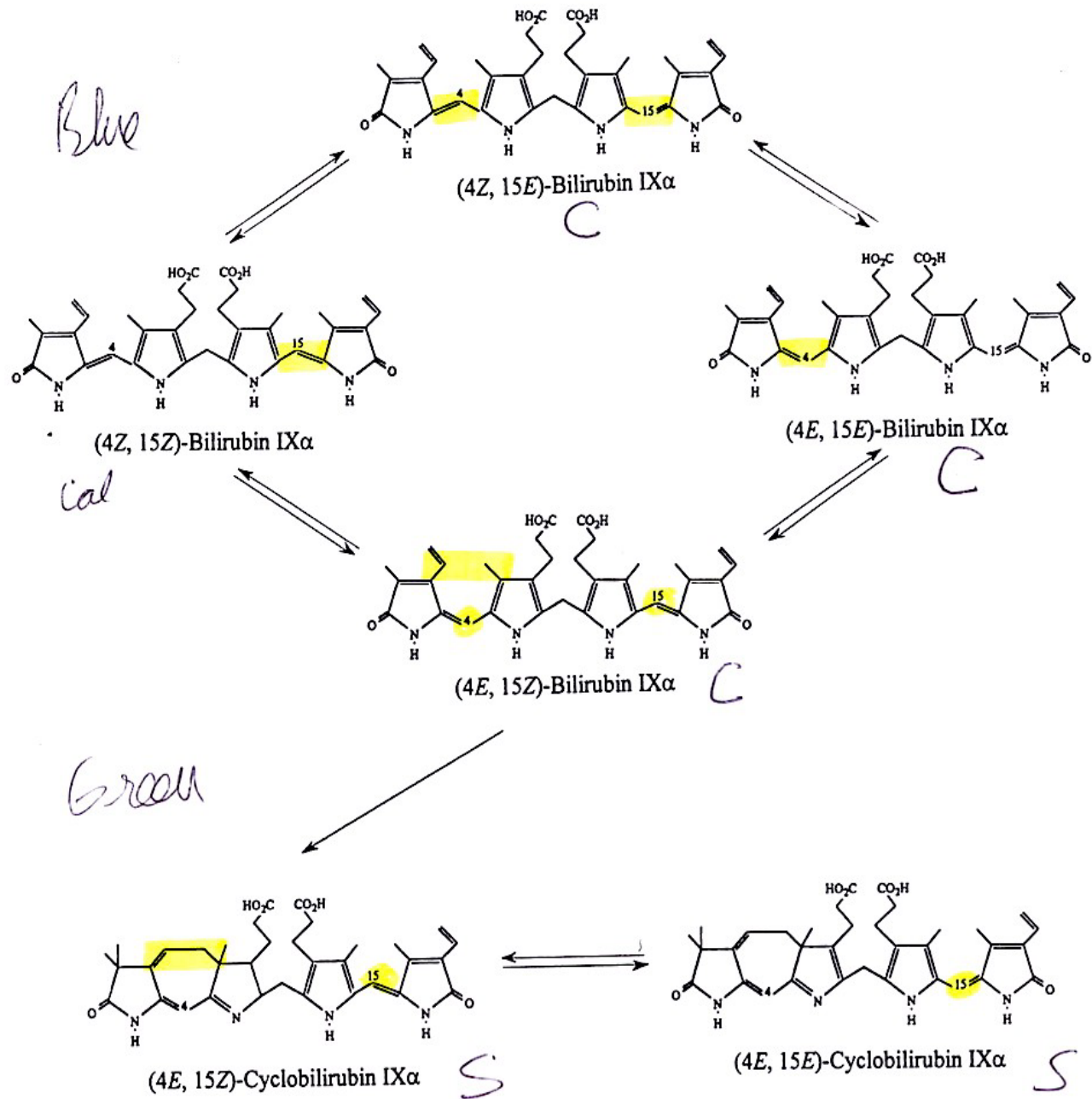


Fig. 1 Pathways of formation and structural formulae of the different bilirubin isomers.