

Blutabbauprodukt nimmt wichtiges Enzym in Beschlag

Forscher der Universität Bonn entdecken unerwartete Wechselwirkung zwischen dem Protein APC und Häm

Das Hämoglobin in den roten Blutkörperchen sorgt dafür, dass unsere Körperzellen genügend Sauerstoff bekommen. Beim Abbau des Blutfarbstoffs entsteht „Häm“, das wiederum den Protein-Cocktail im Blut beeinflussen kann. Wissenschaftler der Universität Bonn haben nun in aufwendiger Detektivarbeit herausgefunden, dass das „aktivierte Protein C“ (APC) von Häm in Beschlag genommen werden kann. Gleichzeitig kann APC aber auch die toxische Wirkung von Häm eindämmen. Die Erkenntnisse könnten künftig die Grundlagen für bessere diagnostische und therapeutische Verfahren zu Bluterkrankungen liefern. Die Studie ist vorab online im Journal „Antioxidants & Redox Signaling“ veröffentlicht. Die Druckfassung erscheint demnächst.

„Blut ist ein ganz besonderer Saft“, lässt Johann Wolfgang von Goethe seinen Mephistopheles sagen. Das Hämoglobin verleiht dem Blut die rote Farbe und sorgt dafür, dass die Erythrozyten (rote Blutkörperchen) Sauerstoff für die Atmung binden können. Dies geschieht über das im Hämoglobin gebundene „Häm“, bei dem es sich um eine Komplexverbindung aus einem zentralen Eisen-Ion und einem Porphyrin-Molekül handelt. „Beim Abbau der Erythrozyten entsteht sogenanntes labiles, regulatorisches Häm“, sagt Prof. Dr. Diana Imhof vom Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn. Da es in hoher Konzentration toxisch wirken kann, versucht der Körper, die Häm-Menge in Schach zu halten.

Schon seit Längerem ist bekannt, dass dieses „labile, regulatorische Häm“ einen Einfluss auf die Wirkung von Biomolekülen hat. Das Team um Diana Imhof hat nun in kleinteiliger Detektivarbeit herausgefunden, welches der vielen Proteine im Blut besonders unter der Fuchtel des Häms steht. „In den vergangenen Jahren hat unsere Arbeitsgruppe eine große Datenbank mit Modellpeptiden aufgebaut“, berichtet Imhof. Bei den Peptiden handelt es sich um einzelne Protein-„Schnipsel“, aus denen die zum Teil riesigen und komplexen Gebilde aufgebaut sind. Statt die gesamten Riesenmoleküle, die Proteine, in ihrer Gesamtheit zu untersuchen, nahmen die Forscher mit den Schnipseln zunächst eine Abkürzung.

Wissenschaftler fahndeten wie Profiler nach „Verdächtigen“

Ähnlich wie Profiler in Krimis, die aus Tatortspuren, Indizien und der Art der Straftat Schlüsse auf das Verhalten des Täters ziehen, gingen die Pharmazeuten der Universität Bonn vor. Die Wissenschaftler suchten mit einem Algorithmus gezielt in der Datenbank nach Proteinschnipseln, die potenziell mit Häm eine Verbindung eingehen können. Aus diesen Daten konnten sie schließen, dass das „aktivierte Protein C“ (APC) ein besonderer Kandidat für die Hämbindung ist. Dieses Enzym ist durch seine blutgerinnungshemmende und Gerinnsel-auflösende Wirkung bekannt, kann aber auch zellschützende und entzündungsmindernde Aufgaben übernehmen.

„Der Einfluss des Häms auf die Funktion des APC lag bislang weitgehend im Dunkeln“, sagt Imhofs Mitarbeiterin und Erstautorin der Studie Marie-Thérèse Hopp. Die Wissenschaftler untersuchten den Zusammenhang mit reinen Verbindungen im Reagenzglas und anhand von Blutplasmaproben, die das Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Bonn zur Verfügung stellte. Dort unterstützten Prof. Dr. Bernd Pötzsch und Dr. Nasim Shahidi

Hamedani die Pharmazeuten darüber hinaus mit Knowhow, APC-Proben, Testsystemen und Messgeräten. „Dabei zeigte sich, dass die enzymatische und antikoagulierende Aktivität von APC in Anwesenheit von Häm verringert ist“, berichtet Hopp. Wenn zu wenig APC vorliegt oder dessen Aktivität eingeschränkt ist, steigt zum Beispiel die Gefahr, dass sich ein Gerinnsel in der Blutbahn festsetzt und eine Thrombose, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall auslöst. Bei Erkrankungen mit erhöhtem Aufkommen von labilem Häm (hämolytische Erkrankungen), wie beispielsweise Sichelzellanämie, treten in der Tat häufiger thrombotische Komplikationen auf.

Größere Tragweite als bislang vermutet

„Deshalb ist der Einfluss des Häms auf das Enzym APC von größerer Tragweite als wahrscheinlich bislang vermutet“, sagt Imhof. Andererseits hat das Team herausgefunden, dass APC die Zellen der inneren Blutgefäßwand wie ein Bodyguard vor einer zytotoxischen Wirkung des Häms schützt. Die Wissenschaftler kultivierten menschliche Endothelzellen und brachten sie mit Häm in Kontakt. Wenn gleichzeitig APC vorlag, wurde die toxische Wirkung von Häm auf die Zellen unterbunden.

„Wir sind überzeugt, dass dieses Zusammenspiel zwischen APC und Häm eine bedeutende Rolle spielt, weil zahlreiche andere Blutproteine, nach denen wir gesucht haben, keine Bindung mit dem Häm eingehen wollten“, sagt Imhof. Es lohne sich, den Einfluss des labilen, regulatorischen Häms auf das APC noch genauer auszuleuchten, um möglicherweise auch neue diagnostische und therapeutisch relevante Erkenntnisse mit Blick auf Blutgerinnungsstörungen, die während hämolytischen Erkrankungen auftreten, zu gewinnen. Imhof: „Das Terrain sollte noch viel intensiver untersucht werden, als dies bisher der Fall war.“

Publikation: Marie-Thérèse Hopp, Nour Alhanafi, Ajay Abisheck Paul George, Nasim Shahidi Hamedani, Arijit Biswas, Johannes Oldenburg, Bernd Pötzsch, and Diana Imhof: Molecular insights and functional consequences of the interaction of heme with activated protein C, „Antioxidants & Redox Signaling“, DOI: 10.1089/ars.2019.7992