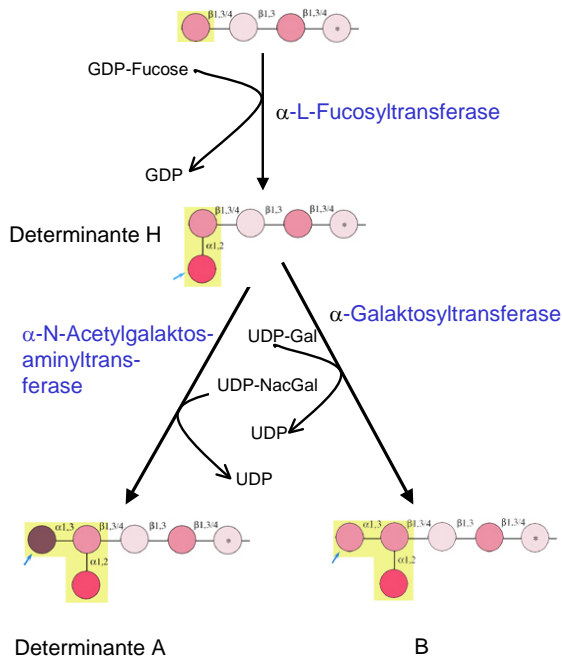




## Biosynthese der antigenen Determinanten

durch **Glykosyltransferasen**



nur 2 Gene für die 3 Transferasen:

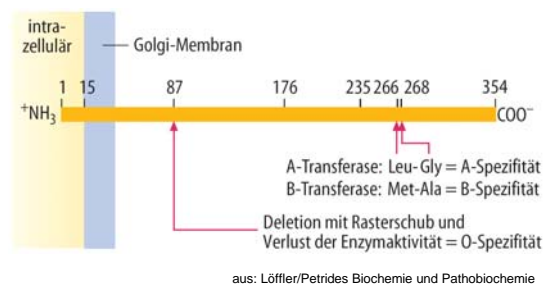
- Fucosyltransferase
- N-Acetylgalaktosaminyltransferase und α-Galactosyltransferase (Varianten eines Gens)

**BG 0:** nur Fucosyltransferase (Genotyp 0/0)  
rezessiv vererbt

**BG A:** zusätzlich zu Fucosyltransferase N-Acetylgalaktosaminyltransferase, keine α-Galactosyltransferase (Genotypen A/A, A/0)

**BG B:** zusätzlich zu Fucosyltransferase α-Galactosyltransferase, keine N-Acetylgalaktosaminyltransferase (Genotypen B/B, B/0)

**BG AB:** alle drei Enzyme (Genotyp AB)  
A, B: kodominant vererbt



aus: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie

BG-Antigene nicht nur auf Oberfläche der Erythrozyt.

"**Sekretoren**": Menschen, die hohe Konz. lösl. ABO-Antigene als Glykoproteine in Körperflüssigkeiten enthalten und diese zusammen mit Antigen H ausscheiden.

**Blutgruppen und Blutspende:** immer nur gruppengleiches Blut übertragen!  
Bg0 = **Universalspender** (nur im Notfall!)

**Physiologische Bedeutung der ABO-Blutgruppen:**

Blutgruppen sind zufällig entstanden, in versch. Populationen sehr unterschiedl. verteilt können unter bestimmten Bedingungen Vor- oder Nachteile haben:

- BG0: - anfälliger für Pest
- rel. Schutz vor schwerer cerebraler Malaria
- BGA: anfälliger für schwere Malaria

Weitere wichtige BG-Systeme:

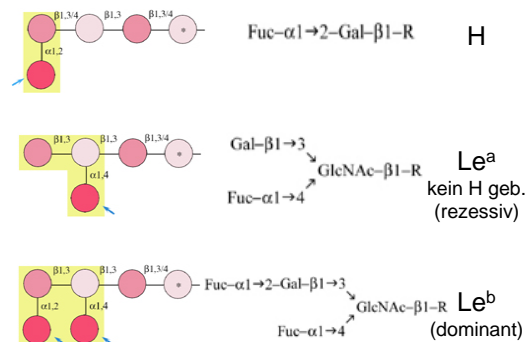
**Lewis-System:** Glykosphingolipide, primär unabhängig von ABO-System, aber chemisch mit ABO-verbunden, 2 Antigene, abgeleitet von Typ 1

Lewis-Antigene nicht in Erythroblasten gebildet, sondern von Erythrozyten aus Plasma importiert.

## Lewis-System

von Typ 1-Grundgerüst abgeleitet

Phänotyp



Genotypen: Le<sup>a</sup>, Le<sup>a</sup>; Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>; Le<sup>b</sup>, Le<sup>b</sup>

Phänotypen: Le(a+, b-), Le(a-, b+),  
Le(a-, b-)

### Rhesus- (Rh-) System

- 3 Proteine (**keine** Glykoproteine!)
- 2 Gene (D, C/E) auf Chromosom 1  
(nur D ist klinisch bedeutsam)  
und
  - Rh assoziiertes Glykoprotein (RhAG)

physiol. Funktion: RhAG-RhD-RhCE-Komplex = Ammoniak/Kohlendioxid-Transporter (Niere)

**Rh-Blutgruppen:** 2 Möglichkeiten  
(D, **Rh+**) oder (d, **Rh-**, Deletion in RhD-Gen)

**Rh+ dominant vererbt**, 85% der Europäer D

Probleme bei Rh-Inkompatibilität: Rh<sup>+</sup>-Fetus immunisiert Rh<sup>-</sup>-Mutter (v.a. unter der Geburt)  
Mutter macht bei 2. Schwangerschaft Antikörper („irreguläre A.“, IgG, placentagängig) → Hämolyse in Fetus (foetale Erythroblastose) **Morbus haemolyticus neonatorum (MHN)**.

Therapie: nach erster Schwangerschaft: Injektion inkompletter Rh-Antikörper in Mutter kurz nach Geburt;  
wenn Antikörper-geschädigtes Kind nach 2. Schwangerschaft geboren: Austauschtransfusion.

### Kell-Faktor

22 Antigene, nahe verwandte Glykoproteine, die nicht nur auf Erythrozyten vorkommen und bei Inkompatibilität zu sehr aggressiver Immunreaktion führen.

3 Blutgruppen: k (= K<sup>-</sup>, 91 %), Kk (=K<sup>+</sup>, 8,8 %). KK (=K<sup>+</sup>, 0,2 %).

Unbedingt vermeiden Kell-neg. gebärfähigen Frauen Kell-positives Blut zu geben:  
Kell-Antikörper (irreg. AK) hemmen Erythropoese in Fetus.

weitere Blutgruppensysteme z.B. **Kidd**(Jk<sup>a</sup>, Lk<sup>b</sup>) oder **Duffy** (Fya, Fyb) **Cellano**, **Lutheran**, **MNSs**, **P** und **Xg** .

Duffy negativ schützt vor *Plasmodium vivax* (Malaria tertiana).

Fremdblut immer riskant, besser Eigenblutspende

nicht nur auf Erythrozyten sind wichtige Antigene, sondern auch auf Leukozyten:

**HLA-System (human leukocyte antigens)**

= **MHC-System**

2 (3) Klassen von Antigenen, die auf allen kernhaltigen Zellen vorkommen.

## Blutplasma und (überwiegend) plasmatische Prozesse

## Blutplasma

niedermolekulare Bestandteile:

Bestandteil	mg/100 ml	mmol/l
Glucose (Nüchternblutzucker)	90	5
freie Fettsäuren	10 -20	0,3 - 0,6
Triglyceride	100	11
Phospholipide	200	2,6
Cholesterin	150	4
Lactat	9	1
Pyruvat	0,6	0,06
Citrat	2	0,1
Ketonkörper	0,8	0,15
Reststickstoff-Fraktion		
Harnstoff	30	5
Kreatinin	1	0,1
Harnsäure (Urate)	5	0,3
freie Aminosäuren und Peptide		etw. 2
Elektrolyte		310 mosmol/l

## Plasmaproteine

**Plasma** enthält viel(e) Protein(e)

(60-80 g/l), tausend(e?) verschiedene Proteine

**Serum** = Plasma - Gerinnungsfaktoren

**Bildungsort** der Plasmaproteine: **Leber**

(Ausnahmen: Immunglobuline (Plasmazellen), Chylomikronen (Dünndarmschleimhautzellen),  $\beta_2$ -Mikroglobulin (in MHC-I, alle kernhaltigen Zellen)).

Einteilung der Plasmaproteine nach:

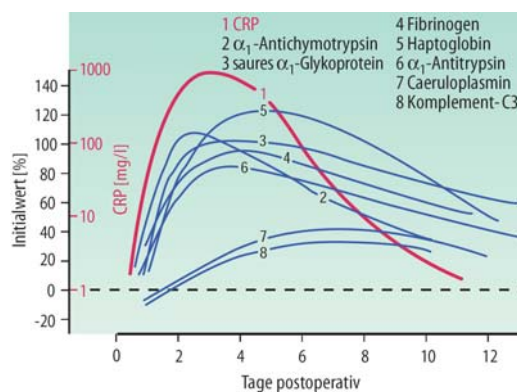
- **Struktur: Glyko-** (Nicht-G.: Albumin, Lysozym, C-reaktives Protein (CRP), Alpha-Amylase),  
**Lipo-, Metalloproteine**

- **Funktion:** Immunglobuline, Enzyme, Enzyminhibitoren (z.B. Proteaseinhibitoren), Hormone, Transportproteine, Akute Phase-Proteine, Scavenger (Ceruloplasmin als Radikalfänger, Haptoglobin).

## Transportproteine des Blutplasmas

Protein	Transport oder Bindung von
Präalbumin	Thyroxin, Retinol
Albumin	Pharmaka, Bilirubin, unverestete Fettsäuren, allg. Transportfunktion, $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{Cu}^{2+}$
Transcortin	Cortisol, Cortison, Progesteron
estrogenbindendes Protein	estrogene Hormone, Testosteron
thyroxinbindendes Protein	Thyroxin
Haptoglobin	Hämoglobin
Hämopexin	Hämin
Transferrin	Eisen
Selenoprotein P	Selen
Lipoproteine	Lipide, Steroidhormone, fettlösliche Vitamine

## Akute-Phase-Proteine



## Positive Akute-Phase-Proteine

<b>Inflammationsmarker</b>	- CRP
	- Serum Amyloid A
<b>Infektionsmarker</b>	- LBP
<b>Komplementfaktoren</b>	- C3, C4, C9
<b>Gerinnungsfaktoren</b>	- Fibrinogen
	- Plasminogen
	- Protein C/S
<b>Antiproteasen</b>	- $\alpha_1$ -Protease-Inhibitor
<b>Transportproteine</b>	- Ceruloplasmin
	- Haptoglobin
<b>Andere</b>	- Ferritin



**CRP**

**Pentraxin family** (Ca<sup>2+</sup>-dependent ligand-binding plasma proteins)  
Five identical nonglycosylated polypeptide subunits (206 AA)

- bindet an modif. Lipoproteine, veränd. Zellmembranen, Ribonukleoproteinpartikel, apoptot. Zellen
- opsonisiert Bakterien
- aktiviert Komplementsystem (klass. Weg)

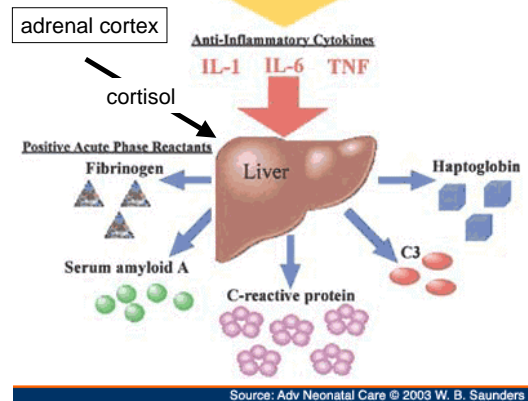
## Negative Akut-Phase-Proteine

- Albumin
- Transferrin
- Transthyretin (Präalbumin)
- Thyroxin-bindendes Globulin
- Alpha-Fetoprotein (AFP)
- Insulin-like growth faktor I
- Faktor XII

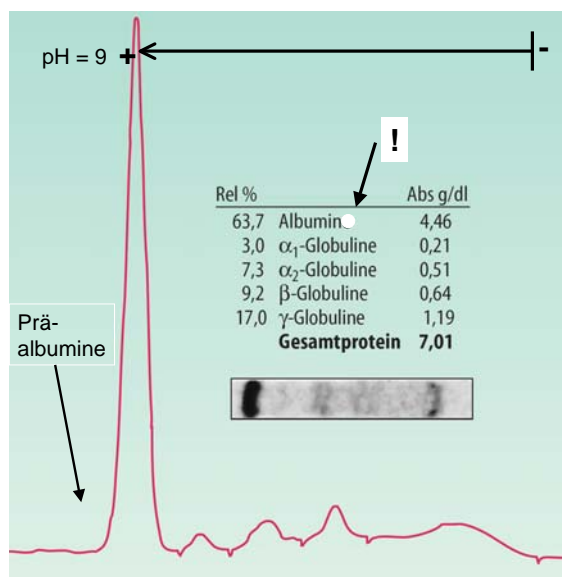
## Akute-Phase-Reaktion

Injury

INFLAMMATION



Auftrennung der Plasmaproteine nach Größe und Ladung durch **Elektrophorese** auf Celluloseacetatfolie



**Präalbumin:** Transthyretin, 1 PPK, 1 Gen, kein Glykoprotein; bindet Thyroxin und Retinol

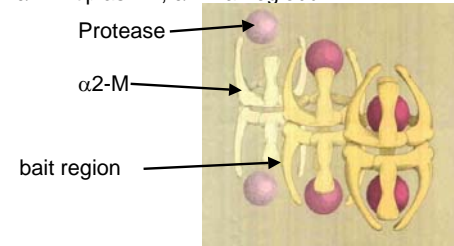
### Albumin:

- 1 PPK, 1 Gen, kein Glykoprotein, wichtig f. kolloidosm. Druck, bindet Fetts., Bilirubin, Ca, Cu
- 60 % außerhalb des Blutes
- pathol.: Transsudate (Alb.arm), Exsudate (Alb.reich)
- Analbuminämie etwas mehr Globuline, sonst keine Symptome!

### Globuline:

**$\alpha_1$ -Globuline:** z. B. saures  $\alpha_1$ -Glykoprotein,  $\alpha_1$ -Fetoprotein,  $\alpha_1$ -Antitrypsin (erbl. Mangel verbreitetster Gendefekt in Europa (1:750), weitere Proteaseinhibitoren:  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin; Thyroxinbindendes Globulin, HDL, Prothrombin

**$\alpha_2$ -Globuline:**  $\alpha_2$ -HS-Glykoprotein (= Fetuin-A), Haptoglobin, Coeruloplasmin, Plasminogen, VLDL,  $\alpha_2$ -Antiplasmin,  $\alpha_2$ -Makroglobulin

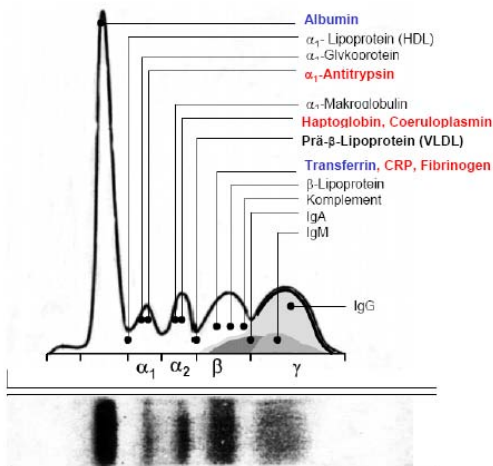


### β-Globuline:

β1: Transferrin, Hämoexin, C-reaktives Protein (CRP), Plasminogen, LDL

β2: Fibrinogen, β2-Mikroglobulin

γ-Globuline: Antikörper (IgA, G, M, D, E), Lysozym, Properdin



In **Immunelektrophorese** ca. 50 Proteine auftrennbar.

**Proteomics:** 2D-Gelelektrophorese + Massenspektrometrie  
>800 Proteine sicher nachgewiesen.

### Umsatz der Plasmaproteine

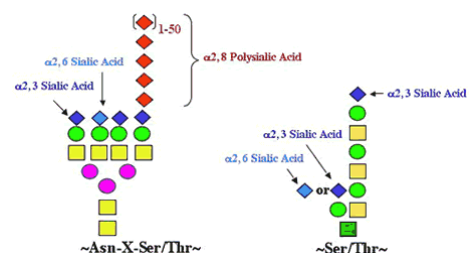
**Abbau** v.a. in **Leber**

Halbwertszeiten verschieden:

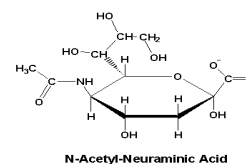
Protein	biologische Halbwertszeit (Tage)
Präalbumin	1,9
Albumin	19
α <sub>1</sub> -saures Glycoprotein	5,2
α <sub>2</sub> -Makroglobulin	7,8
Coeruloplasmin	4,3
Fibrinogen	3,2
Haptoglobin	2,4
Prothrombin	1

**Glykoproteine des Blutplasmas:** typ. Zucker: Glukose, Galaktose, Mannose, Fucose, Glucosamin, Galaktosamin, N-Acetylneuraminsäure = Sialinsäure)

Zuckerreste meist für biol. Funktion nicht essentiell, aber für molekulare Erkennung, z. B. Hormon-Rezeptor-Wechselwirkung, Abbau (Asialoglykoproteinrezeptoren auf Endothelzellen).



### Glykoproteine



= Sialinsäure

## Pathobiochemie der Plasmaproteine

### Dysproteinämien:

global: bei **Leberinsuffizienz**, nach langem **Hunger**.

spezifisch: verschiedene Typen

$\alpha$ -Typ: Albumin stark vermindert,  $\alpha$ -Globuline erhöht (z.B. **akute Phase**).

$\alpha_2$ - $\beta$ -Typ: Albumin stark vermindert,  $\alpha_2$ -Globuline und  $\beta$ -Globuline erhöht,  $\gamma$ -Globuline und Gesamtprotein meist vermindert (z.B. **nephrotisches Syndrom**)

$\gamma$ -Typ: Albumin vermindert,  $\gamma$ -Globuline erhöht (polyklonale Gammopathie, z.B. **Leberzirrhose**)

Defektproteinämien: z.B. Analbuminämie, A- $\beta$ -Lipoproteinämie (Apo B-Defekt).

### Hyperproteinämien:

einzelne Fraktionen erhöht: z. B. **Hyperlipoproteinämien** (versch. Typen)

oder

### Paraproteinämien:

einzelne Proteine erhöht

z.B. monoklonale Gammopathien bei

- **Makroglobulinämie Waldenström** (IgM)

oder

- **Myelom = Plasmocytom**; Immunglobuline erhöht und leichte Ketten von Antikörpern (*Bence-Jones-Protein*) im Harn

oder

Auftreten von **Tumormarkern** ( $\alpha$ 1-Fetoprotein, prostata-spezifisches Antigen (PSA))