

## Hämoglobin-Abbau

6 g/Tag!

2 Probleme: hydrophoben Porphyrinring lösl. machen für Ausscheidung, Eisen bewahren.

beginnt in mononukleärem Phagozytensystem (MPS)

erster Schritt: Erkennen und Extrahieren alter Erythrozyten.

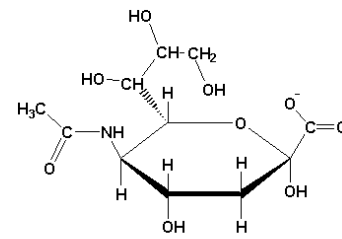
Wie von MPS erkannt?: am geringen Sialinsäuregehalt der Glykoproteine der Erythrozytenmembran. Phagozytierende Zellen haben **Asialoglycoprotein-Rezeptoren** auf Oberfläche.

wenn Hämolysen außerhalb MPS: Hb gelangt ins Plasma, gebunden an **Haptoglobin** (in Leber geb.  $\alpha_2$ -Globulin, Tetramer mit  $\alpha_2\beta_2$ -Struktur)

Haptoglobin-Hb-Komplex von MPS extrahiert.

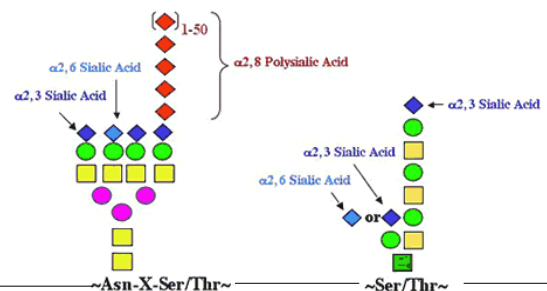
Warum Haptoglobin? Eisenverluste durch renale Hb-Ausscheidung verhindern.

Haptoglobinkonzentration im Plasma ist ein sensitives Maß für intravaskuläre Hämolysen.



N-Acetyl-Neuraminic Acid

= Sialinsäure



Glykoproteine, z. B. auf Zelloberflächen

von intravasal freigesetztem Hb kann Häm abgespalten werden, das wird gebunden an **Hämopexin** (in der Leber geb.  $\beta$ -Globulin).

Hämopexin-Häm Komplexe von Leber extrahiert.

Wenn excessive Hämolysen und Hämopexin erschöpft, dann Häm-Bindung auch an Albumin und so zur Leber.

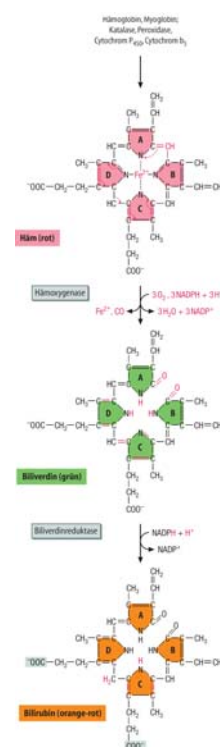
aus Häm freigesetztes Eisen wird nach Oxidation (Coeruloplasmin!) an Transferrin gebunden.

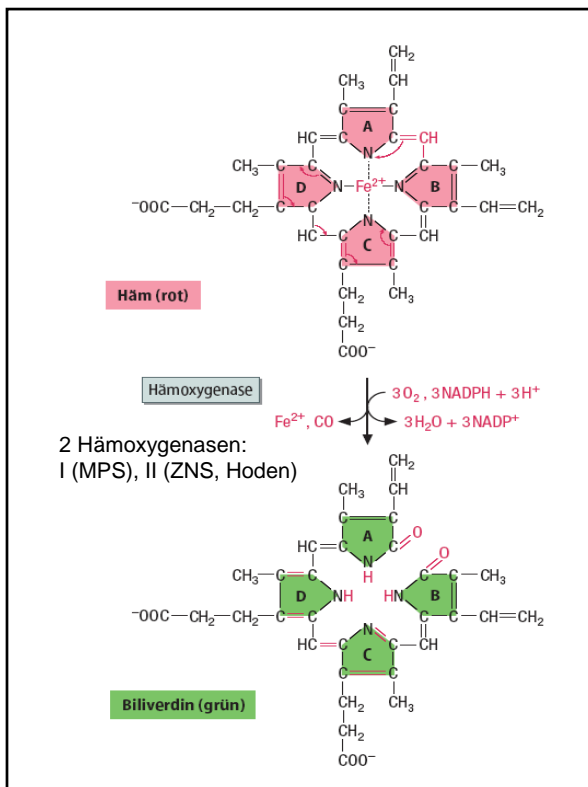
### weiter im Hauptweg des Hb-Abbaus:

in Zellen des MPS (RES) wird Häm von Globin getrennt,

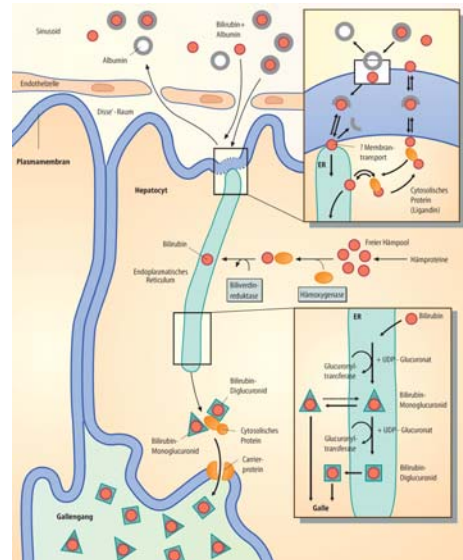
Globinabbau: lysosomale Proteolyse.

**Häm-Abbau:** (Häm nicht nur aus Hb, auch aus anderen Hämoproteinen!)

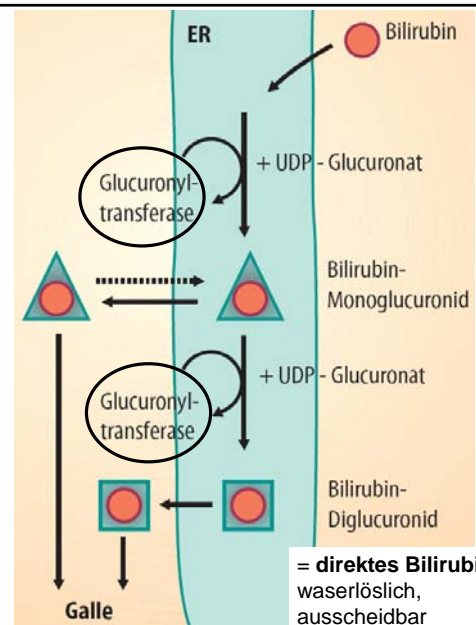
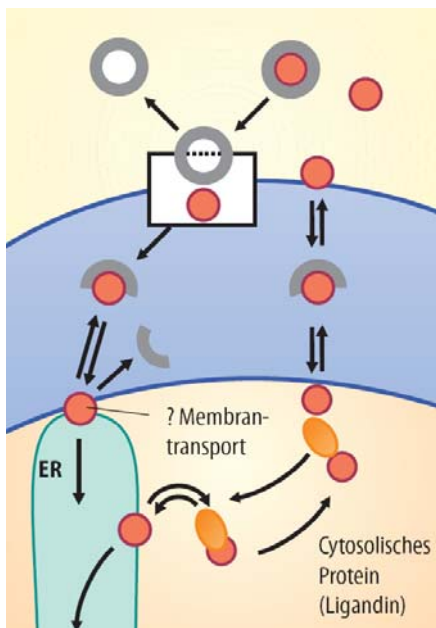




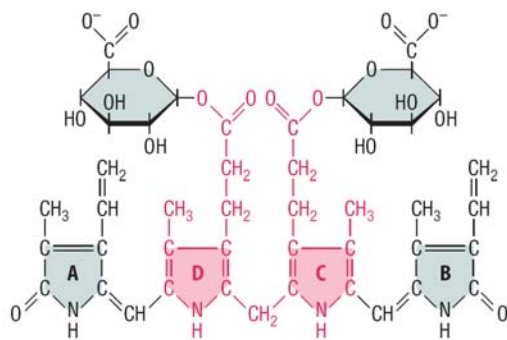
Bilirubin in Blutplasma hochaffin an Albumin gebunden = **indirektes Bilirubin**  
vor Nachweis mit Diazoreagens Methanolzugabe erforderlich.



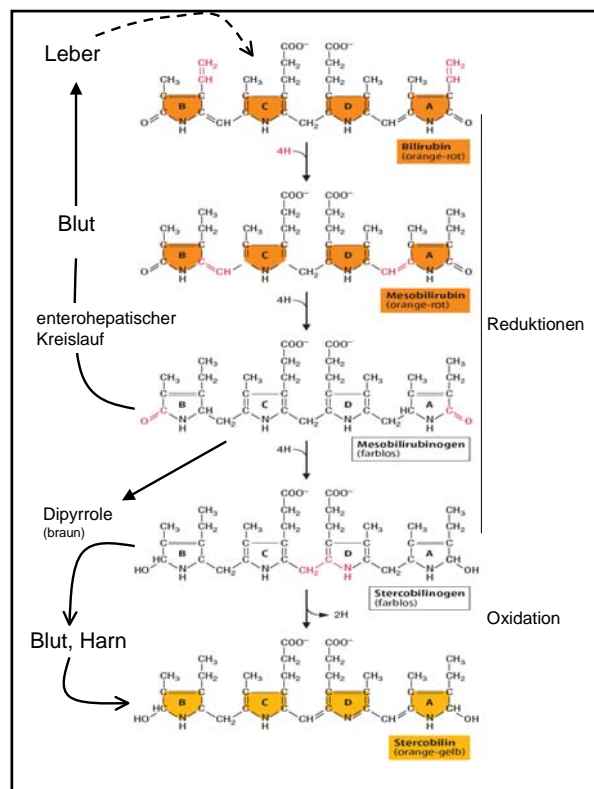
Bilirubinaufnahme in Leberparenchymzellen  
**carriervermittelter Transport**



Ausscheidung des dir. Bilirubins  
in Gallenkanälchen über  
**multispezifischen organischen Anionencarrier**



Bilirubin-Diglucuronid = direktes Bilirubin



### Pathobiochemie des Bilirubins

Gesamtbilirubin im Blut = 2-3 mg% = 34-51  $\mu\text{mol/l}$   
indir. (80 %) + dir. (20 %)

Zuviel Gesamtbilirubin im Blut: **Ikterus**

#### Erworbene Ikteren:

**prähepatisch** (hämolytisch): chronische Hämolyse, (z.B. GAPDH-Mangel, Spektrinmangel)

**indir. B. hoch, dir. B. kaum erhöht**,  
Stuhl und Harnfarbe normal

**hepatisch**: Zirrhose, Hepatitis, Chloroform

**indir. B. hoch, Stuhl hell, Harnfarbe normal**

gruppiert nach Ursache:

Bilirubinaufnahmestör. (**Absorptionsikterus**)  
Konjugationsstör. (**Konjugationsikterus**)  
Bilirubinabgabe (**Ausscheidungsikterus**)

**posthepatisch**: Gallenstein, Tumor

**dir. B. hoch, Stuhl hell, Harn dunkel**

**Neugeborenenikterus**: ungenügende Induktion der Glukuronyltransferase, Rh-Unverträglichkeit

**Gefahr: Kernikterus** (subthalamische Kerne) weil Blut-Hirnschranke unreif

**Therapie**: Phototherapie (Photobilirubin über Galle ausscheidbar), Barbiturate, Austauschtransfusion.

#### Erbliche Störungen des Bilirubinstoffwechsels:

##### Crigler-Najjar-Syndrom:

Ursache: Gendefekte der Glukuronyltransferase

2 Formen, schwer: keine Glukuronyltransferase Kernikterus), leichter: Monoglukuronyl-Bilirubin (Ikterus).

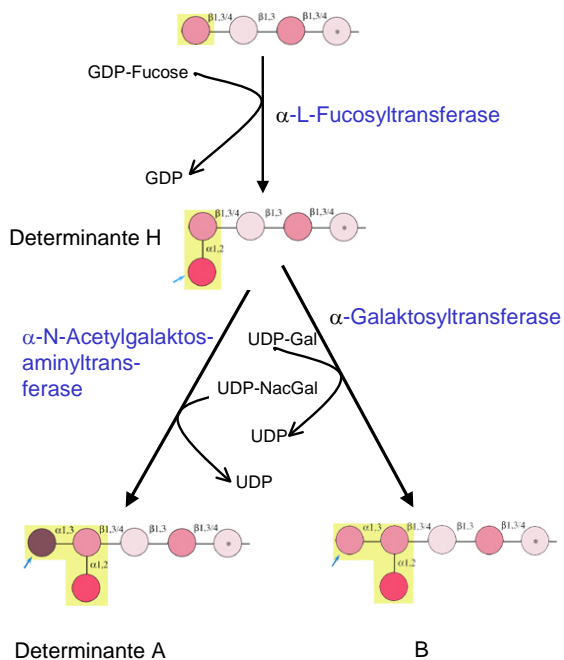
##### Mb. Meulengracht (= Gilbert Syndrom),

relativ häufig (3-10 % der Bevölkerung!) indir. Bilirubin mild erhöht, v.a. nach Fasten oder körperl. Belastung

**Ursache**: TA-Einschübe in TATA-Box des Glukuronyltransferase-Gens



## Biosynthese der antigenen Determinanten



2 Gene für die Transferasen:

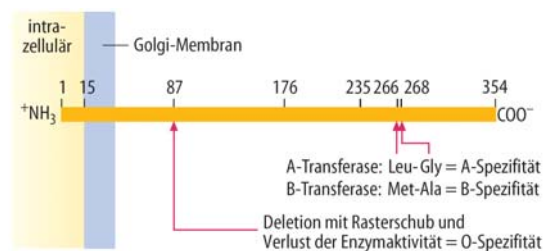
N-Acetylgalactosaminyltransferase und  $\alpha$ -Galactosyltransferase sind Varianten eines Gens

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

**BG A:** zusätzlich zu Fucosyltransferase N-Acetylgalactosaminyltransferase, keine  $\alpha$ -Galactosyltransferase (Genotypen A/A, A/0)

**BG B:** zusätzlich zu Fucosyltransferase  $\alpha$ -Galactosyltransferase, keine N-Acetylgalactosaminyltransferase (Genotypen B/B, B/0)

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



BG-Antigene nicht nur auf Erythrozytenoberfläche

"**Sekretoren**": enthalten hohe Konz. lösl. ABO-Antigene als Glykoproteine in Körperflüssigkeiten, scheiden diese zusammen mit Antigen H aus.

### Physiologische Bedeutung der ABO-Blutgruppen:

Blutgruppen sind zufällig entstanden, 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:

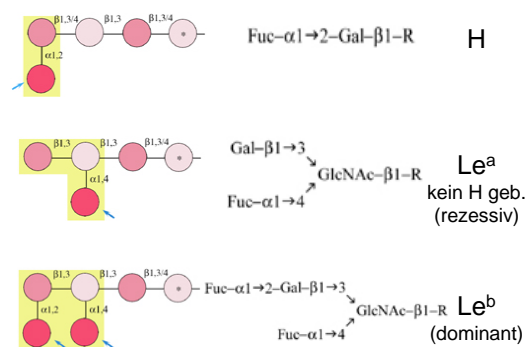
**Lewis-System:** Glykosphingolipide, primär unabhängig von ABO-System, aber chemisch mit ABO-verbunden, 2 Antigene, abgeleitet von Typ 1

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), nur D klinisch bedeutsam.

D (= Rh): physiol. Funktion unbekannt, (Ammoniumtransporter?)

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

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

Probleme bei Rh-Inkompatibilität: Rh+-Fetus immunisiert Rh- -Mutter (v.a. unter der Geburt) Mutter macht bei 2. Schwangerschaft Antikörper (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-, 91%), Kk (=K+, 8,8%).  
KK (=K+, 0,2%).

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

weitere Blutgruppensysteme z.B. **Kidd-System** (Jk<sup>a</sup>, Lk<sup>b</sup>) oder **Duffy-System** (Fya, Fyb).

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.