

Ina Buchholz und Jonathan Quast



„[Er] stieg bei Nacht aus seinem Grab und wandelte umher, seine Freunde und Verwandten brutal zu umklammern und in Besitz zu nehmen, ihnen das Blut auszusaugen bis sie schwach und erschöpft daran starben. Dieser Hatz [...] konnte erst Einhalt geboten werden, indem man ihm den Kopf abschlug oder den Körper aufbrach [...].“ (aus *Mercure galant*, 1693). So schildert es einer von vielen Fallberichten des späten 17. Jahrhunderts aus ländlichen Regionen Osteuropas (Abb. 1). Seitdem wurde die sagenumwobene Figur des Vampirs in Werken wie Bram Stokers „*Dracula*“ oder anderen Büchern, Filmen oder Serien aufgegriffen. Wie aber konnte sich eine derart grausame und doch faszinierende Gestalt entwickeln? Basiert sie nur auf der Phantasie der Menschen? Oder gibt es sie vielleicht wirklich?

Der deutsche Forscher Hans Günther beschrieb 1911 ein seltenes und teilweise schwerwiegend verlaufendes Leiden, welches die Entstehung des Vampir-Mythos grundlegend geprägt haben könnte. Erstaunlicherweise ähneln die Symptome der als Morbus Günther bekannten Krankheit in vielerlei Hinsicht den überlieferten Eigenschaften dieser blutrünstigen Wesen. In den letzten 100 Jahren wurden etwa 150 Fälle dokumentiert (Bhavasara et al., 2011), wobei aber vermutlich eine immense Zahl an leichten Erkrankungen aufgrund der mildereren Symptome, welche einen nahezu normalen Lebensstil ermöglichen, nicht erfasst worden ist. Morbus Günther, fachlich als kongenitale erythropoetische Porphyrie (CEP) bezeichnet (Günther, 1911), ist eine angeborene Störung der Aktivität eines Enzyms der Porphyrin-Synthese, der Uroporphyrinogen-III-Synthase (UROIII S). Porphyrine werden als Grundkörper vieler enzymatischer Cofaktoren im gesamten Stoffwechsel benötigt. Das wichtigste Porphyrin für den Menschen ist das Häm, welches unter anderem als roter Farbstoff des Blutes im Hämoglobin für den Sauerstofftransport verantwortlich ist. Eine Erkrankung an CEP verursacht aufgrund der enzymatischen Fehlfunktion eine verminderte Produktion von Häm sowie die Entstehung und Anreicherung von nicht-metabolischen Intermediaten der Häm-Synthese im Körper.

Der menschliche Stoffwechsel bildet Häm (Abb. 2) ausgehend vom Succinyl-CoA und der Aminosäure Glycin, welche zu Aminolävulinat verknüpft werden. Zwei solche Moleküle reagieren zu dem entsprechend substituierten stickstoffhaltigen Fünfring Porphobilinogen. Beide Schritte sowie alle folgenden werden von spezialisierten Enzymen durchgeführt. Nun werden vier der synthetisierten Porphobilinogene miteinander zum linearen Hydroxymethylbilan verbunden. Nachfolgend geschieht der bei CEP-Patienten problematische Syntheseschritt. Die UROIII S biegt das lineare Molekül und katalysiert einen Ringschluss, wobei zusätzlich die Orientierung des terminalen Fünfringes (D-Ring) invertiert wird (Abb. 3). Die Hydroxylgruppe am C20 wird als Wassermolekül abgespalten, sodass der A-Ring ein reaktives Methyliden trägt (Azafulveniumkation), wodurch ein nukleophiler Angriff von C16 auf C20 ermöglicht wird. Es kommt zur erneuten Bildung

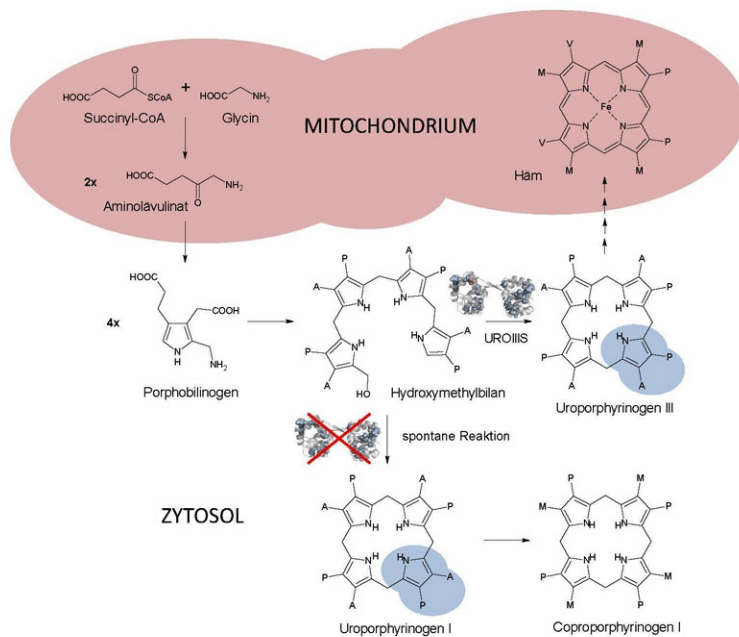


Abbildung 2: Schematischer Verlauf der Synthese von Häm sowie deren Störung bei CEP. Die Reaktion findet in den Mitochondrien sowie im Zytosol aller Körperzellen statt. Des Weiteren sind die beiden Ringorientierungen des Uroporphyrinogens I und III in blau hervorgehoben (Fortian et al., 2011; Mathews et al., 2001). A = Acetylrest, P = Propionylrest, M = Methylrest, V = Vinylrest.

eines Azafulveniumkations am C-Ring, da der makrozyklische Übergangszustand durch Brechen der C15/C16-Bindung und durch Inversion des D-Rings verlassen wird. Ein nukleophiler Angriff von C19 auf C15 schließt den Makrozyklus endgültig. An dem so entstandenen Uroporphyrinogen III werden anschließend in mehreren Schritten die Substituenten chemisch verändert. Das fertige Häm wird durch Einlagerung eines Eisenions in das Zentrum des Moleküls erhalten (Wriston Jr et al., 1955).

Die UROIIIIS besteht aus zwei identischen Untereinheiten mit jeweils einem β -Faltblatt umgeben von α -Helices, die über ein zweisträngiges β -Faltblatt verbunden sind (Abb. 3). Die Reaktion erfolgt im katalytischen Zentrum des Enzyms, welches sich genau zwischen diesen beiden Domänen befindet. A- und B-Ring des Hydroxymethylbilans sind an das Enzym

fixiert, während der D-Ring flexibel mit der wässrigen Umgebung in Kontakt bleibt, wodurch seine Rotation ermöglicht wird. Die UROIIIIS unterdrückt durch ihre katalytische Aktivität die spontan verlaufende nicht-enzymatische Reaktion des Hydroxymethylbilans zu Uroporphyrinogen I (Abb. 3, gestrichelt dargestellt). Im Falle der Fehlfunktion des Enzyms findet die thermodynamisch begünstigte Zyklisierung des Moleküls ohne die Umkehr der Ringorientierung statt, da ein nukleophiler Angriff des C19 auf das C20 erfolgt (Tietze et al., 1993). Uroporphyrinogen I wird im weiteren Verlauf zum Coproporphyrinogen I umgesetzt (Abb. 2), wobei sich die Fehlmetabolite gemäß ihrer Löslichkeit an verschiedenen Stellen des Körpers ablagern oder ausgeschieden werden (Fortian et al., 2011).

Die Krankheit CEP beschreibt mehr als 25 Mutationen, welche an verschiedenen Stellen der Gensequenz der UROIIIIS lokalisiert sein können. Die Patienten zeigen eine unterschiedlich starke Ausprägung der Symptome, welche auf der Art und dem Ort der Mutation basieren. Durch Mutationen wird die korrekt gefaltete Proteinstruktur destabilisiert und somit die Lebensdauer des Proteins in seiner aktiven Konformation verringert. Nahezu alle mutierten UROIIIIS besitzen eine gewisse katalytische Aktivität, wobei es aber abhängig von der Faltungsstabilität nach einer bestimmten Zeit zu einer drastischen Verminderung dieser Aktivität kommt. Die Krankheitssymptome resultieren daher aus einer Abnahme der Aktivität der UROIIIIS. Mehr als ein Drittel und somit der größte Anteil aller Erkrankungen ist auf die Mutation C73R zurückzuführen, bei der durch Veränderung der DNA-Sequenz ein Aminosäureaustausch von Cystein an Position 73 zu Arginin erfolgt ist. Diese Mutation erzeugt zudem die schwerwiegendsten Symptome, da die UROIIIIS hier etwa 380 mal schneller denaturiert als das Wildtypenzym (Fortian et al., 2011).

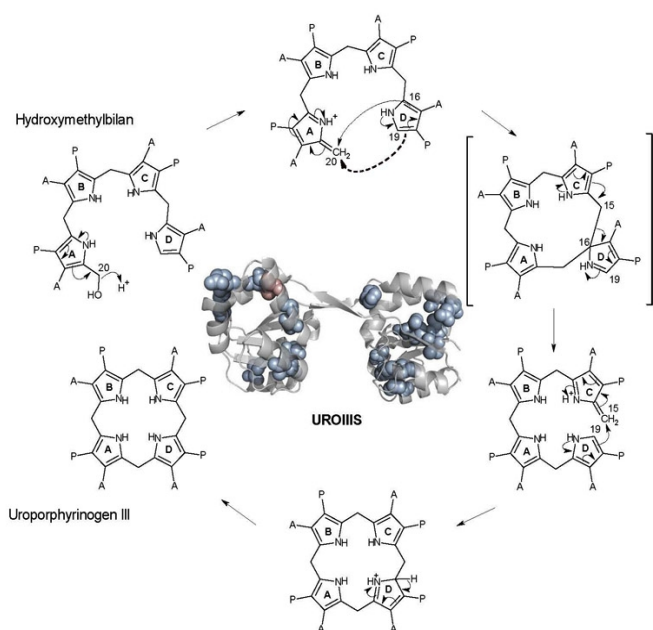


Abbildung 3: Reaktionsmechanismus zur Invertierung des D-Rings des Hydroxymethylbilans katalysiert durch die UROIII S und ohne das Enzym (gestrichelt dargestellt). Im Zentrum befindet sich die Proteinfaltungsstruktur der UROIII S bestehend aus α -Helices (spiralenartige Zylinder) und β -Faltblättern (breite Pfeile). Dargestellt sind außerdem 24 verschiedene Mutationsorte in blau sowie die Mutation C73R in rot (Fortian et al., 2011; Mathews et al., 2001).

Betrachtet man nun die äußerlich sichtbaren Merkmale dieser Mutation C73R, ist zunächst eine starke Lichtempfindlichkeit der Betroffenen zu erkennen, welche bei Kontakt mit Sonnenlicht vor allem an Gesicht und Händen höllische Qualen durch verbrennungsähnliche Wunden verursacht. Diese starke Unverträglichkeit kann biochemisch auf Ablagerungen der Fehlmetabolite in die Haut zurückgeführt werden, welche durch Licht des violetten sichtbaren Bereichs angeregt werden. Um die aufgenommene Energie wieder abzugeben, reagieren die Substanzen mit Sauerstoff im Gewebe und produzieren so reaktive Sauerstoffspezies, welche umliegende Hautzellen und im weiteren Verlauf ganze Gewebsschichten schädigen (Lim, 2005). Auch der Vampir meidet in nahezu allen Erzählungen das Sonnenlicht. Er schläft bei Tage in einer abgedunkelten Kammer oder einem Sarg und seine Haut reagiert auf Sonnenlicht mit blasenartigen Verbrennungen und Verkohlungen, welche zum Tod des Vampirs führen können.

Rotbraune bis violette Verfärbungen der Zähne und deren Fluoreszenz unter UV-Licht-Bestrahlung bezeichnen ein weiteres charakteristisches Symptom der CEP. Die Fehlmetabolite lagern sich während deren Entstehungsphase in den Zahnschmelz und das Zahnbein ein (Bhavasara et al., 2011) und führen zu den genannten Verfärbungen. Aufgrund dieser sogenannten Blutzähne kann der Eindruck erweckt werden, die Person habe gerade Blut getrunken. Der Urin der Patienten zeigt ähnliche Verfärbungen und Fluoreszenz, da die Fehlmetabolite ebenfalls ausgeschieden werden. Beobachtungen des vampirischen Urins sind nicht dokumentiert und können dieser Darlegung daher nicht dienen.

Durch die verminderte Bildung von roten Blutkörperchen leiden die Erkrankten an hämolytischer Anämie (Blutarmut). Da sich dieses Leiden durch Bluttransfusionen mildern lässt (Piomelli et al., 1986), besteht die naheliegende Vermutung, dass die Symptome durch den Verzehr bluthaltiger Nahrung ebenfalls gelindert werden können. Das Trinken von Blut ist die bekannteste Eigenschaft jedes Vampirs und kann so mit der Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Ebenso ist eine fast schneeweiße und eiskalte Haut charakteristisch in der Beschreibung dieser Wesen. Im Blut der CEP-Patienten befindet sich eine zu geringe Konzentration an rotem Blutfarbstoff Häm, wodurch eine chronische Sauerstoffunterversorgung des Gewebes entsteht. Häufig benannt ist die Abneigung eines Vampirs gegenüber Knoblauch. Möglicherweise besteht auch hier eine Parallele zur CEP, da die in Lauchgewächsen allgemein enthaltenen Derivate der nicht-proteinogenen Aminosäure Alliin die Eigenschaft haben können, die Cytochrom P450 Produktion in der Leber anzuregen. Einige Formen des Cytochrom P450 sind an hämolytischen Prozessen beteiligt (Fibach et al., 2008) und würden so bei erhöhtem Konsum von Knoblauch die ohnehin schon bestehende Anämie und deren Symptome noch weiter verstärken. Die bei CEP durch hämolytische Anämie ausgelösten Symptome Atemnot, Kopfschmerzen,

Sehstörungen und Herzrasen (Schwartz, 2011) könnten zudem für einen Bauern des 17. Jahrhunderts durchaus wie die Raserei eines Vampirs ausgesehen haben.

Nicht nur im düsteren Osteuropa verursachte der Vampir große Aufmerksamkeit. Es existieren auch Geschichten über Wesen mit Vampir-ähnlichen Eigenschaften und Verhalten in China, Indonesien oder Afrika. Dies korreliert mit der Mutation *C73R*, welche ebenfalls panethnisch auftritt und Patienten dementsprechend verschiedenen Völkern überall auf der Welt angehören (Fortian et al., 2011).

CEP gilt heutzutage als therapierbar, jedoch nicht als heilbar. Die Benutzung von starken Sonnenschutzmitteln kann zur Vermeidung der Hautschäden beitragen, schützt bei schwerwiegenden Erkrankungen aber meistens nur bedingt. Diese Patienten sind, wie bereits geschildert, auf monatliche Bluttransfusionen angewiesen (Piomelli et al., 1986). Eine an sich erfolgversprechende Methode ist die Knochenmarktransplantation, die bei einigen Personen zu einer Linderung der Symptome führte (Harada et al., 2001). Dem gegenüber steht jedoch auch ein enormes Risiko in Form von Unverträglichkeiten durch die lebenslange Einnahme von Immunsuppressiva und einer etwaigen Abstoßungsreaktion des fremden Gewebes. Neuartige Gentherapien befinden sich noch in der Entwicklungsphase, könnten aber in der Zukunft den Durchbruch zur Bekämpfung seltener genetischer Krankheiten wie CEP darstellen.

Vergleicht man nun die Eigenschaften, die einem Vampir zugeschrieben werden, mit den Symptomen von an CEP erkrankten Patienten, könnte sich die Entstehung des Mythos zum Teil auf frühe Fälle dieses Leidens stützen. Dabei dürfen jedoch andere Umstände nicht außer Acht gelassen werden, auf die sich Vampirbeschreibungen um das 17. Jahrhundert berufen und die somit Beiträge zur Erschaffung der Vampirgestalt geleistet haben könnten. Medizinisches Wissen war vor allem in ländlichen Gegenden nur wenig vorhanden, sodass Menschen lebendig beerdigt wurden, die nur den Schein erweckten, tot zu sein. Des Weiteren könnten verschiedene Verwesungsprozesse den Körper einer Person wie einen Untoten wirken lassen (Barber, 1987). Trotz der aufgezeigten Parallelen besteht jedoch ein deutlicher Kontrast der modernen Darstellungen des Vampirs als edel und attraktiv wirkendes Wesen gegenüber den äußerlich entstellten Patienten, die an schweren Formen der CEP leiden.

Kontakt:	Schlauer Fuchs
<div data-bbox="172 215 408 517">  </div> <div data-bbox="172 517 408 819">  </div> <p data-bbox="432 215 938 367">Der Artikel wurde im Rahmen des Studienprojektes HighChem des Fachbereichs Biochemie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald verfasst (s. Woche 23).</p> <p data-bbox="432 383 938 506">Die Autoren, Ina Buchholz und Jonathan Quast, sind Studierende des Studiengang Master Biochemie an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald</p> <p data-bbox="432 521 938 584">(E-Mail: ib093703@uni-greifswald.de und pq093734@uni-greifswald.de).</p> <p data-bbox="432 636 938 730">Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. Sabine Müller (E-Mail: smueller@uni-greifswald.de).</p>	<p data-bbox="978 215 1366 277">Unsere Schlaue-Fuchs-Frage zu diesem Beitrag lautete:</p> <p data-bbox="978 338 1437 400">Wie lautet die fachliche Bezeichnung von Morbus Günther?</p>

Literatur:

[1] Barber P, *Forensic Pathology and the European Vampire*, Journal of Folklore Research, 1987. **24**, p. 1 - 32.

[2] Bhavasar R, Santoshkumar G, Prakash BR, *Erythrodontia in congenital erythropoietic porphyria*, J Oral Maxillofac Pathol, 2011. **15**, p. 69 - 73.

[3] Fibach E, Rachmilewitz E., *The role of oxidative stress in hemolytic anemia*, Curr. Mol. Med., 2008. **8.7**, p. 609 - 619.

[4] Fortian A, Castaño D, Gonzalez E, Laín A, Falcon-Perez JM, Millet O., *Structural, thermodynamic, and mechanistical studies in uroporphyrinogen III synthase: molecular basis of congenital erythropoietic porphyria.*, Adv Protein Chem Struct Biol, 2011. **83**, p. 43 - 74.

[5] Günther H., *Die Hämatorporphyrie*, Dtsch Arch Klin Med, 1911. **105**, p. 89 - 146.

[6] Harada FA, Shwayder TA, Desnick RJ, Lim HW, *Treatment of severe congenital erythropoietic porphyria by bone marrow transplantation*, J. Am. Acad. Dermatol., 2001. **45**, p. 279 - 282.

[7] Lim HW, *Pathogenesis of Photosensitivity in the Cutaneous Porphyrias*, Journal of Investigative Dermatology, 2005. **124**, p. 16 - 17.

[8] Mathews MA, Schubert HL, Whitby FG, Alexander KJ, Schadick K, Bergonia HA, Phillips JD, Hill CP, *Crystal structure of human uroporphyrinogen III synthase*, The EMBO Journal, 2001. **20**, p. 5832 – 5839.

[9] Piomelli S, Poh-Fitzpatrick MB, Seaman C, Skolnick LM, Berdon WE, *Complete suppression of the symptoms of congenital erythropoietic porphyria by long-term treatment with high-level transfusions*, N. Engl. J. Med., 1986. **314**, p. 1029 - 1031.

[10] Tietze LF, Geissler H, *Why is porphobilinogen the biological substrate for the formation of porphyrins - calculations on the conformation of acyclic tetrapyrroles and the acid-catalyzed cyclization of hydroxymethylpyrroles*, Angew. Chemie, 1993. **32**, p. 1038 - 1040.

[11] Wriston Jr et al., *The Mechanism of Porphyrin Formation*, Journal of Biological Chemistry, 1955. **215(2)**, p. 603 - 611.

[12] Schwartz RS, *Autoimmune and intravascular hemolytic anemias*. In: Goldman, Schafer: Cecil Medicine. 24th ed., 2011. chap. 163. Publisher: Saunders Elsevier.