5-Aminolävulinsäuresynthase

T. Stauch

Porphyrie-Speziallabor EPNET, Deutsches Kompetenz-Zentrum für Porphyriediagnostik und Konsultation, MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR, Karlsruhe, Deutschland

Synonym(e) ALAS; Succinyl-CoA:glycin C-succinyltransferase

Englischer Begriff 5-aminolevulinate synthase

Funktion - Pathophysiologie Enzym, das den ersten Schritt in der Biosynthesekette des Häms katalysiert. Es handelt sich um die Reaktion von Succinyl-Coenzym A mit Glycin unter Bildung der 5-Aminolävulinsäure (erster Porphyrinvorläufer). Zwei wesentliche Isoformen sind bekannt: Die 5-Aminolävulinsäuresynthase 1 (ALAS1) in der Leber sowie die 5-Aminolävulinsäuresynthase 2 (ALAS2) im Knochenmark. Die beiden Schlüsselenzyme („housekeeping enzymes“) unterscheiden sich besonders hinsichtlich ihrer Regulation. Während die 5-Aminolävulinsäuresynthase 1 in der Leber einer Feedback-Hemmung des Endproduktes Häm unterliegt, erfolgt die Regulation der 5-Aminolävulinsäuresynthase 2 mittels Induktion durch Eisen und Erythropoetin (EPO). Diese unterschiedlichen Steuerungsprinzipien erklären, dass Beeinträchtigungen, trotz ansonsten identischem, biochemi-

ischem Pfad der Hämsynthese, als primär hepatische oder auch als primär erythropoetische Stoffwechselstörungen (hepatische und erythropoetische Porphyrien) in Erscheinung treten können.

Klinisch relevante Mangelzustände bzw. Dysfunktionen der ALAS1 sind nicht bekannt. Beim Isoenzym des Knochenmarks existieren genetische Varianten, die sowohl eine verringerte als auch eine unregulierbar hohe Aktivität des Enzyms zur Folge haben. Im ersten Falle resultiert die Störung im klinischen Phänotyp einer sideroachrestischen bzw. sideroblastischen Anämie (SBA). Trotz adäquater Eisenbereitstellung kommt es infolge reduzierter Porphyrinsynthese zum medullären Hämmangel und damit zur Ausprägung einer mikrozytären Anämie. Ähnliche Auswirkungen haben ein Pyridoxalphosphat-Mangel (Kofaktor der ALAS) oder exogen-toxische bzw. iatrogene Einflüsse durch ALAS2-Inhibitoren (z. B. Isoniazid).

Eine dauerhaft erhöhte Aktivität der ALAS2 mündet hingegen in einer Überproduktion von Protoporphyrin, sodass die Verfügbarkeit von Eisen limitierend wird und das Protoporphyrin in freier Form akkumuliert. Das entsprechende Krankheitsbild ist die X-chromosomale Protoporphyririe (XLPP), die klinisch der erythrohepatischen Protoporphyririe ähnelt.

Diagnostische Bestimmungen von ALAS1 und ALAS2 erfolgen nicht. Für die Diagnosestellung der genannten Störungen stehen anderweitige metabolische Kriterien sowie molekulargenetische Analysen zur Verfügung.

S. a. ► [5-Aminolävulinsäure](#).