

Peroxisomen

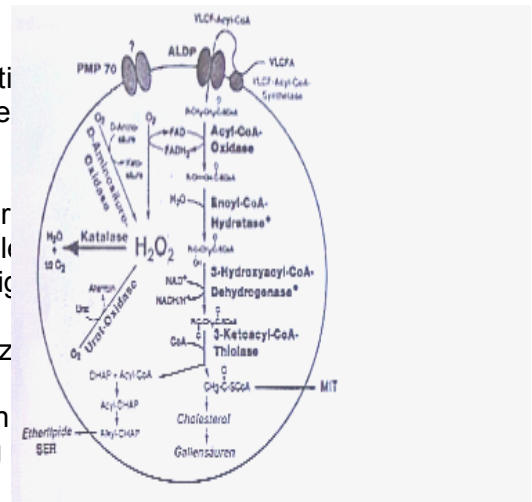
Adrenoleukodystrophie (ALD) – Cerebro-Hepato-Renales Syndrom (CHRS)

Mitte der fünfziger Jahre nannten die Entdecker die winzigen Körperchen „Microbodies“
 Heute: Peroxisomen – aufgrund Nachweise, dass sie Oxidasen
 (Wasserstoffperoxydproduktion) und Katalase (Peroxydabbau) enthalten (Christian
 de Duve, belgischer Biochemiker, Nobelpreis)
 In den sechziger Jahren entwickelte Prof. Fahimi eine Methode um die Katalase in den
 Peroxisomen nachzuweisen.

Vorkommen:
 in allen kernhalti
 Leber und Niere

Aufbau:
 einfache Membr
 in manchen Zelle
 aber kugelförmig

Die Halblebensz
 Tage.
 Ihr Abbau durch
 Verschmelzung
 Minuten.



Funktion:

- Wasserstoffperoxydstoffwechsel (Oxydase +Katalase)
- weitere Enzyme für den Abbau verschiedener Lipide
- Biosynthese komplexer Fette (Plasmalogene), Cholesterin und Gallensäure
- Abbau bestimmter Umweltgifte

Peroxisomen mit Xenobiotika (Fremdstoff) behandelt ☹ starke Vermehrung
 „Peroxisomenproliferatoren“: Weichmacher aus der Plastikindustrie
 Schmieröle und andere Erdölprodukte
 Lipidsinkende Pharmaka (Fibrate)
 Aspirin
 Körpereigene entzündungsfördernde Botenstoffe
 (Prostaglandine und Leukotriene)

Entstehung von Peroxisomen:

In den siebziger Jahren: abknospende kleine Bläschen vom Endoplasmatischen Retikulum

Heute: peroxysomale Proteine an freien Ribosomen synthetisiert und dann in bereits existierende Peroxisomen mit Hilfe von Signalsequenzen und spezifischen Rezeptoren hineintransportiert (Endozytose oder regulierbare Poren?)

Zwei Arten solcher „targeting“-Signale (PTS):

- einfaches PTS 1 (SKL): aus drei Aminosäuren (Serin, Lysin und Leucin)

- komplexeres PTS 2

Im Gegensatz zu Proteinen der Mitochondrien können Peroxysomen sogar gefaltete und oligomerisierte Proteine importieren.

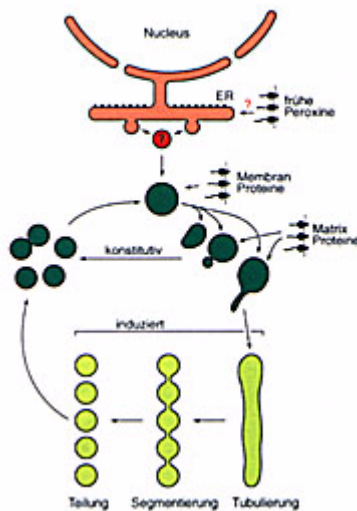
Zwanzig verschiedene Proteine, die an der Biogenese der Peroxysomen beteiligt sind, sind identifiziert („Peroxine“, Pex 1p bis Pex 20p):

- Pex 5p: Import der SKL-haltigen Proteine (PTS1-Rezeptor)
- Pex 7p: Import der PTS2-haltigen Proteine (PTS2-Rezeptor)

⇒ Bei Mutationen der Gene für diese Rezeptor-Moleküle können die Proteine nicht in die Peroxysomen importiert werden und werden im Zytoplasma abgebaut und es kommt zum Zusammenbruch aller peroxysomaler Funktionen

Herkunft der Membran noch unbekannt: Membranlipide wahrscheinlich vom Endoplasmatischen Retikulum, Mechanismus des Einbaus der Membranproteine noch unklar

Biogenese der Peroxisomen



Vermehrung durch Teilung:

- konstitutiver Weg: Peroxysomen unter normaler Bedingungen kugelförmig
- induzierter Weg: Peroxysomen nach starker Anregung (Wachstumsfaktoren oder Xenobiotika) lange tubuläre Form und dann Teilung in kleine Kugeln

Bei einem Defekt der Peroxine kommt es neben den Störungen in der Neubildung und des Imports von Matrixproteinen auch zum Ausfall der Teilungsfähigkeit

Krankheiten aufgrund Funktionsstörungen der Peroxysomen werden in zwei Gruppen unterteilt:

- peroxysomale Biogenesestörungen (mehrere Funktionen gestört) ⌚ Peroxysomen fehlen
- peroxysomale Einzelenzymdefekte (ein einziges Protein verändert)

ALD: vererbte X-chromosomale Krankheit (Vorkommen 1:20.000 bis 1:100.000 Geburten) bereits 1923 als „Bronzekrankheit und sklerosierende Enzephalomyelitis“ bekannt erst fünfzig Jahre später erkannte man die Beziehung zum gestörtem Fettstoffwechsel, als man kristalline Einschlüsse in der Nebennierenrinde (Adreno-) von Patienten fand (Ablagerung großer Mengen langkettiger Fettsäuren) (typisch für peroxysomale Krankheiten) ⇒ Vermutung, doch zuerst Ausschluss, weil man Peroxysomen in der Leber fand. Erst Mitte der achtziger Jahre fand man heraus, dass nur die Peroxysomen für die Oxydation von langkettigen Fettsäuren zuständig sind ⇒ Einzelenzymdefekt

Das Gen wurde 1993 entdeckt

Das Genprodukt ist ein Transport-Protein in der Peroxysomenmembran, das langkettige Fettsäuren in die Matrix transportiert werden, damit sie dort abgebaut werden.

⌚ die langkettigen Fettsäuren lagern sich dann an den Myelinscheiden der Nerven an und rufen dort Entzündungen hervor und die weiße Hirnsubstanz wird zerstört

Kennzeichen: schwere Schäden der Myelinscheiden der Nerven
vorallem in der weissen Hirnsubstanz (deshalb Leukodystrophie)
Beeinträchtigung der Nebennierenrinde (Adreno-)
leichte Gleichgewichtsstörungen, Taubheit und Krämpfe

Therapie: Spezialdiät aus ungesättigten Fettsäuren

Gentherapie

Lovastatin (Entfernung von langkettigen Fettsäuren aus dem Blut)

4-Phenylbutyrat (4PBA)

Knochenmarktransplantation (KMT)

Lorenzo's Öl (Einige Wissenschaftler versuchten in den 80-er Jahren den Myelinschwund bei ALD-Patienten zu drosseln, indem sie diese mit einer Diät behandelten, wonach alle Fettsäuren der Nahrung entzogen wurde. Diese Diät zeigte keinerlei Wirkung. Der Körper kompensiert seinen Fettsäuremangel, indem er durch Biosynthese selbst Fettsäuren herstellt. Verabreichung von Ölsäure, senkt die Synthese um 50 Prozent, da dasjenige Enzym, das beim Abbau der langkettigen Fettsäuren eine Schlüsselrolle einnahm, das gleiche war, wie dasjenige, das bei der Biosynthese der langkettigen Fettsäuren involviert war. Verabreichte man dem Körper nun Ölsäure, so wurde das Enzym gewissermassen abgelenkt. Da die Ölsäure-Therapie nur zu 50 Prozent Wirkung zeigte, wurde den Patienten darauf Ölsäure und Erucasäure)

Cerebro-Hepato-Renales Syndrom:

Erstbeschreiber: Hans Zellweger (auch Zellweger-Syndrom genannt)

schwere genetische Erkrankung, bei der die Biogenese der Peroxysomen gestört ist

Alle peroxysomalen Stoffwechselfvorgänge komplett ausgefallen

Betroffene Kinder sterben noch während der ersten Lebensjahre

Kennzeichen der Säuglinge: Turmschädel

weit offene Fontanellen

herabgesetzte Muskelspannung

Entwicklungsstörungen im Gehirn, Krampfanfälle, Blindheit, Taubheit, Hypotonie

Chronische Gelbsucht mit Leberfibrose/-zirrhose und Nierenzysten

Entwicklungsstörungen des Skeletts, der Genitalien und Versagen der

Nebennierenrindenfunktion

Missbildung des Nervensystems, der Leber und Niere

Keine Peroxysomen in den Zellen

Therapie: Gentherapie