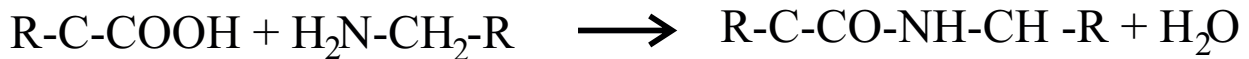


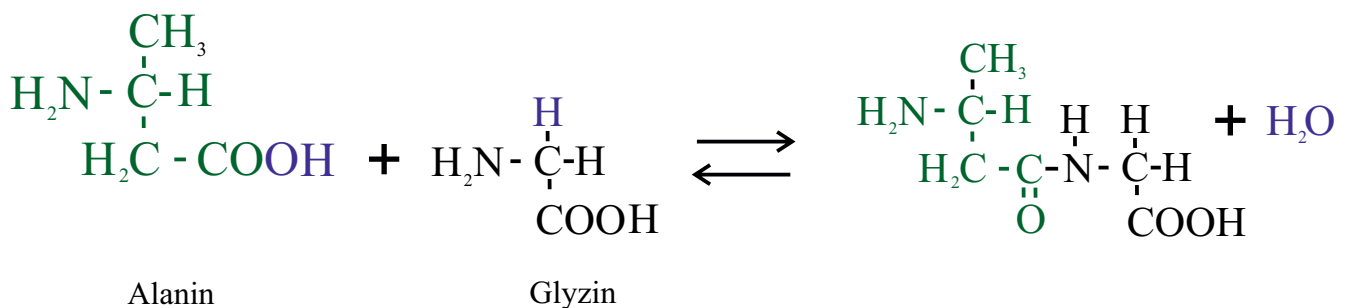
# Proteinstoffwechsel

## 1. Grundlagen

Proteine bestehen aus verketteten Aminosäuren und gehören zu den Grundbausteinen des Lebens. Die funktionellen Gruppen der Aminokarbonsäuren vereinigen sich leicht und schnell zur Peptidbindung. Sind ausreichend viele Aminosäuren vorhanden, so lassen sie sich zu einem Polypeptid zusammenfügen. Die Kette aus Aminosäuren repräsentiert die Primärstruktur.



Die Verknüpfung von Alanin und Glyzin zu einem Dipeptid.



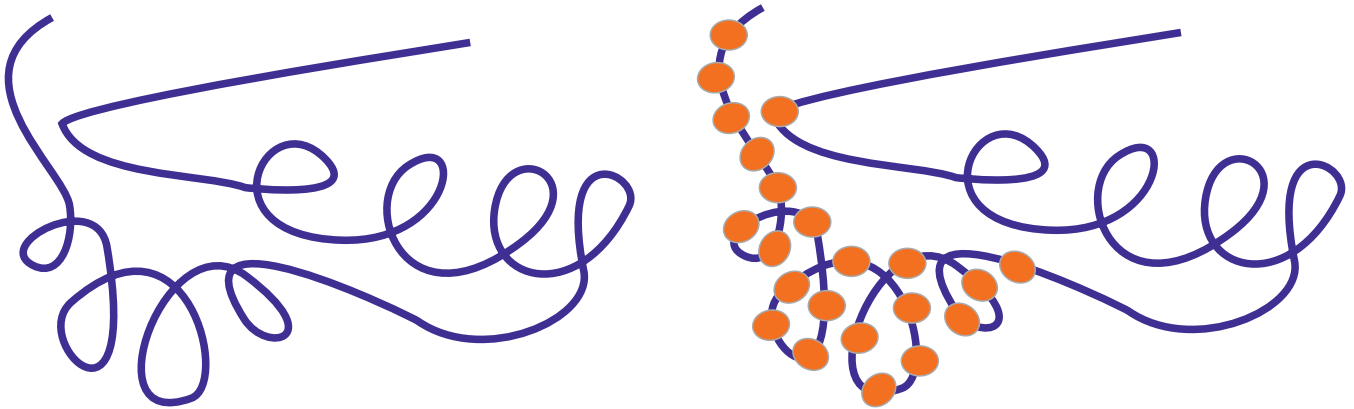
Es ist nicht konkret belegt, ab welcher Zahl von Aminosäuren im Peptidmolekül der Terminus Polypeptid Anwendung findet. Einkettige Polypeptide treten eher selten auf (monomere Polypeptide) und sind zumeist als Peptidhormon im menschlichen Körper anzutreffen. Zu ihnen gehören beispielsweise das Reproduktionshormon Prolaktin (199 Aminosäuren) und das Wachstumshormon Somatotropin (STH) mit 191 Aminosäuren im Molekül.

Bei dimerer Struktur sind zwei Peptidketten am Bau beteiligt. In der Klinischen Chemie sind dabei die Creatinkinase und das Insulin von hervorgehobener Bedeutung. Das Insulin gehört mit 51 Aminosäuren zu den kleinsten dimeren Proteinen.

Bei den meisten Proteinen sind zusätzlich Kohlenhydrate am Molekülbau beteiligt, wie beispielsweise am Follitropin (FSH) mit einem Kohlenhydratanteil von 16%. Die Zuckerkomponente beeinflusst Löslichkeit, Affinität und Spezifität des Hormons. Proteine mit einem Kohlenhydratanteil werden als Glykoprotein benannt. Nach der Proteinsynthese im endoplasmatischen Retikulum wird im Golgi-Apparat der Kohlenhydratanteil angefügt. Die Kohlenhydrate übertreffen in der strukturellen Vielfalt in der Anzahl der möglichen Isomere die Proteine mit Abstand. Die Verwendung eines Kohlenhydratanteils erhöht den Informationsgehalt und damit die biologischen Möglichkeiten eines Glykoproteins. Auch die antigenen Eigenschaften der Blutgruppen basieren auf Kohlenhydraten. Der Bau des A-Antigens erfolgt durch Verwendung von N-Acetyl-D-Galaktosamin, Glukose, Galaktose und N-Acetyl-D-Glukosamin.

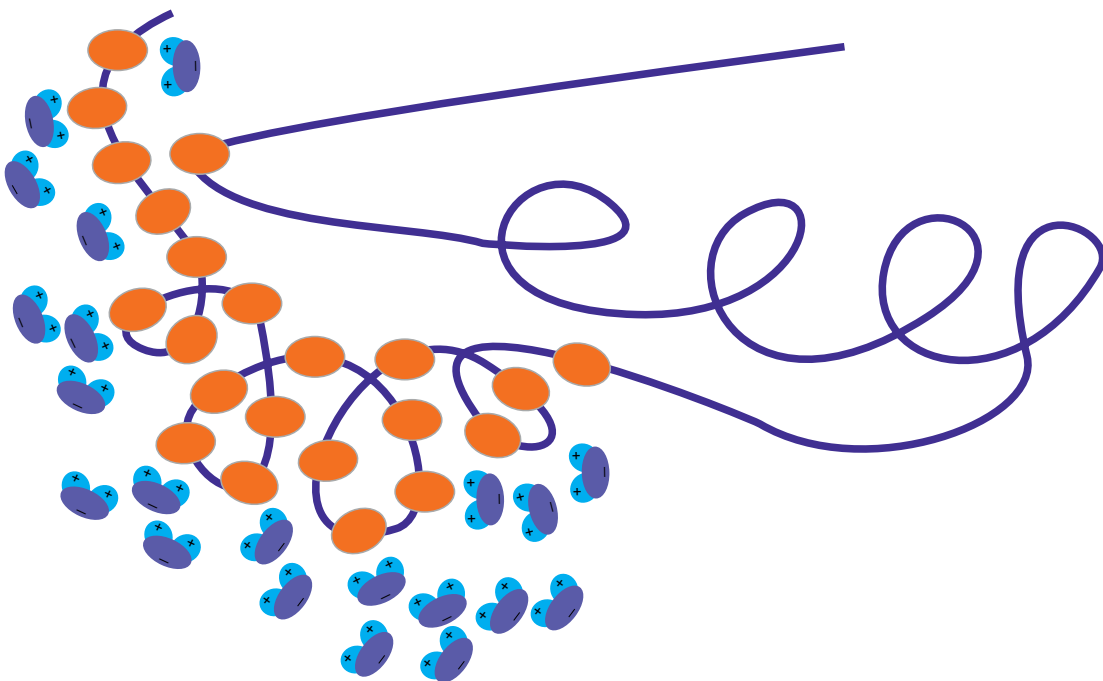
Die Polypeptidkette(n) steht/stehen in Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel Wasser. Durch ihren Dipolcharakter erzeugen die Wasserteilchen eine Struktur (Ordnung) und ermöglichen elektrisch geladenen Teilchen das Lösen. Die zahlreichen Partialladungen der Polypeptidkette wechselwirken mit den Wassermolekülen und erzeugen um die Polypeptidkette eine Hydrathülle.

Die Hydrathülle ist das Resultat der Anordnung der Wassermoleküle und wirkt auf die Polypeptidkette zurück, indem sich diese spontan zu einer Helix formt. Tritt in der Aminosäurefolge Prolin auf, so lässt dieses die Helix abknicken.



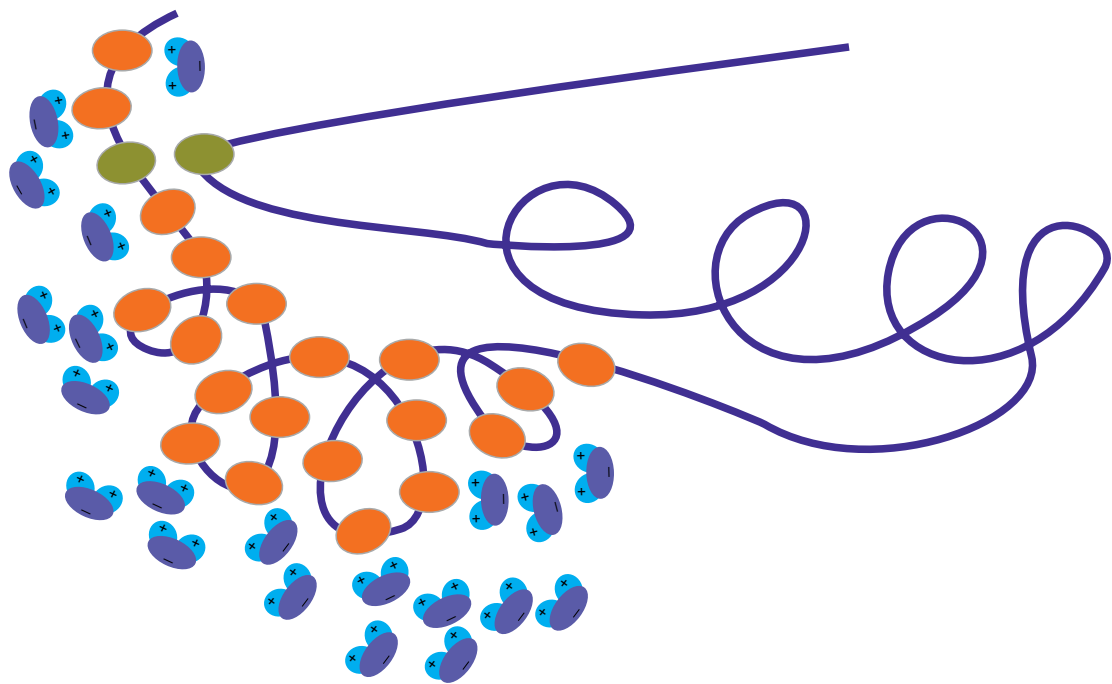
Entsprechend der Anordnung der Aminosäuren treten in dem Makromolekül spiralförmige Abschnitte und stabilisieren so die Struktur.

Die Helix der Polypeptidkette ist ein Zustand spontaner Ordnung durch die Kraftwirkung der dipolaren Wassermoleküle. Helikale Strukturen gehören zu den sekundären Strukturen. In der rechts stehenden Grafik sind Aminosäuren angedeutet.

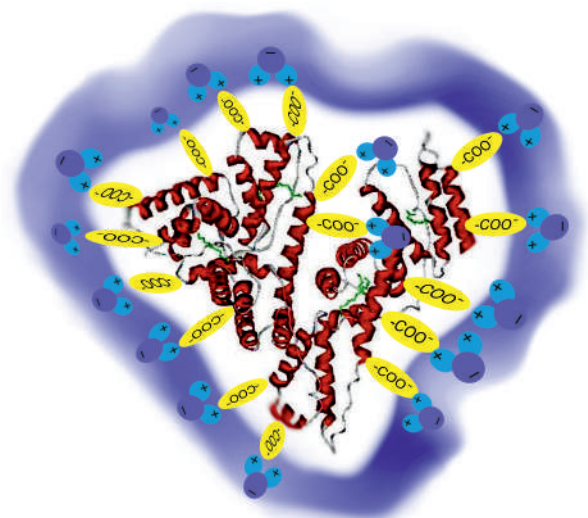
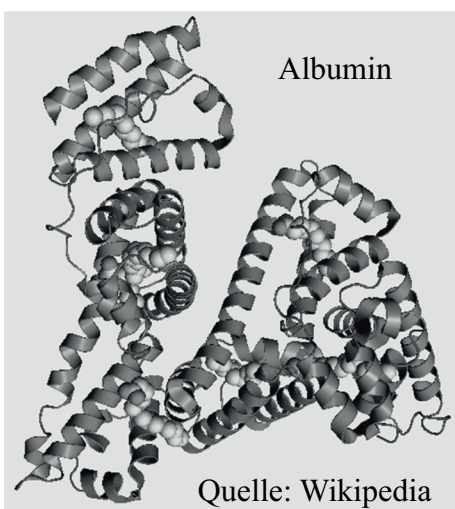
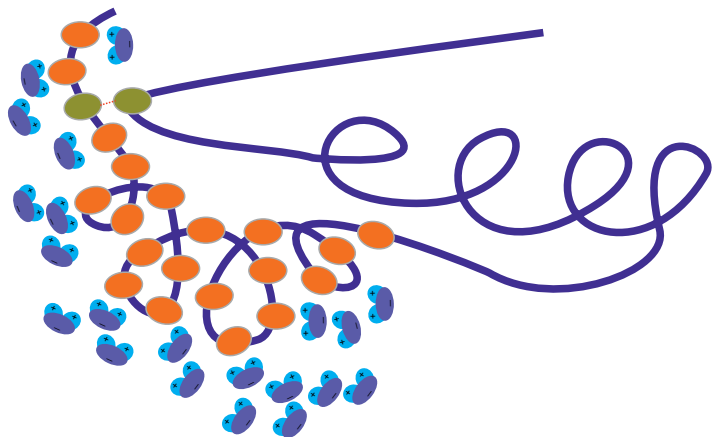
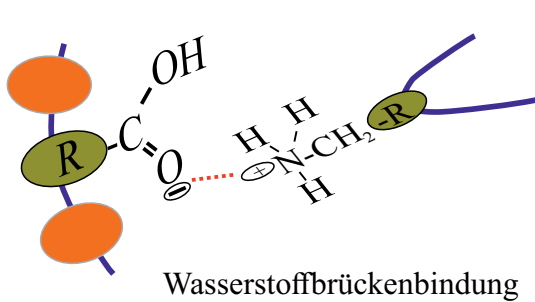


Die Löslichkeit der Proteine beruht auf deren isoelektrischen Punkten (4,6 bis 6,3) und den damit einhergehenden negativen Ladungen bei einem Blut-pH von 7,4. Die dipolaren Wassermoleküle wechselwirken mit den negativen Carboxylgruppen und erzeugen eine Hydrathülle und mit dieser zugleich die helikalen Abschnitte.

Anmerkung: Die Faltblattstruktur ist eine weitere spontane Sekundärstruktur, die durch den Dipolcharakter der Wassermoleküle erzeugt wird.



Stehen sich freie Amino- und Karboxylgruppen nahe genug gegenüber, dann bilden sich an diesen Orten Wasserstoffbrücken. Wasserstoffbrücken beruhen auf Coulomb Kräften und sind ein weiteres Element der Sekundärstruktur.



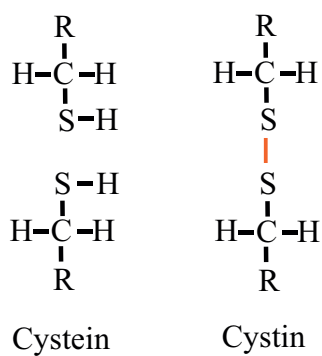
Der isoelektrische Punkt des Albumins liegt beim pH-Wert von 4,6. In allen Lösungen mit einem pH-Wert größer als 4,6 tragen die Karboxylgruppen negative Ladungen. Je größer die pH-Differenz ist, desto stärker ist das Albumin negativ geladen. Beim Blut-pH von 7,4 hat das Albumin eine negative Nettoladung, kann aber als Ampholyt sowohl mit negativ als auch positiv geladenen Teilchen und Stoffen wechselwirken.

Albumin wird von 585 Aminosäuren konstruiert, die dem monomeren Globulin eine elliptische Gestalt geben. Durch den großen Mengenanteil im Blutplasma ist es die entscheidende Größe in der Regulation des osmotischen Drucks. Beim zu niedrigen Albuminspiegel wandert das Wasser ins Bindegewebe und es kommt zur Ödembildung. Albumin ist ein wichtiges Transportmolekül für Bilirubin, Lipiden, Medikamenten und von Metallionen. Das Binden von freien Kupfer- oder Eisenionen ist in Krisensituationen von großer Bedeutung und zeichnet das Albumin als Antioxidans aus. Bisher sind acht Antikörper bekannt, die an den Epitopen des Albumins binden.

### Tertiärstruktur

Die Tertiärstruktur beschreibt die räumliche Anordnung der Polypeptidkette. Die Raumstruktur wird durch Wasserstoffbrücken, Van-der-Waals- und Coulomb Kräfte sowie kovalenten Bindungen bestimmt. Die Schwefelbrücken (Disulfidbrücken) verleihen dem Protein besondere Stabilität. Die Tertiärstruktur kann auch als Untereinheit verstanden werden.

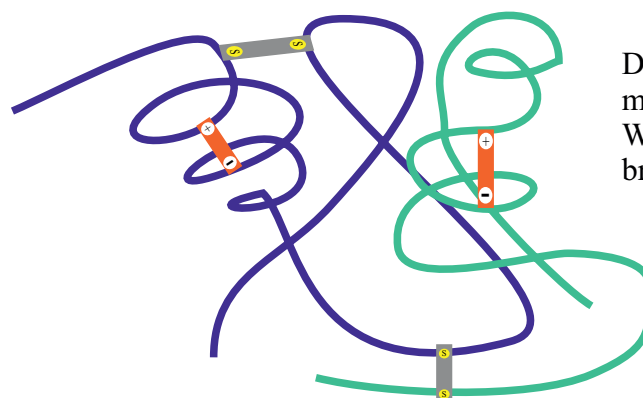
Für den Bau einer Sulfidbrücke sind zwei Aminosäuren (Cystein) mit ihren Seitengruppen  $-CH_2-SH$  nötig. Die beiden Sulfhydrylgruppen bilden durch Oxidation eine Sulfidbrücke und das Cystein wird dadurch zum Cystin.



Die Schwefelbrücken stabilisieren Schlaufen und gewundene Abschnitte. Im Keratin ist der Anteil an Cystein besonders hoch. Davon profitieren Haare und Nägel.

### Quartärstrukturen

Quartärstrukturen entstehen durch mindestens zwei Untereinheiten und stellen einen Proteinkomplex dar. Aus vier Untereinheiten setzt sich der Globinanteil des Hämoglobins zusammen. Mit 24 Untereinheiten gehört das Ferritin zu den besonders großen Proteinen, die frei im Blutplasma und Bindegewebe vorkommen. Die Zahl der Untereinheiten bestimmt die Zuordnung des Proteinkomplexes zu den dimeren, trimeren, tetrameren, pentameren ... Proteinen.



Die Grafik zeigt ein dimeres Protein mit zwei Untereinheiten, die durch Wasserstoffbrücken und Schwefelbrücken stabilisiert sind.

## Elektrophorese der Serumproteine

Die Globuline des Blutplasmas werden durch Trennung im elektrischen Feld (Elektrophorese) analysiert. Dabei werden sie in das Albumin und vier weitere Fraktionen aufgegliedert. Jede dieser vier Fraktionen besteht aus zahlreichen funktionell verschiedenen Proteinen, die eine elektrische Gemeinsamkeit haben: Sie wandern bei der Trennung die gleiche Strecke, weil sie annähernd die gleiche elektrische Ladung tragen. Bei der Auswertung des elektrophoretisch erzielten Ergebnisses etablierte sich folgende Benennung: Albumin, Alpha 1-, Alpha 2-, Beta- und Gammaglobuline.

### Diagnostisch wichtige Proteine der Alpha- und Beta-Fraktionen und deren Funktionen

#### $\alpha$ 1-Globuline

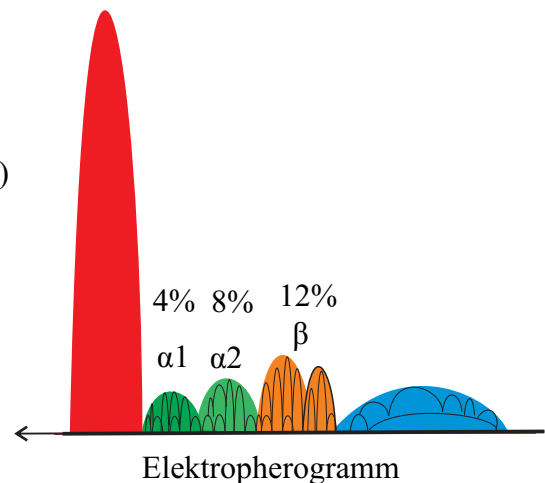
- Transcortin (→ Steroidtransport)
- $\alpha$ 1-Antitrypsin (→ Proteasehemmer)
- $\alpha$ 1-Antichymotrypsin (→ Proteasehemmer)
- HDL (→ Transport von Blutfetten)
- Prothrombin (→ Proenzym von Thrombin)
- Transcobalamin (→ Transport von Cobalamin)

#### $\alpha$ 2-Globuline

- Haptoglobin (→ Bindung und Transport von Hämoglobin)
- $\alpha$ 2-Makroglobulin (→ Blutgerinnungshemmer)
- $\alpha$ 2-Antithrombin (→ Blutgerinnungshemmer)
- Caeruloplasmin (→ Kupfertransport, Ferroxidase)

#### $\beta$ -Globuline

- Transferrin (→ Eisentransport)
- $\beta$ -Lipoprotein (LDL) (→ Transport von Blutfetten)
- Fibrinogen (→ Blutgerinnungsfaktor)
- Hämopexin (→ Bindung von freiem Häm)



## Das Proteom

Mit Proteom werden alle im Körper vorkommenden Proteine beschrieben. Sie werden durch Proteinbiosynthese gebildet und können auf diese einwirken. Histone sind Proteine, die für die Gestalt der Erbsubstanz verantwortlich sind. Histone organisieren, wie stark der DNA-Faden verpackt ist und sich Chromosomen organisieren können. Auf diese Weise wirken Proteine auf die Erbsubstanz ein. Die Funktion der Histone wird durch deren Azetylierungs- und Methylierungsgrad bestimmt. Die Azetylierung ermöglicht die Transkription und beeinflusst diese positiv. Die Methylierung bewirkt unterschiedliche biologische Funktionen. Über die davon ausgehende Wirkungsweise ist noch nicht sehr viel bekannt. Der Einfluss der Histone auf das Erbmateriale gehört zur Epigenetik. Epigenetische Faktoren dienen u.a. der Erklärung von Unterschieden zwischen Genotyp und Phänotyp zweier Individuen (Zellen) mit identischen Erbmateriale. Ohne Änderung DNA-Sequenz (Mutation) kommt es zur Veränderung der Genfunktion, die an den Nachkommen weiter gegeben wird. Epigenetische Faktoren können Gene durch Azetylierung und/oder Methylierung stumm schalten, sodass diese nicht abgelesen werden.

Enzyme steuern auf diese Weise das Genom und somit auch die Proteinbiosynthese. Azetylierung und Deazetylierung, Methylierung und Demethylierung schaffen die Möglichkeit, dass Umweltfaktoren und metabolischen Faktoren Zugriff auf das Genom haben.

Bei den Umweltfaktoren ist die Nährstoffversorgung (Hunger/Überfluss) vom besonderen Interesse, weil diese das Genom verändern und diese Änderungen sogar vererbt werden können.

[https://www.biologie.uni-muenchen.de/studium/lehrerbildung\\_lmu/downloads/epigenetik\\_handreichung.pdf](https://www.biologie.uni-muenchen.de/studium/lehrerbildung_lmu/downloads/epigenetik_handreichung.pdf). In der Handreichung der Universität München werden epigenetische Faktoren an belegten Beispielen erklärt (u.a. die Överkalix-Studie).



Die beiden Fotos zeigen die Zellkerne mit dem darin enthaltenen Chromatin. Ob das Chromatin dicht gepackt oder aufgelockert aussieht, darüber entscheiden die Histone. Die locker gepackte Erbsubstanz des Hepatozyten kann viel leichter mRNA freisetzen und die Proteinsynthese bedienen als der Zellkern des ruhenden Lymphozyten.



Dicht gepackte DNA eines Lymphozyten bei geringer Azetylierung der Histone.



Abbildung einer Leberzelle mit hoher Zellaktivität sowie starker Azetylierung der Histone.

### Diagnostik der Proteine des Blutplasmas

Fast alle Plasmaproteine entstammen der Leber. Lediglich die Immunglobuline (Antikörper) werden von den Plasmazellen freigesetzt.

In den kapillären Endstromgebieten treten die Plasmaproteine in alle Körperflüssigkeiten ohne Schrankenfunktion über. Die in das Interstitium gewanderten Proteine werden mit der Lymphe gesammelt und über die Lymphe dem Blut wieder zugeführt (Rezirkulation). Die Leber gibt täglich 15 Gramm Albumin ins Blut und dieselbe Menge wird im Körper abgebaut. Die Halbwertszeit des Albumins liegt bei etwa drei Wochen. Ein Mensch mit 70 kg Körpergewicht hat etwa 400 Gramm Plasmaproteine: 260 g im Blut und 140 g in den verbleibenden extrazellulären Flüssigkeiten.

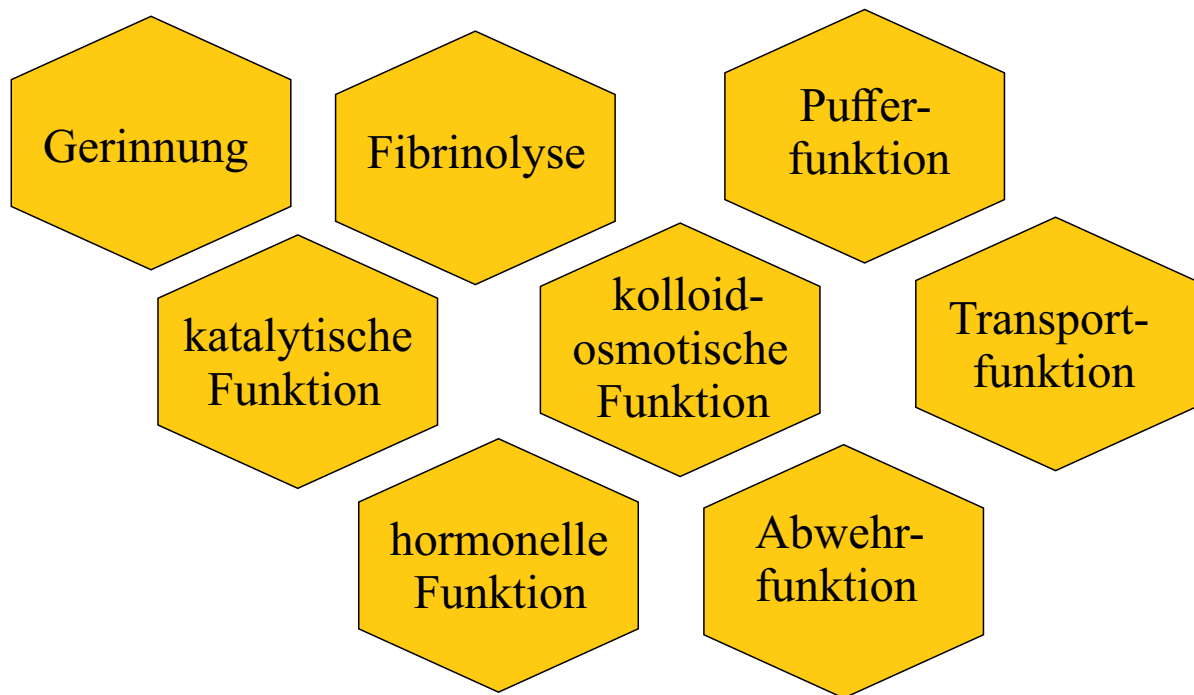
### Zusammensetzung des Blutplasmas

90% Wasser

10%

Proteine 8%	Mineralien 1%	Substrate 0,5%	Endprodukte 0,5%
Albumin Globuline Enzyme Hormone	Natriumionen Kaliumionen Kalziumionen Eisenionen Magnesiumionen	Glukose Aminosäuren Fettsäuren Triglyzeride Cholesterol Vitamine	Harnstoff Harnsäure Kreatinin Urobilinogen Bilirubin

## Aufgaben der Plasmaproteine



### Abwehrfunktion (humorale Abwehr)

Im historischen Verlauf wurde zuerst der zelluläre Aspekt der Abwehrfunktion entdeckt. Zur Abgrenzung wurden alle nicht zellulären Bestandteile unter dem Terminus humoral (lat. humor, Saft/Flüssigkeit) zusammengefasst. Die humoralen Bestandteile der Immunabwehr lassen sich in angeborene (Keimbahn bestimmte Proteine) und während des Lebens erworbene Antikörper unterscheiden.

#### Proteine der humoralen Abwehr

##### unspezifisch Teil des Immunsystems

Durch die Keimbahn determiniert Proteine erkennen nur Fremdstoffe mit bekanntem „Muster“ (Oberflächenmerkmalen). Die Reaktion auf die Fremdstoffe erfolgt sofort.

Lysozym

Komplement

Interferone

Akute-Phase-Proteine

##### spezifischer Teil des Immunsystems

Erst nach Antigenkontakt gefertigtes Immunglobulin zum Erkennen bisher unbekannter Moleküle. Die Anpassung dauert mehrere Tage. Sie verkürzt sich durch Memoriezells.

Immunglobulin der Klassen:  
IgA, IgG, IgM, IgD und IgE

## Funktion der unspezifischen humoralen Abwehr

Unbemerkt schützen die Proteine der unspezifischen Abwehr ständig den Organismus vor Erkrankungen. Die Umwelt ist voll mit Mikroorganismen, die auf und im menschlichen Körper für ihren Stoffwechsel geeignete Substrate finden und sich dadurch fortpflanzen können. Auf und im Körper befindet sich die Standortflora. Jene Mikroorganismen, mit denen ein friedliches Zusammenleben besteht. Die friedliche Koexistenz muss jedoch streng reguliert sein. Der Nutzen für den Körper besteht darin, dass die Standortflora vor aggressiven Keimen schützt, weil diese keinen Platz finden. Davon profitieren die Haut und die Schleimhäute des Körpers. Insbesondere Lactobazillen schützen durch freigesetzte Milchsäure. Die Bakterien und Hefepilze der Standortflora werden auch als apathogene Mikroorganismen benannt. Allein das Mikrobiom im Darm übertrifft die Anzahl der Körperzellen um eine Zehnerpotenz. Die im Dickdarm lebenden Bakterien und Hefen spalten langkettige Polysaccharide zu Glukose und Stoffen mit drei und vier C-Atomen. Die bakteriell erzeugte Glukose im Dickdarm ermöglicht lange Zeiträume zwischen den Mahlzeiten. Zudem erhält der Organismus weitere wichtige Substrate für den eigenen Stoffwechsel. Dazu gehören Propionsäure und Buttersäure. Wie bedeutend die bakteriellen Spaltprodukte sind, zeigt zum Beispiel, dass Propionsäure als Wirkstoff in der Behandlung von Menschen mit Multipler Sklerose verwendet wird. Den Vorteilen aus der Wechselwirkung mit den Mikroorganismen steht die Gefahr gegenüber, dass die friedliche Koexistenz verloren geht. Entzündungen der Harnblase werden überwiegend durch Fäkalkeime der Darmflora verursacht. Erst eine ausreichende Menge dieser Keime kann die Entzündung manifestieren. Es ist davon auszugehen, dass durch die humorale Abwehr dies unbemerkt sehr oft verhindert wird.

## Lysozym (Muraminase)

Das Enzym spaltet glykosidische Bindungen zwischen N-Acetylmuraminsäure und N-Acetylglucosaminresten, die in der Zellmembran von grampositiven Bakterien verbaut sind. Lysozym ist Bestandteil der Tränenflüssigkeit, des Speichels sowie der Sekrete in Nase und Dünndarm. Makrophagen können Lysozym aktiv freisetzen und so alle Körperflüssigkeiten mit dem Enzym versorgen. 80% des Lysozymanteils im Blut entstammt den Makrophagen. Lysozym ist in der Natur weit verbreitet. In Pflanzen vorkommendes Lysozym hat zugleich eine Chitinase-Aktivität. Die Chitin abbauende Wirkung richtet sich gegen pflanzenschädigende Pilze.

## Proteine der Akute-Phase-Reaktion

Unter der Bezeichnung werden verschiedene Proteine zusammengefasst, die am Beginn einer Abwehrreaktion im Blut nachweisbar sind. Akute-Phase-Reaktionen werden durch unterschiedliche Ereignisse ausgelöst. Zu diesen gehören Infektionen, Traumata, Operationen, Schwangerschaft und Geburt sowie bestimmte Krebserkrankungen. Bekannt ist, dass bei psychiatrischen Erkrankungen und Stress Akute-Phase-Proteine im Blut nachweisbar sind. Bei Aktivierung der Abwehr treten erste Veränderung innerhalb von zwei bis sechs Stunden auf. Dabei gilt die Erfahrung, dass sich das Akute-Phase-Protein in seiner Konzentration um 25% ändern soll. Dies betrifft die Zunahme als auch die Abnahme der Konzentration. Der Hauptsyntheseort ist die Leber. Die Wirksamkeit umfasst aktivierende, hemmende sowie synergetische Effekte in der Wechselwirkung mit dem zellulären Bereich. Sie helfen bei der Lokalisation des Entzündungsgeschehens und wirken gegen die Ausweitung der Entzündung.

In der Akutdiagnostik haben sich CrP und Procalcitonin bewährt. Die hepatische Syntheseleistung des CrP beträgt ein Milligramm pro Tag und kann auf bis zu 1000 Milligramm steigen. Die CrP-Bildung beansprucht dann etwa 20% der Proteinsynthese in der Leber. Eine vergleichbare Konzentrationszunahme zeigt das Serum-Amyloid-A-Protein (SAA). Ein weiteres wichtiges Protein ist das Manose-bindende Lektin. Es aktiviert den Lektin-Weg des Komplementsystems. Haptoglobin, bindet freies Hämoglobin und entzieht Bakterien das Eisen. Freies Hämoglobin schädigt Nierentubulie und Neuronen. Die Zunahme der Entzündungsmarker führen zu dem Effekt, dass von Leber Albumin und Transferrin in geringerer Menge ans Blut gegeben werden. Einige Autoren sprechen an dieser Stelle dem Albumin und Transferrin die Rolle des negativen Akute-Phase-Proteins zu.



## Struktur, Funktion und diagnostische Bedeutung des CrP

Das Molekül mit der Molmasse von 105 000 Dalton setzt sich aus fünf Polypeptidketten mit je 206 Aminosäuren zusammen. Es bindet an T-, B-, und Nk-Zellen und aktiviert diese. Makrophagen tragen niedrig- und hochaffine Rezeptoren für eine Aktivierung durch das CrP. Eine weitere wichtige Funktion hat es in der Aktivierung des klassischen Wegs der Komplementkaskade.

Beim bakteriellen Infekt steigt der CrP-Spiegel nach 6 Stunden und erreicht nach 48 Stunden sein Maximum. Er eilt der klinischen Symptomatik voraus, sodass Therapieentscheidungen frühzeitig möglich sind. Weil virale Erkrankungen keinen Anstieg bedingen, ist es für die Differenzialdiagnose der entzündlichen Erkrankung bedeutend. CrP-Erhöhung treten auch nach Traumata, Operationen, rheumatischen Erkrankungen und Myokardinfarkt auf.

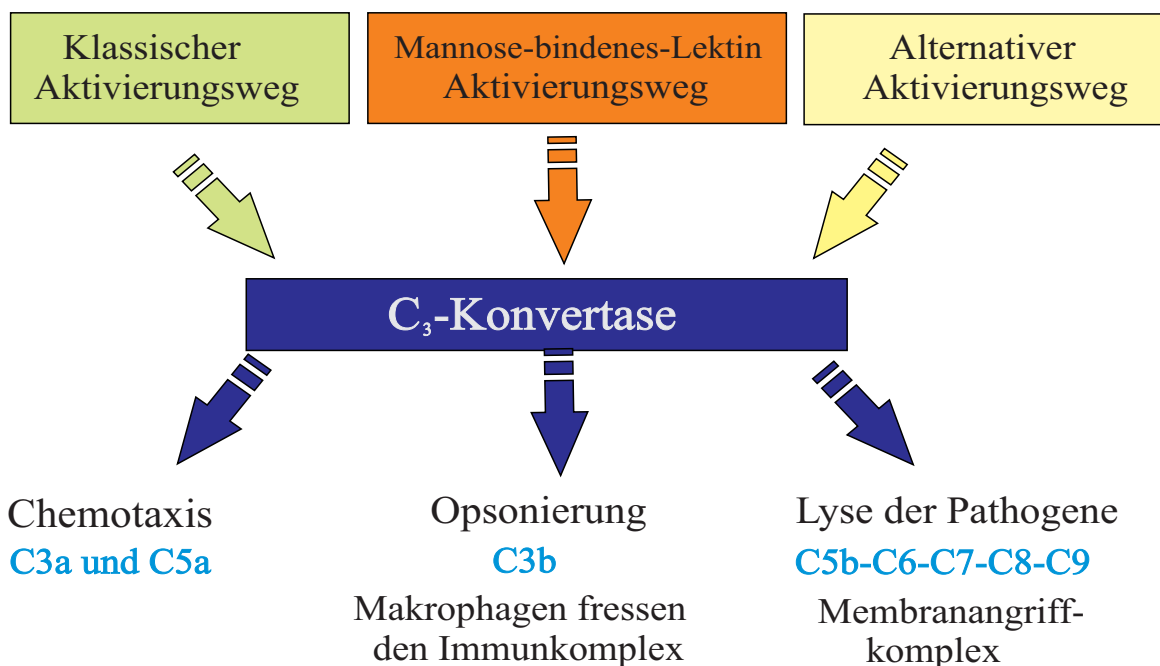
## Procalcitonin

Der Vorteil des Markers liegt in seinem schnelleren Anstieg. Operationen und Traumen führen zu keiner Erhöhung. Procalcitonin ist wie das CrP bei viralen Infekten nicht erhöht.

## Komplement

Mehr als 30 Proteine des Komplementsystems sind bekannt. Sie werden von der Leber gebildet und kommen überall im Körper vor. Die meisten werden als Proteasen wirksam und erfüllen verschiedene Funktionen. Einige können an Oberflächen von Mikroorganismen binden und diese für Makrophagen erkennbar machen (Opsonierung). Andere wirken als Chemokine und locken Abwehrzellen an (Chemotaxis). Andere verstärken die Wirksamkeit von Antikörpern (sie komplementieren die Antikörper). Im Verbund zerstören sie die Membran von Bakterien. Das Komplement ist ein System aus Proteinen, das direkt durch Mikroorganismen oder indirekt durch Antikörper aktiviert werden kann. Es gibt drei Aktivierungswege, die alle in der Bildung von  $C_3$ -Konvertase zusammenlaufen. Angeborene Defekte im Komplementsystem führen zu chronischen bakteriellen Infekten insbesondere der Harn- und Atemwege.

### Effekte der $C_3$ -Konvertase



## Interferone

Interferone werden von Leukozyten und Fibroblasten gebildet und gehören aus dieser Sicht zu den Zytokinen. Sie haben eine antivirale Wirkung. Durch Aktivierung der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) unterstützen Interferone die Zerstörung von Tumorzellen. Interferon-Alpha wird von verschiedenen Zellen freigesetzt. Die Beta-Form wird aus Fibroblasten frei und wirkt ähnlich wie das Alpha-Interferon. Gamma-Interferon wird von TH<sub>1</sub>-Zellen nach Instruktion durch Makrophagen frei und wirkt auf diese zurück, indem es die Verschmelzung der inkorporierten Bakterien und Lysosomen unterstützt.

## Antikörper

Antikörper sind der wesentliche Bestandteil des spezifisch humoralen Teils des Immunsystems. Zytokine (Interleukine) sind proteinäre Moleküle des humoralen Bereichs.

Antikörper entstehen als adaptive Antwort auf einen Antigenkontakt. Durch die Keimbahn determiniert Prä-B-Lymphozyten verlassen als naive Vorläuferzellen das Knochenmark. Nach einem Antigenkontakt differenzieren sie sich zu reifen B-Lymphozyten. Sollen sie Antikörper bilden, sind T-Helferzellen notwendig. Unter ihrer Mitwirkung proliferieren die reifen B-Lymphozyten zu Plasmazellen, die anschließend Antikörper bilden. Auf dem Weg vom B-Lymphozyten zur Plasmazelle erfolgt die Affinitätsreifung. Sie besteht aus drei Schritten. Der Neukombination von Gensegmenten, der Anwendung der Verknüpfungsvielfalt und schließlich der somatischen Hypermutation. Die mögliche Diversität ist so hoch, dass rein theoretisch gegen jedes chemische Molekül auf der Welt ein Antikörper gebildet werden kann.

Antigene werden an ihren Epitopen erkannt. Zumeist sind acht bis elf Aminosäuren am Bau des Epitops beteiligt, sodass Proteine stets mehrere Epitope aufweisen. Am Albumin sind es acht Epitope bekannt. Gr. Epi, - oben und gr. top, - der Ort haben zur Namensgebung geführt. Es sind jene Orte am Antigen, die von den Antikörpern erkannt werden. Jeder Antikörper erkennt sein Epitop.

Antikörper werden nach folgenden Immunglobulinklassen unterschieden: IgA, IgD, IgE, IgG und IgM. Antikörper mit geringer Spezifität (unspezifische Antikörper) können zu Kreuzreaktionen und dadurch zu falsch positiven Ergebnissen bei immunologischen und immunhistologischen Untersuchungen führen.

Anmerkung: Dass erst unter Mitwirkung der T-Helferzellen Antikörper gebildet werden, soll das Entstehen von Autoimmunerkrankungen verhindern. Weitere Information dazu stehen unter: Hämatologie/Zellen/Lymphozyten.

## Proteine des Blutplasmas mit Transportfunktion

### Caeruloplasmin

Das Plasmaprotein aus der Alpha-2 Globulinfraktion dient als Speicher- und Transportprotein für Kupferionen. Es kann mit maximal acht Kupferionen beladen werden. Kupferionen dienen bei etwa 50 Enzymen als Aktivator. Erst im Beisein von Kupferionen erreichen die Enzyme ihre maximale Aktivität. Caeruloplasmin hat eine katalytische Funktion und kann zweiwertige Eisenionen zu dreiwertigen oxidieren, dies ist für das Transferrin von Bedeutung, weil dieses nur dreiwertige Eisenionen transportieren kann.

### Transferrin

Das Glykoprotein aus der Beta-Fraktion ist das Transportprotein für Eisenionen. Jede Körperzelle benötigt Eisenionen für die Enzyme der Zellatmung. Freie Eisenionen sind für den Körper toxisch. Somit ist seine Bindung an das Transportprotein lebensnotwendig. Ein Molekül Transferrin hat zwei Bindungsstellen für dreiwertige Eisenionen.

## Transcortin

An dem Glykoprotein der Alpha-1-Globulinfraktion sind rund 75% des Cortisols (Cortison) gebunden. Das Stresshormon aktiviert energieliefernde Prozesse (Gluconeogenese) und wirkt hemmend auf das Immunsystem. Transcortin verlängert durch die Bindung die Verfügbarkeit des Cortisols, das frei innerhalb von Stunden abgebaut wird.

## Transcobalamin

Das Transportprotein für Vitamin B12 wird in der Verbindung mit dem Vitamin B12 mit Holotranscobalamin (Holo-TC) bezeichnet. Es ist die metabolisch aktive Form des Vitamins B12. Holo-TC dient in der Anämiediagnostik als frühzeitiger Marker.

## Haptoglobin und Hämopexin

So bedeutend Hämoglobin für den Sauerstofftransport ist, in freier Form wirkt es giftig und schädigt insbesondere für Nervenzellen und die Zellen der Harnkanälchen. Überalterte Erythrozyten gehen an jedem Ort im Körper zugrunde und geben ihr Hämoglobin frei. Die von den Hepatozyten freigesetzten Plasmaproteine Haptoglobin und Hämopexin binden den austretenden Blutfarbstoff und leiten seinen Abbau ein. An Haptoglobin gebundenes Hämoglobin wird zur Leber transportiert.

Anmerkung: Der Abbauvorgang kann bei einem Hämatom anhand der auftretenden Farbtöne gut studiert werden. Aus dem Hämoglobin entsteht Verdoglobin, das bei sehr dichter Lagerung zur Schwärzung führt. Verringert sich der Verdoglobingehalt, dann erscheint dies blau. Biliverdin entsteht als nächstes Zerfallsprodukt und zeichnet sich durch einen grünen Farbton aus. Das aus dem Biliverdin hervorgehende Bilirubin ist gelb.

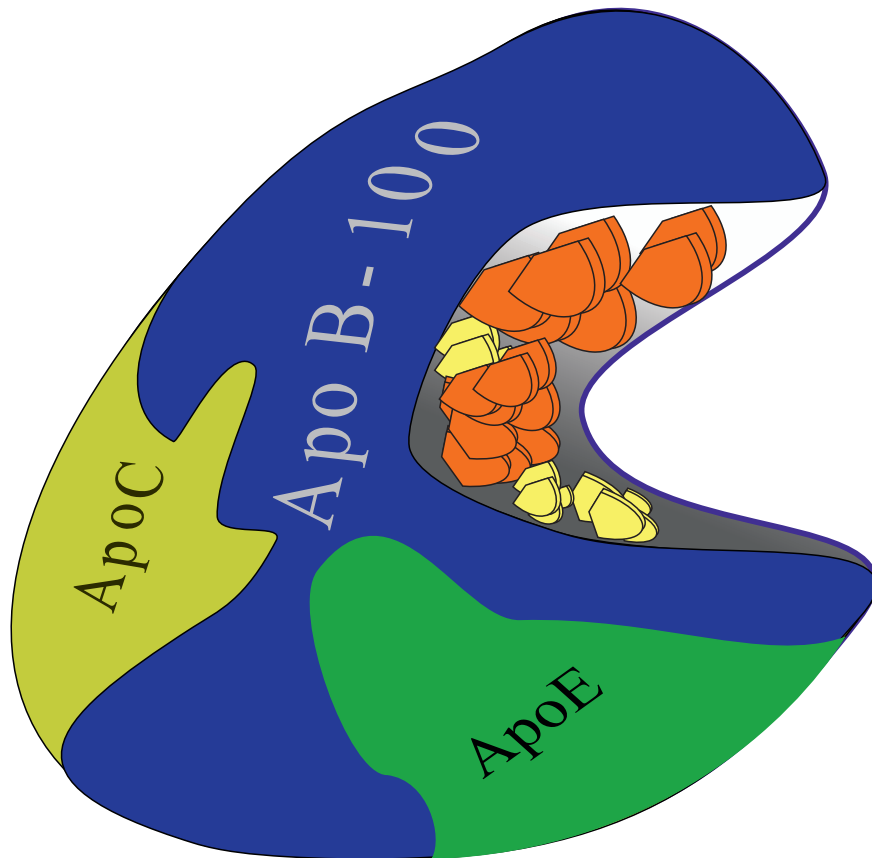
## Apolipoproteine

Mehrere Proteine und Phospholipide formen ein Aggregat, in dem Triglyzeride und Cholesterol eingelagert werden. Der inne liegende Lipidkern ist stark wasserabweisend (hydrophob). Er wird von einer mantelartigen Hülle aus Apolipoproteinen, Phospholipiden und den Hydroxygruppen des nicht veresterten Cholesterols umgeben. Die Hülle ist hydrophil und stellt die Löslichkeit im Blutplasma her. Um mit möglichst geringer Mantelfläche ein großes Volumen an Fetten zu befördern, strebt der Lipoproteinartikel eine kugelige Gestalt an.

Lipoproteine sind Partikel aus Apolipoproteinen und Fetten. Sie können durch Zentrifugation fraktioniert werden. Das Unterscheidungsmerkmal ist dabei die Dichte (Density) und hat zur nebenstehenden Einteilung geführt. Zu den Fraktionen sind die prozentualen Proteinanteile sowie deren wichtigste Apolipoproteine angegeben.

Fraktion	Proteinanteil in %	Apolipoproteine
Chylomikronen	2	ApoB-48, ApoC, ApoE
VLDL- Very Low Density Lipoproteins	5	ApoB-100, ApoC, ApoE
IDL- Intermediate Density Lipoproteins	10	ApoB-100 ApoE
LDL- Low Density Lipoproteins	20	ApoB-100
HDL-High Density Lipoproteins	40	ApoA-I, ApoC, ApoE

Neben der Ummantelung erfüllen die Proteine weitere Funktionen. Dazu gehören Rezeptorbindung und Steuerung der Lipolyse.



Die grafische Darstellung zeigt ein VLDL mit hydrophobem Kern und mantelartigen Apolipoproteinen. Der Kern besteht aus Triglyzeriden, Cholesterin und Phospholipiden. ApoB-100 ist der Rezeptor für alle Zellen, die Fette aufnehmen können. ApoC dient als Rezeptor für Lipasen des Blutplasmas und ermöglicht das Herauslösen von Triglyzeriden aus den VLDL im Blut. Die dabei frei werdenden Fettsäuren werden von der Muskulatur aufgenommen. ApoE fungiert gleichfalls als Rezeptor für die Aufnahme von VLDL durch Endozytose.

Anmerkung: Intensives Fasten führt schnell zur Verringerung von Triglyzeriden und Cholesterin, nicht jedoch zur Abnahme der Apolipoproteine. Sie repräsentieren den Fettstoffwechsel der letzten Wochen.

### Albumin als Transportprotein

Das Albumin ist ein Ampholyt und kann mit Anionen und Kationen wechselwirken. Die Nettoladung ist negativ. Die positiven Ladungen der Aminogruppen und die negativen Ladungen der Karboxylgruppen ermöglichen zahlreichen Bindungspartnern die Interaktion. Die Wechselwirkung kann als chemische Bindung oder elektrostatische Beziehung erfolgen. Das Albumin hat Bindungsstellen für Kupfer, Zink, Kalzium, Steroide und Häm. Zudem kann es zahlreiche weitere Stoffe binden. Von Bedeutung sind beispielsweise Bilirubin und Arzneistoffe wie Paracetamol, Diclofenac oder Ibuprofen, die somit länger im Blutkreislauf verweilen. Für Koffein hat Albumin eine höhere Affinität als zu den genannten pharmazeutischen Wirkstoffen. Der Effekt wird bei dem koffeinhaltigen Präparat Tomapirin bewusst genutzt.

### Bilirubintransport

Alte Erythrozyten gehen in Kapillarstromgebieten zugrunde und geben das enthaltene Hämoglobin frei. Nach dem Binden an Haptoglobin wird es über Zwischenstufen zum Bilirubin abgebaut. Aufgabe des Albumins ist es, den Gallenfarbstoff zur Leber zu bringen. Es kann pro Molekül bis zu dreißig Bilirubine transportieren, das entspricht in etwa 27% des eignen Molekulargewichts.

## Albumin und Isoionie

Das Gleichgewicht von An- und Kationen ist lebensnotwendig, weil elektrische Teilchen von gleicher Ladung stets ein Potenzial erzeugen. Je höher das elektrische Potenzial, desto stärker sind dessen elektrische Feldlinien und die damit einhergehende Feldstärke. Elektrolytverschiebungen können Herzrhythmus- und neurologische Störungen verursachen. Die Entstehung des Lebens im Urmeer spiegelt sich in der Konzentration der Natrium- und Chloridionen des Blutes. Der Summe der Kationen (Natrium, Kalium und Kalzium) mit durchschnittlich 151mmol/l stehen Anionen (Chloridionen, Hydrogenkarbonationen und Phosphationen mit 130mmol/l gegenüber. Die Lücke aus 21mmol wird durch das Proteinat geschlossen, von dem das Albumin um die 50 Prozent ausmacht.

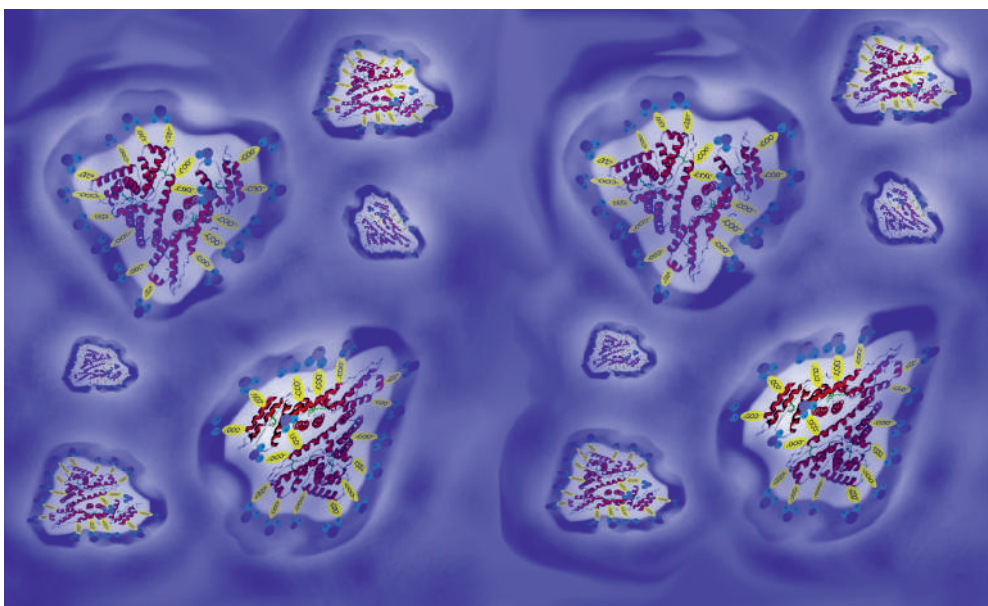
Anmerkung: Die Anionenlücke kann durch Titration bestimmt werden. Dafür wird ein Liter Blutplasma mit einer 1-molaren HCl solange titriert, bis der pH-Wert sinkt. Das Proteinat bindet die Wasserstoffionen der ersten 21 ml Salzsäure.

Eine 1-molare HCl enthält 1000 mmol  $H^+$  pro 1000 ml. In 21 ml sind somit 21 mmol  $H^+$  enthalten.

## Albumin und Isotonie

Tritt Wasser aus dem Blutplasma in das Bindegewebe über, dann besteht die Gefahr der Ödembildung. Ein gleich großer kolloid-osmotischer Druck im Bindegewebe und Blut wirkt der Verschiebung des wässrigen Anteils entgegen. Was nicht bedeutet, dass es keinen Wasseraustausch gibt. Circa acht Liter Wasser bewegen sich an einem Tag durch das Interstitium. Die Bewegung des Wassers erfolgt stets im Gleichgewicht, sodass es nicht zu Konzentrationsverschiebungen kommt. Jede Körperzelle trinkt ständig (Pinozytose) und erzeugt den notwendigen inneren Druck. Sie presst das aufgenommene Wasser gegen die Zellmembran, um die Zellarchitektur aufrecht zu erhalten. Insbesondere die hochprismatischen Epithelzellen im Darm oder Trachea haben eine intensive Pinozytose. Das aufgenommene Wasser wird durch Exozytose an das Interstitium zurückgegeben.

Dem Albumin kommt bei der Wasserwanderung die größte Bedeutung zu. Es ist sowohl im Blutplasma als auch im Bindegewebe in hoher Konzentration vorhanden. Mithilfe der zahlreichen negativ geladenen Karboxylgruppen erzeugt es Hydrathüllen. Ein Gramm Albumin kann etwa 18g Wasser bzw. 18 ml Wasser binden. Ein Gesunder verfügt über rund 50 Gramm Albumin in einem Liter Blutplasma. Diese Menge Albumin bindet rund 900 ml des Plasmawassers oder gut 90%. Somit ist Albumin das wichtigste Korrektiv des kolloid-osmotischen Drucks.



Die grafische Darstellung zeigt das Albumin und seine Hydrathülle in wässriger Lösung. Das Binden von Wasser am Molekül als Wasserhülle und das Lösen im Wasser durch die gebildete Hülle sind fortlaufende Vorgänge, weil Wassermoleküle die Hülle verlassen und andere aus der Lösung in die Hülle übertreten. Jede Lösung beinhaltet somit ein thermodynamisches Gleichgewicht.



Anmerkung: Für die Beschreibung der Konzentration einer Lösung wird beispielsweise der Begriff der Osmolarität verwendet und in dem Zusammenhang auch hyperosmolar bzw. hypoosmolar. Eindeutiger ist die Beschreibung durch hypertone bzw. hypotone. Die Kraft, mit der auf eine Fläche gedrückt wird, ergibt den Druck (Tonicität). Wo groß der Druck ist, das hängt auch von der Qualität der Fläche ab. Im Körper sind es die Membranen, an denen der Teilchendruck der Lösung wirkt. Eine isotonische Kochsalzlösung zeichnet sich durch eine isoosmotische Wirkung auf die Membran der Körperzellen aus. Ethanol erzeugt einen geringen Druck an der Zellmembran. Eine wässrige Ethanolösung erreicht erst bei einem Volumenanteil von 70% die isotonische Wirkung. Die Kochsalzlösung mit 0,9% erzeugt denselben osmotischen Druck wie eine Ethanolösung mit 70%.

### Plasmaproteine mit hormoneller Funktion

Die Klinische Chemie liefert einen wichtigen Beitrag zur Diagnostik und Therapie zahlreicher endokriner Erkrankungen. Entsprechend der Häufigkeit auftretender Erkrankungen stehen Diabetes und das metabolische Syndrom an erster Stelle. Schilddrüsendiagnostik und Reproduktionsmedizin sind weitere wichtige Gebiete für die klinische Diagnostik. Letztendlich ist es Aufgabe der Klinischen Chemie, bei allen Erkrankungen endokriner Organe die Ursache aufzuklären und Therapieempfehlungen zu unterbreiten.

### Plasmaprotein mit Fibrinolysefunktion

Plasminogen wird von den Hepatozyten ins Blut sezerniert. Es hat eine Halbwertszeit von rund zwei Tagen und eine Konzentration von 0,2 g pro Liter Blutplasma. Bei Bedarf wird es zum aktiven Plasmin umgewandelt. Plasmin spaltet Fibrin und ist für die Rekanalisation von Blutgefäßen notwendig. Im Menstrualblut verhindert es die Gerinnung. Plasmin aktiviert Kollagenasen. Diese schaffen im Ovar die Möglichkeit, die Organkapsel für die Eizelle passierbar zu machen. Eine wichtige Rolle spielt es beim Abstillen und der Rückbildung des Drüsengewebes in der Brustdrüse.

### Plasmaproteine mit katalytischer Funktion

Im Blutplasma sind zahlreiche Enzyme bestimmbar. Die meisten sind durch den natürlichen Zelltod (Apoptose) dorthin gelangt und zeigen beim Gesunden eine entsprechend geringe Konzentration. Die für die Klinische Chemie wichtigen Enzyme sind im Text unter Klinische Chemie/Arbeitsmethoden beschrieben. Ein geringer Anteil der im Blutplasma vorkommenden Enzyme hat hier eine Funktion.

### Cholinesterase

Das Enzym wird von den Hepatozyten ins Blut abgegeben und soll überschüssiges Acetylcholin abbauen. Der Neurotransmitter muss aus dem Blut entfernt werden, weil sonst eine Hyperaktivierung von Muskel- und Nervenzellen erfolgen würde.

Anmerkung: Die stark wirkenden chemischen Kampfstoffe Sarin, Tabun oder Soman sind Cholinesterasehemmer. Auch Insektizide wie E605 (Parathion) hemmen die Cholinesteraseaktivität im Blut.

## Lipasen

Lipasen hydrolysieren die Esterbindung der Triglyzeride zu Glycerin und Fettsäuren. Die Fettsäuren werden vom Muskelgewebe aufgenommen. Für die Klinische Chemie hat die Pankreaslipase die größte Bedeutung. Sie ist bei akuter Pankreatitis bzw. bei einem akuten Schub der chronischen Erkrankung des Organs erhöht. Mit der Lipase geht dabei auch der Anstieg der Amylase einher. Auch bei Entzündung der Gallenblase ist die Lipaseaktivität erhöht. Bei einer chronischen Pankreatitis ist die Lipaseaktivität in der Regel vermindert. Falsch positive Ergebnisse können bei Hypertriglyzeridämie, Therapie mit Heparin und beim Plasmozytom auftreten.

## Alpha-1-Antitrypsin

Das von der Leber ans Blut gegebene Enzym inaktiviert zahlreiche Proteasen. Neben Trypsin werden insbesondere die aus Granulozyten freigesetzten Hydrolasen inhibiert. Alpha-1-Antitrypsin ist der wichtigste Proteinaseinhibitor des Blutes. Bei einem Mangel entsteht eine chronische Entzündung in der Leber und im Bronchialsystem. In das Entzündungsgebiet eingewanderte Granulozyten geben ihre enzymhaltigen Granula frei, in der verschiedene Proteasen vorkommen. Die physiologische Aufgabe der Proteasen besteht darin, Mikroorganismen zu zerstören. Bronchien und Alveolen sind die einzigen keimfreien äußeren Körperoberflächen. Werden die Proteasen nicht inaktiviert, so schädigen sie das Bronchialepithel und im weiteren Verlauf das Alveolarepithel. Proteasen, die das Lungengewebe schädigen, sind Esterase und Elastase der Granulozyten. Sie erzeugen eine chronische Entzündung, in deren Verlauf das Lungengewebe zerstört und umgebaut wird. Aus zahlreichen Alveolen wird eine Struktur, die durch entzündlichen Umbau weiter an Größe zunimmt und erhebliche Ausdehnung erreicht. Es entstehen blasige Strukturen von mehreren Zentimetern im Querschnitt (Emphysem). Die entzündliche Degeneration führt zu einer stark reduzierten alveolären Oberfläche für den Gasaustausch. Die damit einhergehende Luftnot wird durch verstärkte Atmung bekämpft, sodass das verbliebene Gewebe überbläht. Die Überblähung schwächt die Ausatmung des Kohlendioxids. Der  $\text{CO}_2$ -Anstieg bewirkt im Nachhirn eine Verstärkung des Gefühls der Luftnot und steigert den Atemantrieb erneut. Die gegenseitig stimulierenden Prozesse führen zu einer plötzlichen Verschlechterung (akute Exazerbation), die zudem mit Todesangst verbunden ist. Luftnot und Angst verstärken sich jetzt gegenseitig. Das Wissen um diesen Kreislauf eröffnet die Möglichkeit, diesen zu durchbrechen und Angst und Luftnot zu überwinden.

## Pufferfunktion

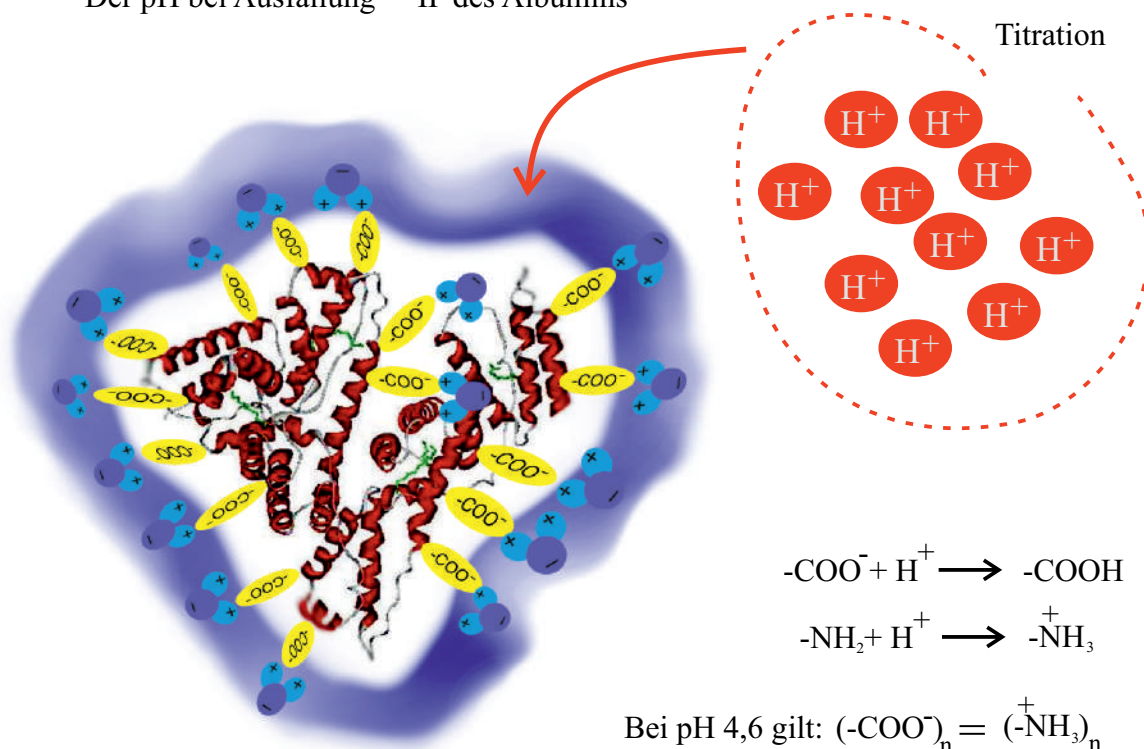
Die relativ geringe Schwankungsbreite des Blut-pH zeigt, dass der menschliche Organismus sehr sensibel gegenüber pH-Abweichungen ist. Blut-pH und Blutgasanalytik gehören zu den Parametern der Notfallmedizin. Acidosen und Alkalosen sind lebensbedrohende Zustände.

Puffersysteme halten den Blut-pH in jenem Bereich, der für den Stoffwechsel erforderlich ist. Bei normaler Stoffwechsellage neigt der Organismus durch die dabei entstehenden Protonen zur Übersäuerung. Die stärkste Pufferwirkung geht vom Kohlensäure-Hydrogenkarbonat-Puffer aus. Seine Kapazität liegt bei etwa 75%. Wird diese in Krisensituationen erreicht, dann steht das Hämoglobin als Puffer bereit. Je saurer der Blut-pH, desto leichter ist die Freigabe des geladenen Sauerstoffs vom Häm. Hat der Sauerstoff das Häm verlassen, so wird ein Wasserstoffion gebunden. Wenn diese Pufferwirkung nicht mehr ausreicht, nehmen die Plasmaproteine überschüssige Protonen auf. Dafür stehen die dissoziierten Carboxylgruppen sowie die Aminogruppen zur Verfügung.

Beim Blut-pH von 7,4 haben die Plasmaproteine eine negative Nettoladung. Je mehr Carboxylgruppen dissoziiert sind, desto stärker ist die negative Ladung. Eine Größe zur Bestimmung der elektrischen Ladung ist der isoelektrische Punkt (IP). Die IP ist der pH-Wert einer wässrigen Lösung, bei dem die negativ geladenen Carboxylgruppen und die positiv geladenen Aminogruppen in der gleichen Anzahl vorliegen. Der damit einhergehende Ladungsausgleich bedingt den Verlust der Hydrathülle und das Ausfällen der Proteine.

Der isoelektrischen Punkt kann wie folgt bestimmt werden. In 100 ml einer physiologischen Kochsalzlösung werden 2 Gramm Albumin gegeben und anschließend mit 1-molarer HCl titriert. Am isoelektrischen Punkt geht das Albumin aus der Lösung. Jetzt erfolgt die Messung des pH-Werts.

Der pH bei Ausfällung = IP des Albumins



Beim pH von 4,6 (IP-Albumin) sind die negativen und positiven Ladungen am Molekül in gleicher Anzahl vorhanden und die Nettoladung erreicht den Wert von null.

1. Die Primärstruktur eines Proteins ergibt sich aus?
2. Durch welche Eigenschaft der Wassermoleküle entstehen helikale Abschnitte in der Polypeptidkette?
3. Die Sekundärstruktur wird durch Wasserstoffbrücken stabilisiert!  
Zwischen welchen funktionellen Gruppen bilden sich diese Brücken?
4. Bei der Tertiärstruktur entsteht durch Atombindungen eine starke Festigkeit im Molekül!
  - 4.1 Welche Aminosäure wird für diese Bindungen benötigt?
  - 4.2 Durch welches chemische Element entsteht die Atombindung?
  - 4.3 Wie wird die Seitengruppe an der Aminosäure benannt?
5. Die Lactatdehydrogenase hat eine tetramere Struktur !  
Wie viele Untereinheiten hat das Enzym?
6. Kann ein monomeres Protein eine Quartärstruktur besitzen?
7. Was für eine gemeinsame Eigenschaft haben im Elektropherogramm die Proteine der Alpha-1-Fraktion?
8. Welche Aussagen sind zutreffend?
  - A) Proteine mit kleinem Isoelektrischen Punkt legen im elektrischen Feld die größte Strecke zurück!
  - B) Proteine mit hohem Isoelektrischen Punkt legen im elektrischen Feld die größte Strecke zurück!
  - C) Je größer die Differenz zwischen Isoelektrischen Punkt des Proteins und dem Puffer-pH ist, desto kürzer ist die Wanderungsstrecke im elektrischen Feld!
9. Wie groß ist der prozentuale Anteil der Plasmaproteine im Blutplasma?
10. Wofür benötigt der menschliche Körper Lysozym und wo ist es lokalisiert?
11. Auf welches Ereignis bezieht sich der Begriff Akute-Phase-Protein?
12. Worin besteht die diagnostische Bedeutung des CrP und Procalcitonin?
13. Wo befinden sich Epitope?
14. Welche Plasmaproteine erkennen Epitope?
15. In welche Klassen werden die Immunglobuline eingeteilt?
16. Was transportiert Ceruloplasmin?
17. Welche Wertigkeit haben die Eisenionen beim Transport durch Transferrin?
18. Welche Aufgaben haben Apolipoproteine?
19. Bei der Behandlung von Ödemen wird durch Transfusion der Albumingehalt des Blutes erhöht!  
Was soll dabei erreicht werden?
20. Das Alpha-1-Antitrypsin ist ein wichtiger Inhibitor! Ein Mangel an diesem Plasmaprotein führt zu schweren entzündlichen Erkrankungen, weil körpereigene Enzyme nicht inhibiert werden!  
Welche Enzyme sind das und woher stammen diese?