

Strukturänderungen führen. Wir haben vor allen Dingen keine Zeit mehr zu verlieren, wenn wir das Rennen gegen die Probleme unserer Welt von morgen gewinnen wollen.

Ich hoffe, der Wille und nicht erst die Not kann einiges, ich wünsche, die Einsicht in die Notwendigkeit kann vieles, ich glaube, Intelligenz und weise Beschränkung können alles bewirken.

*Dr. F. Kluge und Dr. W. Scheibitz danke ich für ihre Mitarbeit bei der inhaltlichen und graphischen Gestaltung der Abbildungen.*

Eingegangen am 13. November 1979 [A 308]

- [1] W. Oehme, Umschau 79, 495 (1979).
- [2] F. Barthel, P. Kehr, J. Koch, F. K. Mixius, D. Weigel in „Die zukünftige Entwicklung der Energienachfrage und deren Deckung“, Studie der Bundesanstalt für Geowissenschaften und Rohstoffe, Hannover 1976.
- [3] Die Zeit, 34. Jahrgang, 20. Juli 1979.
- [4] W. Häfele, Vortrag, ACHEMA 79, Frankfurt am Main, 19. Juni 1979.

- [5] N. Keyfitz: Population of the World and its Regions 1975–2030. International Institute for Applied Systems Analysis, Laxenburg 1977.
- [6] In Anlehnung an E. Edye, Erdoel Kohle 31, 68 (1978).
- [7] Aktuelle Wirtschaftsanalyse, Deutsche Shell AG, August 1979.
- [8] W. Schüller, Umschau 77, 41 (1977).
- [9] G. Winter, Tech. Rundsch. 71, Nr. 27, S. 2 (3. Juli 1979).
- [10] R. L. Loftness: Energy Handbook 1978. Van Nostrand Reinhold Co., New York 1979, S. 147.
- [11] In Anlehnung an K. Stork, M. A. Abrahams, A. Rhoe, Hydrocarbon Process. 54, Nov. 1974, 157.
- [12] H. J. Madsack, U. Buskies, Erdoel Kohle 30, 31 (1977).
- [13] Übersicht: K. F. Schlupp, H. Wien, Angew. Chem. 88, 348 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 341 (1976).
- [14] J. C. Hoogendorn, Gas Waerme Int. 25, 283 (1976).
- [15] H. Franke, Chem. Ing. Tech. 50, 917 (1978).
- [16] R. Schulten, Erdoel Kohle 24, 334 (1971).
- [17] J. Williams: Carbon Dioxide, Climate and Society, Proc. JJASA Workshop, 21.–24. February 1978. Pergamon, Oxford 1978.
- [18] S. L. Meisel, J. P. McCullough, C. H. Lechthaler, P. B. Weisz, Chem. Technol. 6, 86 (1976).
- [19] H. G. Franck, Chem. Ind. (Duesseldorf) XXXI, 377 (1979).
- [20] H. Jüntgen, Glueckauf 115, 329 (1979).
- [21] Vgl. Nachr. Chem. Tech. Lab. 25, 227 (1977).
- [22] A. H. Smolders, Kunststoffe 69, 419 (1979).
- [23] Chem. Week, Ausgabe vom 28. 3. 1979, S. 20.
- [24] P. J. Bakker, Vortrag, Assoc. Plast. Manuf. Europe, Amsterdam, 19. Juni 1979.

## Chemie und Funktion der Human-Plasmaproteine

Von Hans-Gerhard Schwick und Heinz Haupt<sup>[\*]</sup>

*Professor Rolf Sammet zum 60. Geburtstag gewidmet*

Das Blutplasma des Menschen enthält eine Fülle von Proteinen. Neue analytische und präparative Techniken haben es ermöglicht, bis jetzt mehr als hundert dieser Proteine zu isolieren; etwa neun Zehntel davon wurden erst in den letzten 30 Jahren charakterisiert. Zu den Plasmaproteinen gehören Komponenten des Gerinnungs- und des Komplementsystems sowie Proteinase-Inhibitoren, Immunglobuline, Lipoproteine und Transportproteine. Bei einigen Plasmaproteinen ist die biologische Funktion noch nicht bekannt. Der Mangel an einem oder mehreren Plasmaproteinen ruft meist schwere Gesundheitsstörungen hervor; bekanntestes Beispiel ist die Hämophilie. Aus Blutplasma werden mehrere biologisch aktive Proteine gewonnen, die – wie die Blutgerinnungsfaktoren – große prophylaktische und therapeutische Bedeutung haben und eine bessere Nutzung des kostbaren Plasmas ermöglichen als dessen Transfusion.

### 1. Einleitung

Vor 30 Jahren berichtete H. E. Schultze<sup>[1]</sup> über „Die Plasmaeiweißkörper im Blickfeld des Chemikers“. Damals waren etwa zehn Proteine aus menschlichem Blutplasma rein isoliert und chemisch-physikalisch gut charakterisiert worden. Heute beträgt die Zahl der aus Blutplasma des Menschen isolierten Proteine mehr als 100. Ihr Nachweis und ihre Reindarstellung wurden vor allem in den letzten 15 Jahren durch die Entwicklung neuer analytischer und präparativer Techniken ermöglicht: Insbesondere durch immunologische Nachweistechiken wurde die große Vielfalt der Plasmaproteine erkannt, und vor allem durch präparative chro-

matographische Methoden gelang es dann schnell, zahlreiche Human-Plasmaproteine rein darzustellen (siehe Tabelle 1).

Für die Fraktionierung und Reindarstellung von Plasmaproteinen gibt es drei Hauptgründe:

1. die Gewinnung von prophylaktisch und therapeutisch wirksamen Proteinpräparaten aus menschlichem Blutplasma,
2. die Verwendung von Reinproteinen für die Gewinnung von Plasmaprotein-Antisera, die heute unentbehrliche Reagentien für die klinische Diagnostik sind und
3. die Verwendung von Reinproteinen für Strukturanalysen, z. B. die Bestimmung der Aminosäuresequenzen sowie Röntgen-Strukturanalysen, um die Funktion dieser Proteine auf molekularer Ebene aufklären zu können.

[\*] Prof. Dr. H. G. Schwick, H. Haupt  
Behringwerke AG, D-3550 Marburg/Lahn

Tabelle 1. Hundert Jahre Plasmaprotein-Fraktionierung. Analytische und präparative Techniken, die die Darstellung hochgereinigter Plasmaproteine wesentlich beeinflusst haben.

Jahr	Methode	ungefähre Anzahl hochgereinigter Plasmaproteine
1880	Mineralsalz-Fällung	1
1890		2
	Euglobulin-Fällung	
1900		2
1910	Elektrodialyse	2
	Alkohol-Fällung	
1920		3
	Ultrazentrifuge	
1930		3
	Freie Elektrophorese	
1940	Perchlorsäure-Fällung	5
	Aminosäuren-Analyse	
	Papier-Elektrophorese	
	Immun-Elektrophorese	
	Affinitätschromatographie	
1950	Hydroxylapatit-Chromatographie	10
	Stärkegel-Elektrophorese	
	Rivanol®-Fällung	
	DEAE-, CM-Cellulose	
	Radio-Immuntest	
	Gelfiltration	
1960	Polyacrylamidgel-Elektrophorese	30
	Elektrofokussierung	
1970		55
1980	Isotachophorese	100

Während zum Zeitpunkt der Publikation von *Schultze* noch keine vollständigen Aminosäuresequenz-Analysen von Human-Plasmaproteinen bekannt waren, liegen heute von einigen die vollständigen Sequenzen und von vielen anderen Teilsequenzen vor (Tabelle 2).

Tabelle 2. Aminosäuresequenz-Analysen von menschlichen Plasmaproteinen.

1. Plasmaproteine, von denen komplette oder nahezu komplette Sequenzen bestimmt wurden:	2. Plasmaproteine, von denen ausführliche Teilsequenzen, aminoterminal Sequenzen und Sequenzen des aktiven Zentrums bestimmt wurden:
Präalbumin	Transferrin
Albumin	Coeruloplasmin
$\alpha_1$ -saures Glycoprotein	Komplement-Komponente C1q
Haptoglobin; $\alpha_1^2$ -, $\alpha_1$ -, $\alpha_2$ -, $\beta$ -Kette	Komplement-Komponente C1r
Apolipoproteine A-I, A-II, C-I, C-II, C-III	Komplement-Komponente C1s
Fibrinogen; $\alpha$ -, $\beta$ -, $\gamma$ -Kette	Retinol-bindendes Protein
$\beta_2$ -Mikroglobulin	$\beta_2$ -Glycoprotein I
C3a-Anaphylatoxin	9-S-S- $\alpha_1$ -Glycoprotein
C5a-Anaphylatoxin	Prothrombin
C-reaktives Protein	$\alpha_1$ -Antitrypsin
IgG; $\gamma$ -Kette	$\alpha_1$ -Antichymotrypsin
IgA; $\alpha$ -Kette	Plasminogen und Plasmin
IgM; $\mu$ -Kette	Hämopexin
IgE; $\epsilon$ -Kette	Faktor XIII
$\kappa$ -Kette	Sekretorische Komponente
$\lambda$ -Kette	
J-Kette	

Bei der Vielzahl der Befunde über Chemie und Funktion der Plasmaproteine kann dieser Übersichtsaufsatz nicht vollständig sein. Wir versuchen vor allem neuere Ergebnisse mitzuteilen und verweisen im übrigen auf Zusammenfassungen.

2. Einteilung der Plasmaproteine

2.1. Definition der Plasmaproteine

Kürzlich hat *Putnam*<sup>[2b]</sup> Kriterien zusammengestellt, die echte Plasmaproteine charakterisieren (Tabelle 3).

Tabelle 3. Kriterien zur Klassifizierung echter Plasmaproteine [2b].

- 1. Anwesenheit im Plasma (nach der neonatalen Periode)
- 2. Bevorzugte Synthese in der Leber und im RES-System und nicht in spezialisierten Geweben
- 3. Bevorzugte Ausübung der Hauptfunktion (einschließlich Transportfunktion) im vaskulären System und nicht in einem Zielorgan
- 4. Eintritt in das Blut durch aktive Sekretion und nicht durch Einschweben aus schadhafem Gewebe
- 5. Höchste Konzentration des Proteins im Blut und nicht in anderen Körperflüssigkeiten
- 6. Feststellbare Halbwertszeit und nicht nur eine kurze Durchgangszeit im Plasma
- 7. Das Protein kann genetischen Polymorphismus oder variante Formen zeigen; der Polymorphismus sollte jedoch nicht geweblicher Herkunft wie bei einigen Isoenzymen sein
- 8. Das Protein soll nicht durch katabolisch-proteolytische Spaltungen im Plasma entstanden sein (wie Fab oder Fc). Es kann aber ein proteolytisches Spaltprodukt von physiologischen Systemen wie dem Komplement- oder Blutgerinnungssystem sein.

Diese Kriterien werden z. B. von Proteinen erfüllt, die Komponenten von Multienzymsystemen wie dem Gerinnungs- oder dem Komplementsystem sind, von der Gruppe der Immunglobuline, Lipoproteine und Proteinase-Inhibitoren sowie den Transportproteinen. Darüber hinaus findet sich im Humanplasma eine große Anzahl von Proteinen, die keinem dieser Systeme und keiner Gruppe zugeordnet werden können und deren Funktion noch nicht bekannt ist.

Durch diese Definition der Plasmaproteine werden ausgeschlossen: Hormone, aus dem Gewebe stammende Enzyme, Erythrocytenproteine sowie zahlreiche Proteine, die im Blutplasma unter physiologischen oder pathophysiologischen Bedingungen nur vorübergehend zirkulieren, ohne eine Funktion auszuüben.

2.2. Konzentration der Plasmaproteine

Bei der mittleren Normalkonzentration der Plasmaproteine bestehen enorme Unterschiede. Dies geht besonders eindrucksvoll aus einem Diagramm von *Putnam*<sup>[2b]</sup> hervor, das wir etwas modifiziert und durch Proteine, die erst kürzlich beschrieben wurden, vervollständigt haben (Abb. 1).

In diesem Diagramm ist die mittlere Normalkonzentration von 63 Plasmaproteinen im logarithmischen Maßstab als Funktion ihrer elektrophoretischen Beweglichkeit (*u*) aufgetragen.

Proteine, die zum gleichen System oder zur gleichen Gruppe gehören, sind mit der gleichen Farbe markiert. Man beachte die großen Konzentrationsunterschiede der Proteine innerhalb eines Systems oder einer Gruppe. Der Bereich geht von 4 g pro 100 ml Plasma für Albumin bis 5  $\mu$ g pro 100 ml Plasma für IgE (Immunglobulin E). Die Konzentration der meisten Plasmaproteine beträgt weniger als 100 mg/100 ml. Dies bedeutet, daß die wenigen, in Mengen von mehr als 100 mg/100 ml vorkommenden Plasmaproteine bereits ca. 90% des Proteingehalts des Humanplasmas ausmachen und

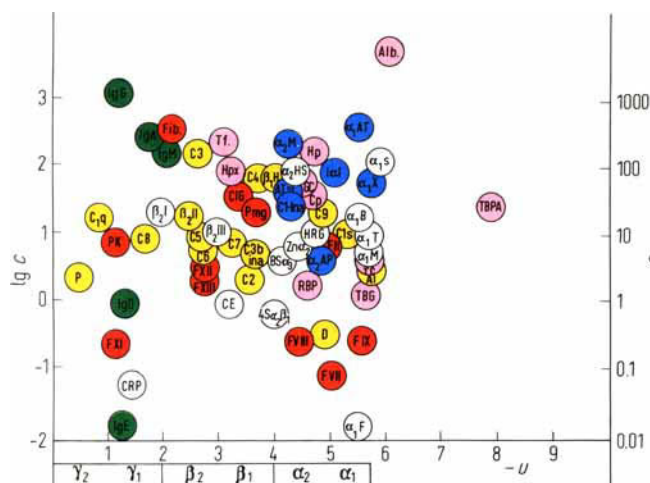


Abb. 1. Verteilungsdiagramm von Human-Plasmaproteinen (ohne Lipoproteine) (modifiziert nach [2b]). Rot: Blutgerinnungssystem; Fib. = Fibrinogen, CIG = kälteunlösliches Globulin (Fibronectin), PK = Präkallikrein, Pmg = Plasminogen, F = Faktor in FII, FVII, FVIII, FIX, FXI, FXII, FXIII. Rosa: Transproteine; Alb. = Albumin, Tf. = Transferrin, Hp = Haptoglobin, Hpx = Hämo-perin, GC = Gc-Globulin, Cp = Coeruloplasmin, TBPA = Präalbumin, TC = Transcortin, RBP = Retinol-bindendes Protein, TBG = Thyroxin-bindendes Globulin. Gelb: Komplementsystem; Proteine C1q, C1s, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9,  $\beta_1$ H; AI = Anaphylatoxin-Inaktivator, D = C3-Proaktivator-Conver-tase, C3b ina = C3b-Inaktivator, P = Properdin,  $\beta_2$ II = C3-Aktivator. Grün: Im-munoglobuline IgA, IgD, IgE, IgG, IgM. Blau: Proteinase-Inhibitoren;  $\alpha_1$ AT =  $\alpha_1$ -Antitrypsin,  $\alpha_2$ M =  $\alpha_2$ -Makroglobulin, IaI = Inter- $\alpha$ -Trypsin-Inhibi-tor,  $\alpha_1$ X =  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin, ATIII = Antithrombin III, C1-ina = C1-Inakti-vator,  $\alpha_2$ AP =  $\alpha_2$ -Antiplasmin. Weiß: Sonstige Plasmaproteine;  $\alpha_1$ S =  $\alpha_1$ -saures Glycoprotein,  $\alpha_2$ HS =  $\alpha_2$ HS-Glycoprotein,  $\alpha_1$ B =  $\alpha_1$ B-Glycoprotein,  $\beta_2$ I =  $\beta_2$ -Glycoprotein I,  $\beta_2$ III =  $\beta_2$ -Glycoprotein III, HRG = Histidin-reiches 3.8S- $\alpha_2$ -Glycoprotein,  $\alpha_1$ T =  $\alpha_1$ T-Glycoprotein, Zn $\alpha_2$  = Zn- $\alpha_2$ -Glycoprotein,  $\alpha_1$ M = 9.5S- $\alpha_1$ -Glycoprotein ( $\alpha_1$ -Makroglobulin), 8S $\alpha_3$  = 8S- $\alpha_3$ -Glycoprotein, CE = Cholin-esterase, 4S $\alpha_2$  $\beta_1$  = 4S- $\alpha_2$  $\beta_1$ -Glycoprotein,  $\alpha_1$ F =  $\alpha_1$ -Fetoprotein, CRP = C-reakti-ves Protein. - u = Elektrophoretische Beweglichkeit, pH = 8.6. c in mg/100 ml.

Entwicklung qualitativer und quantitativer immunologischer Techniken stark beeinflusst. So wurde bereits sehr früh nach Einführung der Elektrophorese und der immunologischen Plasmaprotein-Bestimmung gefunden, daß die Konzentration einer großen Anzahl von Proteinen im Plasma altersabhängig ist<sup>[3,4]</sup>. Bei Neugeborenen und in der frühen Kindheit ist die Konzentration einer Reihe von Plasmaproteinen, darunter Komponenten des Komplement- und Gerinnungssystems und der Immunglobuline, niedriger als bei Erwachsenen. Außerdem kann es beim älteren Menschen unter normalen physiologischen Bedingungen zur Vermehrung oder Verminderung bestimmter Plasmaproteine kommen<sup>[5-7]</sup>. Schließlich ist die Konzentration einiger Proteine im Humanplasma geschlechtsabhängig: Bei Frauen lassen sich höhere Durchschnittswerte an Immunglobulin M (IgM),  $\alpha_2$ -Makroglobulin und Apolipoprotein A nachweisen<sup>[8]</sup>.

### 3. Plasmaproteinsysteme und -gruppen

#### 3.1. Das Gerinnungssystem

Das Blutgerinnungssystem ist wie das Komplementsystem ein sehr komplexes Multienzymsystem. Die Aktivierung von Vorläufern sowie Kaskadenreaktionen sind typisch für beide Systeme.

Abgesehen von den Inhibitoren sind 14 Proteinkomponenten an der Blutgerinnung beteiligt. Die meisten von ihnen wurden in den letzten Jahren hochgereinigt und physikalisch-chemisch gut charakterisiert (siehe Tabelle 4)<sup>[9-12]</sup>. Sie differieren stark im Molekulargewicht, in der elektropho-

Tabelle 4. Blutgerinnungsfaktoren: Nomenklatur und Eigenschaften.

Faktor	Herkömmlicher Name	Molekulargewicht	$u_{rel}$ [a]	c [mg/100 ml] [b]
Faktor I	Fibrinogen	340000	$\beta$	200-450
Faktor II	Prothrombin	72000	$\alpha_1$	5-10
Faktor III	Gewebefaktor			
Faktor IV	Calcium-Ionen			
Faktor V	Proaccelerin	250000-300000	$\beta$	
Faktor VII	Proconvertin	56000	$\alpha$	ca. 0.1
Faktor VIII	Antihämophiles Globulin	ca. $2 \times 10^6$	$\beta$	ca. 0.1-1
Faktor IX	Christmas-Faktor	57000-70000	$\alpha_1$	0.1-0.7
Faktor X	Stuart-Faktor	60000	$\alpha_1$	
Faktor XI	Plasma-Thromboplastin-Antecedent (PTA)	160000-210000	$\gamma$	ca. 0.6
Faktor XII	Hageman-Faktor	80000	$\beta$	1.5-4.7
Faktor XIII	Fibrin-stabilisierender Faktor	340000	$\beta$	1.0-4.0
	Präkallikrein	80000-127000	$\gamma$	4-5
	HMW Kininogen (hochmolekulares Kininogen)	120000	$\alpha$	6
	Plasminogen	87000	$\beta$	10-15
	Fibronectin	440000	$\beta$	25-40

[a] Relative elektrophoretische Beweglichkeit, pH = 8.6; siehe dazu Abb. 1. [b] Normalkonzentration im Plasma.

im Rest von ca. 10% mehr als 100 Plasmaproteine enthalten sind. So sind die großen Schwierigkeiten zu verstehen, die bei der Reinigung von Spurenproteinen (1 bis 10 mg/100 ml) aus Humanplasma auftreten; sicherlich sind auch heute noch viele Spuren- und Ultra-Spurenproteine (bis 1 mg/100 ml) unbekannt, die wichtige physiologische Funktionen haben. Das zu den Immunglobulinen zählende Ultra-Spurenprotein IgE konnte beispielsweise nur entdeckt werden, weil es im Serum einiger weniger Patienten mit multiplem Myelom 50000fach erhöht vorkommt.

Der heutige Stand unserer Kenntnisse über die Vielfalt und die Konzentration der Plasmaproteine wurde durch die

retischen Beweglichkeit und in der Konzentration im Plasma. Außer Fibrinogen, Plasminogen und Fibronectin sind alle Gerinnungsproteine Spuren- oder Ultra-Spurenproteine.

Funktionell kann man die Blutgerinnungsfaktoren einteilen in Enzyme (Faktor II, IX, X, XI, XII, Präkallikrein und Plasminogen), accessorische Faktoren (Faktor III, V und VIII, hochmolekulares Kininogen und Fibronectin), Katalysatoren (Phospholipid,  $Ca^{2+}$ -Ionen), Substrate (Fibrinogen) und Proteinase-Inhibitoren.

Es ist hier nicht möglich, auf die gesamte Gerinnungsphysiologie einzugehen, doch soll am Beispiel der Prothrombin-

Aktivierung gezeigt werden, wie weit sich Reaktionen im Blutgerinnungssystem heute schon proteinchemisch verstehen lassen. Abbildung 2<sup>[13]</sup> zeigt oben schematisch die Fixierung des Prothrombins an ein Phospholipidvesikel, die über die Bindungsstellen für  $\text{Ca}^{2+}$  im aminoterminalen Teil des Prothrombinmoleküls zustandekommt. Es ist erwiesen, daß nach diesem Reaktionsprinzip auch die Gerinnungsfaktoren im Wundbereich angereichert und aktiviert werden.

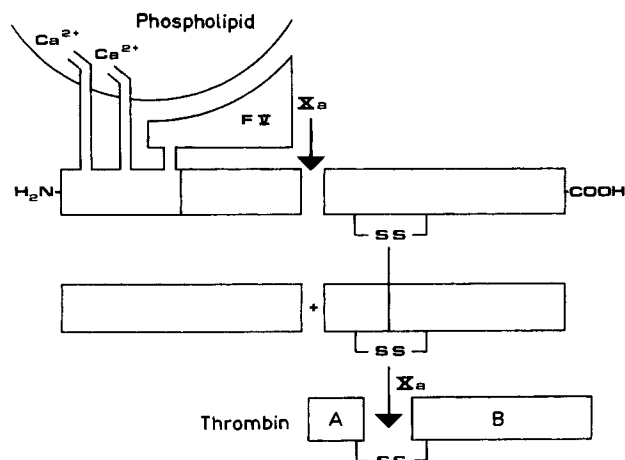


Abb. 2. Aktivierung von Prothrombin durch Faktor  $\text{Xa}$ , katalysiert durch  $\text{Ca}^{2+}$  und Phospholipid (modifiziert nach [13]). Einzelheiten siehe Text.

Aus Abbildung 2 ist weiter ersichtlich, daß Thrombin aus Prothrombin durch zwei aufeinanderfolgende Peptidspaltungen, katalysiert durch Faktor  $\text{Xa}$ , freigesetzt wird. In Abwesenheit von Faktor V findet diese Aktivierung nur sehr langsam statt, in Anwesenheit von Faktor V wird die Reaktion um das Tausendfache beschleunigt, d. h. Faktor V hat accessorische Funktion. Faktor V verbindet sich offenbar sowohl mit dem Prothrombinmolekül als auch mit dem Phospholipid und bringt dabei beide Moleküle räumlich so dicht zusammen, daß ein Ladungstransfer zur Spaltung der Peptidbindung durch Faktor  $\text{Xa}$  möglich wird. Der Prothrombin-Aktivator-Komplex bildet sich demnach nur, um die Aktivierung von Prothrombin zu fördern. Bereits nach der ersten Spaltung des Prothrombins durch Faktor  $\text{Xa}$  wird das restliche Molekül vom Aktivierungskomplex getrennt. Das erhaltene Spaltprodukt ist frei von  $\gamma$ -Carboxyglutaminsäureresten und unterscheidet sich somit in dieser Beziehung nicht mehr von anderen Serinesterasen.

Im Zusammenhang mit den am Gerinnungssystem beteiligten Proteinen soll hier lediglich noch auf ein Protein hingewiesen werden, das bereits vor mehr als 30 Jahren isoliert worden ist<sup>[14]</sup>, dessen Funktion aber erst in jüngerer Zeit erkannt wurde: das kälteunlösliche Globulin, jetzt Fibrinogen genannt<sup>[15]</sup>. Es ist ein Glycoprotein (Molekulargewicht 440000), das aus zwei Untereinheiten besteht, die über Disulfidbrücken verbunden sind<sup>[16]</sup>. Fibrinogen hat Affinität zu Collagen, Fibrin, Heparin und Zelloberflächen<sup>[15, 17]</sup>. Während der letzten Phase der Blutgerinnung wird es von Faktor XIII mit sich selbst und mit Fibrin vernetzt. Die Vernetzung mit Fibrin begünstigt das Anheften von Fibroblasten an die Fibrinmatrix, eine wichtige Voraussetzung für das Ansiedeln dieser Zellen im Wundgebiet, ihr Überleben und die Collagen-Synthese<sup>[18]</sup>.

### 3.2. Das Komplementsystem

Die Bedeutung des Komplementsystems im Plasma besteht in der „Ergänzung“ – daher der Name – der humoralen und zellulären Immunität. Zu diesem System zählen bis jetzt, abgesehen von den Inhibitoren oder Inaktivatoren, 17 Proteine<sup>[19–22]</sup>. Obwohl die meisten Komplement-Komponenten zu den Spurenproteinen gehören, konnten alle isoliert und physikalisch-chemisch charakterisiert werden (siehe Tabelle 5). Sie differieren, ähnlich wie die Proteine des Blutgerinnungssystems, im Molekulargewicht und in der elektro-phoretischen Beweglichkeit. Die Zusammensetzung aus Untereinheiten ist sehr gut untersucht. Soweit bekannt, sind alle Komplement-Komponenten Glycoproteine.

Chemisch gesehen ist das Protein  $\text{C1q}$  eines der ungewöhnlichsten Proteine des Komplementsystems und des gesamten menschlichen Blutplasmas, denn es ähnelt dem Collagen.  $\text{C1q}$  (Molekulargewicht ca. 400000) besteht aus 18 Polypeptidketten (6A, 6B und 6C), von denen jede etwa 200 Aminosäuren enthält. Aminosäuresequenz-Analysen haben gezeigt, daß die drei Arten von Ketten einander ähnlich sind und daß jede nahe dem N-Terminus einen Bereich von etwa 80 Aminosäuren mit typischen Collagen-ähnlichen Sequenzen aufweist<sup>[23]</sup>. Das sich in diesem Bereich wiederholende Triplet Gly-X-Y ist in der Position Y häufig mit Hydroxyprolin oder Hydroxylysin besetzt. An die Hydroxygruppe dieses Hydroxylysin sind ähnlich wie bei Collagen und der Basalmembran Glucosylgalaktosyl-Gruppen gebunden, die etwa  $\frac{2}{3}$  des Gesamt-Kohlenhydratgehaltes (9.8%) des  $\text{C1q}$ -Moleküls ausmachen.

Funktionell stehen dem Komplementsystem zwei Wege offen<sup>[19, 20]</sup>. Der erste oder klassische Weg wird durch Komplexe vom IgG- oder IgM-Typ aktiviert. Die hierher gehörenden Proteine können in mehrere funktionelle Einheiten oder Komplexe eingeteilt werden: die Einheit mit Erkennungseigenschaften ( $\text{C1q}$ ,  $\text{C1r}$ ,  $\text{C1s}$ ), die Aktivierungseinheit ( $\text{C2}$ ,  $\text{C3}$ ,  $\text{C4}$ ) und den Komplex, der letztlich die Lysis der Membran bewirkt ( $\text{C5}$ ,  $\text{C6}$ ,  $\text{C7}$ ,  $\text{C8}$  und  $\text{C9}$ ). Der alternative Weg oder Properdin-Weg wird durch aggregiertes IgA sowie durch natürlich vorkommende Polysaccharide und Lipopolysaccharide aktiviert. An diesem Weg sind sechs Proteine beteiligt, von denen  $\text{C3}$  auch beim klassischen Weg mitwirkt. Die Einheit mit den Erkennungseigenschaften bilden hier die Komponenten  $\text{C3}$ ,  $\text{B}$  und  $\text{D}$  zusammen mit dem initierenden Faktor, während der Komplex aus  $\text{C3b}$ ,  $\text{B}$ ,  $\text{D}$  und  $\text{P}$  (= Properdin) Aktivierungseigenschaften besitzt und analog auf  $\text{C5}$ – $\text{C9}$  wirkt wie der  $\text{C5}$ -Convertase-Komplex des klassischen Weges (Abb. 3).

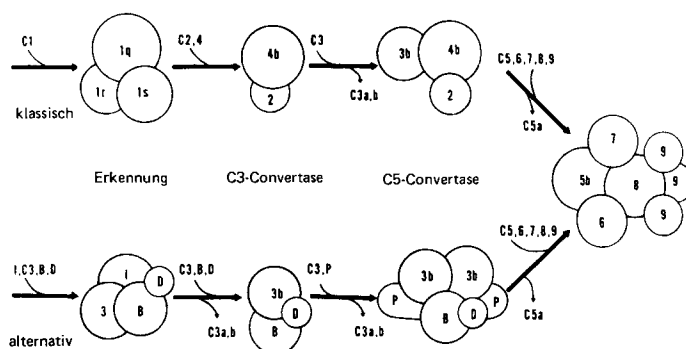


Abb. 3. Schematische Darstellung der Komplement-Aktivierung [20]. Die Kreise symbolisieren verschiedene Proteinmoleküle. Einzelheiten siehe Text.

Tabelle 5. Eigenschaften von Proteinen des Komplementsystems.

Protein	Molekular- gewicht [a]	Ketten [b]		c [mg/100 ml] [c]	$\mu_{rel}$ [d]
1. Früh wirkende Proteine des klassischen Weges					
C1q	410 000	6A	24 000	15	$\gamma_2$
		18 6B	23 000		
		6C	22 000		
C1r	166 000	2 [e]	83 000	5	$\beta$
C1s	83 000		1	5	$\alpha$
C2	110 000		1	1.5	$\beta_1$
C3	180 000	$\alpha$	105 000	120	$\beta_2$
		2 $\beta$	75 000		
C4	206 000	$\alpha$	93 000	40	$\beta_1$
		3 $\beta$	78 000		
		$\gamma$	3 300		
C4 bp (C4-bindendes Protein)	540 000–590 000	mehrere	70 000	?	$\beta_2$
2. Proteine des alternativen Weges					
C3	180 000	$\alpha$	105 000	120	$\beta_2$
		2 $\beta$	75 000		
B(C3-Proaktivator)	93 000		1	20	$\beta_1$
D(C3-Proaktivator-Convertase)	24 000		1	0.25	$\alpha$
P(Properdin)	184 000	4 [e]	46 000	2	$\gamma$
C3b INA	93 000	$\alpha$	55 000	3.4	$\beta$
(C3b-Inaktivator)		2 $\beta$	42 000		
$\beta_1H$	150 000		1	50	$\beta$
3. Proteine des terminalen Weges					
C5	180 000	$\alpha$	105 000	8	$\beta_1$
		2 $\beta$	75 000		
C6	128 000		1	7.5	$\beta_2$
C7	121 000		1	5.5	$\beta_2$
C8	174 000	$\alpha$	77 000	8	$\gamma_1$
		3 $\beta$	63 000		
		$\gamma$	13 700		
C9	79 000		—	23	$\alpha$

[a] Intaktes Molekül. [b] Nach Reduktion und Alkylierung der Disulfidbindungen. [c] Mittlere Normalkonzentration im Serum. [d] Relative elektrophoretische Beweglichkeit, pH = 8.6. [e] Die Untereinheiten werden durch nicht-kovalente Bindungen zusammengehalten.

Die biologischen Konsequenzen der Aktivierung des Komplementsystems sind: 1. Irreversible, strukturelle und funktionelle Änderungen an biologischen Membranen und anschließender Zelltod<sup>[24–26]</sup> sowie 2. Aktivierung von speziellen Zellfunktionen, ausgelöst durch Reaktionsprodukte von Komplement-Komponenten<sup>[19]</sup>.

So bewirken z. B. zwei solcher Aktivierungs-Peptide, C3a und C5a, die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen, chemotaktische Anziehung von polymorphkernigen Leukocyten und Kontraktion der glatten Muskulatur.

### 3.3. Die Proteinase-Inhibitoren

Während in den beiden vorigen Abschnitten Proteinsysteme vorgestellt wurden, deren Bestandteile miteinander reagieren, handelt es sich bei den Proteinase-Inhibitoren um

eine Gruppe von Human-Plasmaproteinen mit ähnlicher Funktion. Die Proteinase-Inhibitoren sind mit den Systemen der Blutgerinnung und des Komplements eng verbunden. Die Inhibitoren wirken in den kaskadenförmigen Aktivierungsschritten und sind verantwortlich für die Regulierung oder Inaktivierung der aktivierten Enzyme. Die spezielle Bedeutung der Proteinase-Inhibitoren liegt darin, daß sie die Gleichgewichte in *mehreren* Multienzymsystemen aufrechterhalten. Das bedeutet, daß eine Priorität der Wirkung vorgegeben sein muß.

Bis heute sind acht Proteinase-Inhibitoren bekannt; sieben davon sind hochgereinigt und physikalisch-chemisch gut charakterisiert (Tabelle 6)<sup>[27, 28]</sup>.

Im Vergleich zu den Proteinen der bisher besprochenen Systeme ist die Konzentration der Proteinase-Inhibitoren im Humanplasma relativ hoch. Sie unterscheiden sich stark in ihren Molekulargewichten, und nach ihrer elektrophoreti-

Tabelle 6. Eigenschaften der Proteinase-Inhibitoren des menschlichen Plasmas.

Inhibitoren		Molekular- gewicht	c [mg/100 ml] [a]	$\mu_{rel}$ [b]	Kohlen- hydrate [Gew.-%]
$\alpha_1AT$	$\alpha_1$ -Antitrypsin	54 000	290.0	$\alpha_1$	12.2
$\alpha_1X$	$\alpha_1$ -Antichymotrypsin	69 000	48.7	$\alpha_1$	24.6
Ia1	Inter- $\alpha$ -Trypsin-Inhibitor	160 000	50.0	$\alpha_1-\alpha_2$	8.4
ATIII	Antithrombin III	65 000	23.5	$\alpha_1-\alpha_2$	13.4
C1-ina	C1-Inaktivator	104 000	23.5	$\alpha_2$	34.7
$\alpha_2M$	$\alpha_2$ -Makroglobulin	725 000	260.0	$\alpha_2$	7.7
$\alpha_2AP$	$\alpha_2$ -Antiplasmin	70 000	7.0	$\alpha_2$	14.0
	Inhibitoren der Plasminogen-Aktivierung				

[a] Mittlere Normalkonzentration im Serum. [b] Relative elektrophoretische Beweglichkeit, pH = 8.6.

Tabelle 7. Wirkungsspektrum der Proteinase-Inhibitoren (siehe Tabelle 6) des menschlichen Plasmas. + = starke, möglicherweise stöchiometrische Inhibition, ? = nicht bestimmt.

Proteinase					Inhibitoren			
Name	Funktion	$\alpha_1$ AT	$\alpha_1$ X	I $\alpha$ I	ATIII	C1-ina.	$\alpha_2$ M	$\alpha_2$ AP
Faktor IIa	Gerinnung	—	—	—	+	—	+	+
Faktor Xa		—	—	—	+	—	—	—
Faktor XIa		—	—	—	schwach	+	—	+
Faktor XIIa		—	—	—	schwach	+	—	+
Plasmin	Fibrinolyse	+	—	—	schwach	+	+	+
C1r	Komplement	—	—	?	—	+	—	—
C1s		—	—	?	—	+	—	—
Präkallikrein-Aktivator	Kallikrein-	?	?	—	—	+	—	?
Plasma-Kallikrein	Aktivierung	+	—	—	schwach	+	+	+
PF/Dil	Permeabilität	—	—	?	—	+	?	?
Acrosin	Fertilisation	+	—	+	+	—	+	?
Trypsin	Pankreat. Hydrolyse	+	—	+	+	schwach	+	+
Chymotrypsin		+	+	schwach	—	schwach	+	—
Elastase	Phagocytose	+	—	—	—	—	+	?
Collagenase		+	—	—	—	—	+	?
Cathepsin D		—	—	—	?	?	+	?
Cathepsin G		?	+	?	?	?	?	?
Papain	Stoffwechsel	—	—	?	?	?	+	?
Bromelin		—	—	?	?	?	+	?
Ficin		—	—	?	?	?	+	?

schen Beweglichkeit gehören sie alle zu den  $\alpha$ -Globulinen.  $\alpha_1$ -Antitrypsin,  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin, Antithrombin III, C1-Inaktivator und  $\alpha_2$ -Antiplasmin bestehen aus jeweils nur einer Polypeptidkette.  $\alpha_2$ -Makroglobulin hat tetramere Struktur<sup>[29,30]</sup>, die Untereinheiten (Molekulargewicht 185 000) sind ähnlich, wenn nicht gar gleich. Zwei Disulfiddimere sind über nicht-kovalente Bindungen zusammengelagert und bilden das native  $\alpha_2$ -Makroglobulin. Ein Molekül  $\alpha_2$ -Makroglobulin bindet zwei Atome Zink<sup>[31]</sup>. Die Untereinheiten-Struktur des Inter- $\alpha$ -Trypsin-Inhibitors ist noch unbekannt.

Alle Proteinase-Inhibitoren sind Glycoproteine. Über ihren chemischen Aufbau ist noch sehr wenig bekannt. Nach Aminosäuresequenz-Analysen am N-Terminus von  $\alpha_1$ -Antitrypsin und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin besteht bei den ersten Aminosäureresten keine Sequenzhomologie. Eine starke Korrelation in der Struktur zwischen beiden Proteinen besteht jedoch zwischen den Resten 33–45 des  $\alpha_1$ -Antitrypsins und den Resten 16–27 des  $\alpha_1$ -Antichymotrypsins<sup>[32,33]</sup>. Zum N-terminalen Teil des Antithrombins III besteht keine Homologie. Bemerkenswert ist noch, daß das selten endständige Arginin sowohl im  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin als auch im Inter- $\alpha$ -Trypsin-Inhibitor als aminoterminal Aminosäure gefunden wurde.

Alle Proteinase-Inhibitoren außer  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin besitzen ein breites Wirkungsspektrum, d. h. sie können

mehrere proteolytische Enzyme neutralisieren (Tabelle 7)<sup>[28]</sup>.

Dies ist offenbar ein generelles Prinzip der Inhibitorwirkung wie auch der Spezifität von Proteinasen. Die meisten sind Serinproteasen. Darum inhibiert  $\alpha_1$ -Antitrypsin z. B. eine große Anzahl von Enzymen, unabhängig von ihrer Herkunft. Eine weitere Konsequenz davon ist, daß mehr als ein Inhibitor für jede Protease im Plasma vorhanden ist. Jedoch kann man vom Spektrum eines Inhibitors keine Informationen über seine wirkliche physiologische Funktion ableiten; dies ist nur durch Ermittlung der molaren Konzentration der Inhibitoren und ihrer relativen Affinitäten zu den in Frage kommenden proteolytischen Enzymen möglich.

Die Proteinase-Inhibitoren können klassifiziert werden in Inhibitoren der Proenzymaktivierung, Blutgerinnung, Fibrinolyse und Kinin-Freisetzung sowie der endogenen und anderen Proteasen (vgl. Tabelle 8). Für die klinische Diagnose lassen sich die Inhibitoren sowohl funktionell als auch mit immunologischen Methoden bestimmen.

3.4. Die Immunglobuline

Die Immunglobuline sind eine Gruppe von fünf Proteinen, die neben funktioneller Ähnlichkeit und Strukturhomologie auch den Syntheseort gemeinsam haben. Von allen

Tabelle 8. Physiologische Funktionen einiger Proteinase-Inhibitoren des menschlichen Plasmas.

Inhibitor	Funktion	Pathologie
C1-Inaktivator	Aktivierung und Kontrolle von: Blutgerinnung, Fibrinolyse, Kallikrein und Komplement	Hereditäres angioneurotisches Ödem: Permeabilitätsstörungen als Folge eines Mangels oder funktioneller Inaktivität des Inhibitors
Antithrombin III } $\alpha_2$ -Makroglobulin }	Lokale Begrenzung der Gerinnung	Hereditärer Antithrombin-III-Mangel: Thromboembolische Störungen Verbrauch von Antithrombin III: Hyperkoagulabilität
$\alpha_2$ -Makroglobulin } C1-Inaktivator } $\alpha_1$ -Antitrypsin }	Begrenzung der Fibrinolyse zu pathologischen Substraten	Verbrauch von $\alpha_2$ -Makroglobulin während der fibrinolytischen Therapie
$\alpha_2$ -Makroglobulin } $\alpha_1$ -Antitrypsin } Inter- $\alpha$ -Trypsin-Inhibitor }	Kontrolle von Infektionen und Entzündungen; Verhütung von Selbstverdauungsprozessen und Nebenreaktionen im Gerinnungssystem	Hereditärer $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel: Lungenemphysem Lokaler Verbrauch der Inhibitoren bei: akuten Entzündungen, Infektionen der Nasenschleimhaut, rheumatischer Arthritis in der Synovialflüssigkeit, bei Verbrennungen, Leukämie, Endotoxinschock
$\alpha_2$ -Antiplasmin	Kontrolle der Fibrinolyse	Hereditärer $\alpha_2$ -Antiplasmin-Mangel: starke Blutungstendenzen, Hämarthrosen

Tabelle 9. Eigenschaften von Human-Immunglobulinen [38]. J bedeutet J-Kette, SC bedeutet sekretorische Komponente.

Ig	Ketten-Struktur	Molekulargewicht	c [mg/100 ml] [a]	$\tau_{1/2}$ [b]	C-Fix. (C1q) [c]	Monocyt.- Adhäsion
IgG1		146 000	900	$21 \pm 5$	+	+
IgG2		146 000	300	$20 \pm 2$	±	—
IgG3		[d] 165 000	100	$7 \pm 1$	+	+
IgG4		146 000	50	$21 \pm 2.5$	a.p.	—
IgM		970 000	150	5	+	—
IgA1		[e] 160 000	300	6	a.p.	—
A <sub>2</sub> m(1)		[e]				
IgA2		[e]				
A <sub>2</sub> m(2)		[e] 160 000	50	6	a.p.	—
sIgA		[e] 380 000–390 000	0–5		—	
IgD		172 000–200 000	3	3	—	
IgE		[e] 188 000–196 000	0.03	2.3–4	a.p.	

[a] Mittlere Konzentration im Serum. [b] Halbwertszeit (Tage). [c] Komplementbindung; a.p. bedeutet: Aktivierung des Komplements über den alternativen Weg durch aggregierte Moleküle ist möglich. [d] Bis zu 15 Disulfidbrücken. [e] Anzahl interchenarer Disulfidbrücken ungewiß.

Plasmaproteinen sind die Immunglobuline sowohl chemisch-physikalisch als auch funktionell am eingehendsten untersucht worden. Es gibt gute Zusammenfassungen<sup>[34–37]</sup>, so daß wir hier nur einige chemisch-physikalische Eigenschaften der Immunglobuline anführen (Tabelle 9)<sup>[38]</sup>.

3.5. Die Lipoproteine

Als letztes Beispiel für Proteingruppen sollen die Lipoproteine kurz beschrieben werden. Die intensiven Untersuchungen der Plasma-Lipoproteine haben erheblich zum Verständnis des Lipidstoffwechsels und der damit verbundenen Krankheiten beigetragen<sup>[39–41]</sup>. Die Lipoproteine sind komplexe Makromoleküle, deren Lipidanteil über nicht-kovalente Bindungen mit dem Proteinanteil verknüpft ist. Darüber hinaus enthalten die Lipoproteine kleine Anteile an Kohlenhydrat. Aufgrund ihrer physikalischen Charakteristiken und ihrer chemischen Zusammensetzung werden sie in vier Gruppen eingeteilt. Jede dieser Gruppen läßt sich durch Ultrazentrifugation oder Gelfiltration in Subklassen unterteilen, die aber hinsichtlich Zusammensetzung und Größe immer noch heterogen sind (siehe Tabelle 10).

Man kennt eine Reihe von Proteinen (Apolipoproteine), die in unterschiedlicher Konzentration am Aufbau der Lipoprotein-Klassen beteiligt sind (Tabelle 11)<sup>[39]</sup>. Während

Tabelle 11. Verteilung der Polypeptidketten (Apolipoproteine) in den Lipoprotein-Klassen. + = In Spuren nachgewiesen, — = nicht nachgewiesen.

Apo-lipoprotein	Chylomikronen	VLDL [% des Apolipoproteinanteils]	LDL	HDL
A-I	+	+	—	65–70
A-II	+	+	—	25–50
B	5–20?	40 [a]	>95	—
C-I	15	10 [a]	+	1–3
C-II	15	10 [a]	+	1–3
C-III	45	30 [a]	+	5–10
D [b]	—	+	—	+
E	+	[c]	—	+
F	—	—	+	[d]

[a] Variiert innerhalb der VLDL-Subspezies, dichtere VLDL enthalten mehr B im Verhältnis zu C. [b] Wird auch als „thin line protein“ und Apo A-III bezeichnet. [c] Integrierter Bestandteil des Apolipoproteinanteils der VLDL. [d] Integrierter Bestandteil des Apolipoproteinanteils der HDL.

die Polypeptide A-I und A-II hauptsächlich in den HDL (Lipoproteinen hoher Dichte) enthalten sind, findet man in den LDL und VLDL (Lipoproteinen niedriger bzw. sehr niedriger Dichte) vorzugsweise das Protein B<sup>[41a]</sup>.

Tabelle 10. Eigenschaften der Lipoproteine des menschlichen Plasmas. VLDL, LDL bzw. HDL bezeichnet Lipoproteine mit sehr niedriger, niedriger bzw. hoher Dichte.

	Chylomikronen	VLDL	LDL	HDL
Dichte	0.95	0.95–1.006	1.006–1.063	1.063–1.210
Molekulargewicht		$8 \times 10^6$ – $35 \times 10^6$	$2 \times 10^6$ – $4 \times 10^6$	175 000–360 000
Durchmesser [Å]	750–10 000	300–800	215–220	
Triglyceride [%]	80–95	60	10	5
Cholesterin [%]	5	12	50	20
Phospholipid [%]	3	18	15	25
Protein [%]	1–2	10	25	50

Die Polypeptide vom Typ A und B sollen nach neuesten Untersuchungen<sup>[41]</sup> den Charakter von „core“-Proteinen haben und bei der Erzeugung aller Lipoproteine außer den Chylomikronen als Kern wirken. Ob die Polypeptide vom Typ C eine entsprechende Funktion ausüben, ist nicht genau bekannt.

Da die C-Proteine leicht zwischen den HDL und VLDL transferiert werden, ist nicht anzunehmen, daß sie eng mit den Kern-Proteinen A oder B verbunden sind. Außerdem ist das stöchiometrische Verhältnis C-I:C-II:C-III in den HDL und den VLDL nicht dasselbe. Dies läßt ebenfalls darauf schließen, daß letztlich wenigstens eines der C-Peptide zwischen diesen beiden Lipoprotein-Klassen ausgetauscht wird. Das Peptid C-II hat außer dem Lipidtransport eine separate physiologische Funktion: Es ist ein potenter Aktivator des Enzyms Lipoprotein-Lipase.

#### 4. Proteine mit bekannter Funktion (Transportproteine)

In diesem Abschnitt sollen Proteine besprochen werden, die keinem Proteinsystem zuzuordnen sind, deren Funktion aber bekannt ist. Meistens handelt es sich um den Transport von Substanzen im Blutserum. Die Proteine können diese Substanzen an den Ort ihrer Wirkung bringen oder den Körper vor dem Verlust wichtiger Stoffwechselprodukte und anderer Verbindungen bewahren, können aber auch Stoffwechselprodukte abtransportieren und somit eine Entgiftungsfunktion erfüllen. Diese Aufgaben erledigen sie nicht im systemischen Prozeß, wie die Gerinnungs- oder Komplementproteine, sondern einzeln. In manchen Fällen, z. B. bei angeborenem Mangel eines dieser Transportproteine, kann ein anderes Protein die Funktion des fehlenden übernehmen.

In Tabelle 12 sind einige Proteine mit Transportfunktion zusammengestellt.

An dieser Stelle sei daran erinnert, daß es die Technik der Elektrophorese war, die hauptsächlich dazu beigetragen hat, Transportproteine zu entdecken und die Vorrangstellung des Albumins als Vehikel-Protein zu erkennen. Eng verbunden mit diesen frühen Arbeiten ist der Name von *Hans Benschold*<sup>[42]</sup>.

Im folgenden soll auf die wichtigsten Transportproteine kurz eingegangen werden.

*Albumin:* Große Fortschritte wurden bei der Aufklärung der Biosynthese des Albumins sowie seiner Struktur und der Bindungsstellen erzielt<sup>[43, 44]</sup>. Bilirubin z. B. wird an den Lysinrest in Position 240 mit hoher Affinität gebunden<sup>[45]</sup>.

*Präalbumin*<sup>[46]</sup> ist ein Plasmaprotein von beträchtlicher biologischer Bedeutung: Es transportiert sowohl ein Hormon als auch ein Vitamin. Während Thyroxin direkt an das Präalbumin-Molekül gebunden wird, ist Retinol (Vitamin-A-alkohol) indirekt über sein spezifisches Trägerprotein, das Retinol-bindende Protein, mit Präalbumin verbunden<sup>[47]</sup>. Die Bildung dieses sehr lockeren Protein-Protein-Komplexes verhindert, daß das relativ niedermolekulare Retinol-bindende Protein rasch durch die Nieren ausgeschieden wird.

Wissenschaftler des Laboratoire de Cristallographie (CNRS) in Paris und des Laboratory of Molecular Biophysics in Oxford haben in Zusammenarbeit mit unserer Gruppe Strukturuntersuchungen am Präalbumin bei 2.5 Å Auflösung durchgeführt. Danach besteht Präalbumin aus vier gleichen Untereinheiten, die durch nicht-kovalente Bindungen zusammengehalten werden. Die Untereinheiten bilden in der Mitte einen Kanal, der die beiden Bindungsstellen für Thyroxin enthält<sup>[48, 49]</sup>. Der komplette Komplex aus Präalbumin und Retinol-bindendem Protein kann ein Thyroxin- und ein Retinol-Molekül binden.

*Thyroxin-bindendes Globulin*<sup>[50]</sup>: Auch von diesem im Serum nur in Spuren vorkommenden Globulin ist heute die Struktur gut bekannt. Sekundär- und Tertiärstruktur wurden durch Circular dichroismus und Fluoreszenzspektren untersucht. Die Relaxationszeit zeigt, daß das Thyroxin-bindende

Tabelle 12. Eigenschaften von Transportproteinen des menschlichen Plasmas.

Protein	Biologische Funktion	Molekulargewicht	c [mg/100 ml] [a]
Präalbumin	Bindung von Thyroxin und Retinol-bindendem Protein	54 980	25
Albumin	Transport von Ionen, Pigmenten, etc., osmotische Funktion	66 000	3500–5500
Transcortin	Bindung und Transport von Cortisol	55 700	4
Thyroxin-bindendes Globulin	Bindung von Thyroxin	54 000	1–2
Retinol-bindendes Protein	Bindung von Retinol	21 000	4.5
Gc-Globulin	Bindung von Vitamin D <sub>3</sub>	50 800	40
Transcobalamin I	Bindung von Vitamin B <sub>12</sub>	60 000	?
Transcobalamin II	Bindung und Transport von Vitamin B <sub>12</sub>	53 900	Spuren
Coeruloplasmin	Bindung von Kupfer; Oxidase	132 000	35
Transferrin	Bindung und Transport von Eisen	76 500	295
Hämoexin	Bindung von Hämin	57 000	80
Haptoglobin	Bindung von Hämoglobin	100 000	170–235
		(Typ 1-1)	

[a] Normalkonzentration im Serum.

Die Transportproteine werden an verschiedenen Orten synthetisiert, unterscheiden sich in ihren Molekulargewichten, und ihre Konzentration im Humanserum reicht von 1 bis über 1000 mg/ml (Albumin). Albumin ist es auch, das die vielfältigsten Bindungseigenschaften der Plasmaproteine besitzt. Es ist unmöglich, alle endogenen oder exogenen Substanzen zu erwähnen, die von Albumin transportiert werden.

Globulin ein kompaktes, symmetrisches Molekül ist, in dem die Hälfte der Aminosäurereste α-Helices und die andere Hälfte β-Faltblatt-Strukturen aufbaut. Das Molekül enthält nur eine Polypeptidkette und ist ein Glycoprotein. Im alkalischen Bereich bis pH = 10.5 ist es sehr stabil, unterhalb von pH = 5.0 verliert es sehr leicht und irreversibel seine Bindungseigenschaften gegenüber dem Hormon<sup>[51, 52]</sup>.



**Gc-Globulin**<sup>[53]</sup>: Die von *Hirschfeld*<sup>[54]</sup> entdeckte gruppenspezifische Komponente – heute Gc-Globulin genannt – erwies sich kürzlich als identisch mit Transcalferrin, einem Transportprotein des Plasmas, das Vehikelfunktion für Vitamin D besitzt. Gc-Globulin hat eine Bindungsstelle für Vitamin D<sub>3</sub> und dessen 25-Hydroxy-Derivat und transportiert möglicherweise auch andere Vitamin-D-Metaboliten<sup>[55,56]</sup>.

**Transcobalamin I und II**<sup>[57-59]</sup>: Unser Wissen über Struktur und Zusammensetzung der Vitamin-B<sub>12</sub>-bindenden Proteine ist nicht besonders groß. Dies steht sicherlich in engem Zusammenhang mit ihrem sehr geringen Vorkommen im Humanserum. Chromatographisch kann man sie in zwei Fraktionen trennen: in Transcobalamin I und II. Transcobalamin I ist ein Glycoprotein mit einem Kohlenhydratanteil von 33%, Transcobalamin II ein reines Polypeptid. Immunologisch unterscheiden sich beide Proteine voneinander. Transcobalamin II hat offenbar größere physiologische Bedeutung als Transcobalamin I; seine Aufgabe ist der Transfer von Vitamin B<sub>12</sub> zu den Gewebezellen.

**Hämopexin**<sup>[60,61]</sup> ist ein Häm-bindendes Serumprotein, und zwar ein einkettiges Glycoprotein mit einem Kohlenhydratgehalt von etwa 22%. Es bindet äquimolare Mengen Porphyrine und Metalloporphyrine und schützt den Körper vor Eisenverlusten.

**Haptoglobin**<sup>[62]</sup>, das Hämoglobin-bindende Protein des Serums, weist genetischen Polymorphismus auf. Haptoglobin von homozygoten Hp-1-1-Individuen ergibt bei der Molekularsieb-Elektrophorese nur eine Bande; Haptoglobin des homozygoten Typs Hp 2-2 und des heterozygoten Typs Hp 2-1 hingegen ist aus einer Serie von polymorphen Proteinen mit steigendem Molekulargewicht zusammengesetzt<sup>[63,64]</sup>. Haptoglobin besteht aus leichten ( $\alpha$ ) und schweren ( $\beta$ ) Ketten. Allen gemeinsam ist die schwere  $\beta$ -Kette (Molekulargewicht 40000), die auch den Kohlenhydratanteil enthält. Von den leichteren  $\alpha$ -Ketten gibt es drei Formen:  $\alpha_1F$ -,  $\alpha_1S$ - und  $\alpha_2$ -Ketten (Molekulargewichte 8900, 8900 bzw. 16000). Die  $\alpha_2$ -Kette soll durch Genduplikation aus der  $\alpha_1$ -Kette hervorgegangen sein. Komplette Aminosäuresequenz-Analysen für alle  $\alpha$ -Ketten liegen vor. Eine evolutionäre Ähnlichkeit besteht zwischen der  $\alpha_2$ -Kette von Haptoglobin und den L-Ketten der Immunglobuline<sup>[65]</sup>. Auch im sauren  $\alpha_1$ -Glycoprotein wurde ein  $\alpha$ -Ketten-ähnliches Segment gefunden<sup>[66]</sup>.

**Transferrin**<sup>[67,68]</sup> hat als Metall-bindendes Protein eine echte Transportfunktion. In seiner N-terminalen Aminosäuresequenz zeigt es Strukturhomologie zu Lactoferrin und Ovotransferrin<sup>[69]</sup>. Transferrin besitzt zwei Bindungsstellen für Eisen, die entgegen früherer Annahme kleine, aber signifikante Unterschiede aufweisen und durch isoelektrische Fokussierung nachgewiesen werden können<sup>[70,71]</sup>. Auch der Mechanismus der Eisenabgabe an Reticulocyten ist gut untersucht<sup>[72,73]</sup>.

**Coeruloplasmin**<sup>[74]</sup> ist kein echtes Transportprotein, sondern hat Ferroxidase-Aktivität. Es enthält eine Peptidkette und sechs Kupferatome, die unterschiedlich gebunden sind<sup>[75,76]</sup>. Ein 20000-Dalton-Fragment des Coeruloplasmins hat eine ähnliche Teilstruktur wie die Plastocyanine der Pflanzen und die Azurine der Bakterien<sup>[77]</sup>.

## 5. Human-Plasmaproteine mit unbekannter Funktion

Mehrere  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glycoproteine aus menschlichem Plasma wurden rein dargestellt und physikalisch-chemisch gut

charakterisiert, ohne daß man zum Zeitpunkt ihrer Präparation etwas über ihre Funktion gewußt hat (Tabelle 13).

Tabelle 13. Eigenschaften menschlicher Plasmaproteine mit unbekannter Funktion.

Protein	Molekulargewicht	Kohlenhydrate [Gew.-%]	I.P. [a]	c [mg/100 ml] [b]
$\alpha_1$ -saures Glycoprotein	41000	37.9	2.7	90
$\alpha_1T$ -Glycoprotein	60000	13.7		8
$\alpha_1B$ -Glycoprotein	50000	13.3	4.4-4.6	22
9.5S- $\alpha_1$ -Glycoprotein	308000	12.8	5.0	5.5
$\alpha_1$ -Mikroglobulin	26700	20		5.4
Zn- $\alpha_2$ -Glycoprotein	41000	18.2	3.8	5
$\alpha_2$ HS-Glycoprotein	49000	13.4	4.1	60
Histidin-reiches				
3,8S- $\alpha_2$ -Glycoprotein	58500	14.3	5.6-6.5	9
Leucin-reiches				
3,1S- $\alpha_2$ -Glycoprotein	49600	23	3.8-4.1	2.1
8S- $\alpha_3$ -Glycoprotein	220000	31.4	4.2-4.6	4
4S- $\alpha_2\beta_1$ -Glycoprotein	60000	27.7	4.0	0.02
$\beta_2$ -Mikroglobulin	11800	0	5.56	0.15
$\beta_2$ -Glycoprotein I	40000	18.8	5.4-6.25	20
$\beta_2$ -Glycoprotein III	35000	10	5.1-5.8	10
C-reaktives Protein	110000-140000	0		<0.1

[a] Isoelektrischer Punkt. [b] Mittlere Normalkonzentration im Plasma.

Im folgenden werden einige neuere Ergebnisse über diese Proteine mitgeteilt, deren Mehrzahl von unserer Arbeitsgruppe erstmals rein dargestellt und beschrieben wurde.

Die Struktur des  $\alpha_1$ -sauren Glycoproteins<sup>[78]</sup>, das im Humanserum in relativ hoher Konzentration vorkommt, ist dank der hervorragenden Arbeit von *K. Schmid* et al.<sup>[79-81]</sup> gut untersucht. Es besteht aus einer einzigen Polypeptidkette, deren Asparaginreste in den Positionen 15, 38, 54, 75 und 85 N-glycosidisch mit Polysaccharid-Einheiten verbunden sind. Der Kohlenhydratanteil beträgt fast 40%. In seiner Aminosäuresequenz weist  $\alpha_1$ -saures Glycoprotein eine gewisse Ähnlichkeit mit den Immunglobulinen auf. Es wird angenommen, daß  $\alpha_1$ -saures Glycoprotein aus dem Stammbaum der Immunglobuline vor der Bildung der primitiven L-Kette hervorgegangen ist<sup>[80]</sup>. In diesem Zusammenhang interessiert, daß das  $\alpha_1$ -saure Glycoprotein nicht nur in der Leber, sondern auch in Lymphocyten, Granulocyten und Monocyten gebildet wird<sup>[82]</sup>.  $\alpha_1$ -saures Glycoprotein bindet einige Steroide und basische Arzneimittel wie Aprenolol und Imipramin<sup>[83]</sup> und zeigt auffallende Hemmungseigenschaften bei der Plättchenaggregation<sup>[84]</sup>.

Während über  $\alpha_1T$ -<sup>[85]</sup> und  $\alpha_1B$ -Glycoprotein<sup>[86]</sup> keine neueren Daten vorliegen, wurde beim 9.5S- $\alpha_1$ -Glycoprotein<sup>[87,88]</sup> erkannt, daß es identisch mit der P-Komponente des Humanplasmas ist und der „pentagonalen Struktur“ zugeordnet werden muß, die elektronenmikroskopisch in Organen mit Amyloid-Ablagerungen gefunden wurde<sup>[89]</sup>. Das 9.5S- $\alpha_1$ -Glycoprotein ist ebenfalls identisch mit dem von *Painter* als C1t bezeichneten Protein, das irrtümlich als vierte Subkomponente des C1-Komplexes im Komplementsystem angesehen wurde<sup>[90]</sup>. Gegenüber Galactanen besitzt das 9.5S- $\alpha_1$ -Glycoprotein einen Lectin-ähnlichen Charakter<sup>[91]</sup>. Nach der Sequenzanalyse der ersten 30 Aminosäuren besteht zwischen dem 9.5S- $\alpha_1$ -Glycoprotein und dem C-reaktiven Protein weitgehende Homologie<sup>[92,93]</sup>.

Neuere Ergebnisse über die physiologische Funktion von Zn- $\alpha_2$ -<sup>[94]</sup>, 8S- $\alpha_3$ -<sup>[95]</sup>, 4S- $\alpha_2\beta_1$ -<sup>[96]</sup> und Leucin-reichem 3.1S- $\alpha_2$ -Glycoprotein<sup>[97]</sup> liegen nicht vor. Das erst vor drei Jahren

von uns entdeckte 3.1S- $\alpha_2$ -Glycoprotein zeichnet sich dadurch aus, daß etwa jede fünfte Aminosäure Leucin ist.

$\alpha_2$ -HS-Glycoprotein<sup>[98]</sup> soll nach neueren Untersuchungen Bestandteil der Matrix von Knochen sein, es soll opsonierende Eigenschaften besitzen (d. h. verstärkte Phagocytose bewirken) und nach größeren chirurgischen Eingriffen im Serum der Patienten erniedrigt sein<sup>[99, 100]</sup>.

Das Histidin-reiche 3.8S- $\alpha_2$ -Glycoprotein<sup>[101]</sup> besitzt nach Morgan Bindungseigenschaften gegenüber Häm in und anderen organischen Verbindungen sowie einigen zweiwertigen Metall-Ionen<sup>[102, 103]</sup>. Es ist aber noch offen, ob diesen Eigenschaften eine physiologische Bedeutung zukommt.

$\alpha_1$ -Mikroglobulin<sup>[104, 105]</sup>, ein Glycoprotein, wurde erstmals von einer schwedischen Arbeitsgruppe aus dem Urin von Patienten mit tubulärer Proteinurie isoliert. Auch im Serum und Urin von Gesunden ist es enthalten. Takagi et al.<sup>[106]</sup> haben kürzlich seine Verteilung im Gewebe untersucht. Es ist auf der Oberfläche von B- und T-Lymphocyten lokalisiert und wird offenbar dort auch synthetisiert. Ob das von Seon und Pressman<sup>[107]</sup> aus dem Urin von Krebs-Patienten isolierte  $\alpha_1$ -Mikroglycoprotein mit  $\alpha_1$ -Mikroglobulin identisch ist, muß noch geklärt werden.

Seit der Entdeckung des  $\beta_2$ -Mikroglobulins vor mehr als zehn Jahren durch Berggård und Bearn<sup>[108]</sup> wurde in zahlreichen Arbeiten über dieses Protein berichtet. Deshalb sei hier nur noch einmal an seine strukturelle und evolutionäre Verwandtschaft mit den Immunglobulinen erinnert, an seine Identifizierung als Membranprotein und daran, daß es Bestandteil der Histocompatibilitäts-Antigene ist<sup>[109]</sup>.

Bereits seit 1961 ist das  $\beta_2$ -Glycoprotein I bekannt<sup>[110]</sup>. Es ist ein kohlenhydratreiches polymorphes Glycoprotein, welches sich leicht kristallisieren läßt<sup>[111]</sup>. Wir konnten später eine Familie mit erblichem Mangel an  $\beta_2$ -Glycoprotein I finden, der jedoch keine erkennbaren Erkrankungen hervorrief<sup>[112]</sup>. Das Protein wird bei der Geldiffusion nach Ouchterlony von Dextransulfat und Heparin direkt präzipitiert und transportiert Heparin in der Agargel-Elektrophorese<sup>[113]</sup>. Burstein und Legmann<sup>[114]</sup> haben kürzlich gefunden, daß die Präzipitation Triglycerid-reicher Lipoproteine mit anionischen Detergentien nur in Gegenwart von  $\beta_2$ -Glycoprotein I gelingt. In diesem Zusammenhang sei auf eine neuere Arbeit von Polz et al.<sup>[115]</sup> hingewiesen, nach der  $\beta_2$ -Glycoprotein I integrierter Bestandteil der „Very Low Density“-Lipoproteine (VLDL) sein soll. Möglicherweise spielt es eine Rolle im Triglycerid-Stoffwechsel.

Auch das  $\beta_2$ -Glycoprotein III wurde von unserer Arbeitsgruppe<sup>[116]</sup> vor einigen Jahren erstmals beschrieben; wesentlich mehr über seine physiologische Bedeutung ist bis heute nicht bekannt. Durch Immunfluoreszenz konnten Chase und Prochaska<sup>[117]</sup> zeigen, daß es bei mehreren Erkrankungen in der Niere offenbar assoziiert mit Immunkomplexen abgelagert wird.

Das C-reaktive Protein ist der Prototyp der „akuten Phasen-Reaktanden“, deren Serumspiegel in der akuten Phase insbesondere entzündlicher Erkrankungen sehr rasch steigt. Das C-reaktive Protein enthält kein Kohlenhydrat; seine Aminosäuresequenz ist bekannt. Es besteht aus fünf gleichen Untereinheiten (Molekulargewicht 21 500), die aus jeweils 187 Aminosäuren aufgebaut sind<sup>[118]</sup>. Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen sind diese Untereinheiten ringförmig zusammengelagert, so daß eine pentagonale Struktur<sup>[93]</sup>, ähnlich wie beim 9.5S- $\alpha_1$ -Glycoprotein, sichtbar

wird. Trotz dieser genauen strukturellen und chemischen Kenntnisse und obwohl in der Vergangenheit eine Reihe von biologischen Aktivitäten gefunden wurden, wie Förderung von Immunpräzipitation<sup>[119]</sup> und -agglutination<sup>[120]</sup>, Komplement-Aktivierung<sup>[121, 122]</sup> und Steigerung der Phagocytose<sup>[123, 124]</sup> sowie Inhibierung der Thrombocyten-Aggregation<sup>[125]</sup>, ist die eigentliche physiologische Funktion des C-reaktiven Proteins immer noch unbekannt.

## 6. Genetische Veränderungen bei Human-Plasmaproteinen

Alle Plasmaproteine werden genetisch kontrolliert. Die Gene, welche die Synthese dieser Proteine bewirken, haben sich im Verlauf der Evolution durch Mutation so verändert, daß man heute Proteine mit erheblich abweichender Struktur und Aktivität kennt<sup>[126, 127]</sup>. Bei Human-Plasmaproteinen sind genetische Defekte und Polymorphismen zu unterscheiden. Im ersten Falle haben die Proteine eine veränderte Struktur ohne die ursprüngliche biologische Aktivität, oder aber sie fehlen ganz, d. h. sie werden nicht synthetisiert. Beim Verlust der Aktivität können diese Proteine mit immunologischen Techniken noch nachgewiesen werden.

Im Falle des Polymorphismus führt eine Veränderung der Primärstruktur zu separaten Phänotypen, wobei die biologische Aktivität unverändert erhalten bleibt.

Bei mehr als 30 Human-Plasmaproteinen ist ein erblicher Mangel bekannt. Meistens steht das Fehlen oder die mangelhafte Synthese dieser Proteine in engem Zusammenhang mit einer mehr oder minder schweren Krankheit (Tabelle 14).

Tabelle 14. Genetischer Mangel an Human-Plasmaproteinen.

Protein	Klinischer Zustand
$\alpha_1$ -Antitrypsin	Lungenemphysem; neonatale Hepatitis
$\alpha_1$ -Lipoprotein	Tangier-Krankheit; vergrößerte gelbe Tonsillen; Hepatosplenomegalie; Lymphadenopathie
C1-Inaktivator	angioneurotisches Ödem
Coeruloplasmin	Wilsonsche Krankheit; akute hämolytische Anämie
Transferrin	Hypochrome Anämie
Transcobalamin II	neonatale megaloblastische Anämie, Wachstumsfehler, wiederholte Infektionen
$\beta$ -Lipoprotein	Steatorrhoe, neuromuskuläre Erkrankungen
C1q	Hypogammaglobulinämie?
C1r	Nieren- und Hautkrankheiten
C3, C5, C3b INA	geschwächte bakterizide Aktivität
IgG, IgA, IgM	Antikörpermangel-Krankheiten
Fibrinogen	abnormale Blutungstendenzen
Prothrombin	
Proaccelerin	
Proconvertin	
Antihämophiles Globulin	
Christmas-Faktor	
Stuart-Faktor	
Hageman-Faktor	
Fibrin-stabilisierender Faktor	
Präkallikrein	
$\alpha_2$ -Antiplasmin	
Albumin	gesund
Thyroxin-bindendes Globulin	
Haptoglobin	
$\beta_2$ -Glycoprotein I	
C2, C6, C7	

Die Plasmaproteine mit genetischem Polymorphismus sind in Tabelle 15 zusammengestellt. Die Phänotypen können mit elektrophoretischen oder immunologischen Techni-

ken oder, wie im Falle der Cholinesterase, auch enzymatisch bestimmt werden. Bei einigen Polymorphismen ist bekannt, daß sie auf den Austausch einzelner Aminosäuren oder ganzer Polypeptidketten zurückzuführen sind.

Tabelle 15. Human-Proteine mit genetischen Varianten oder genetischem Polymorphismus.

Protein	Varianten
Albumin	bisher 20 Varianten
$\alpha_1$ -Antitrypsin	Pi-System, bisher 25 erkannte Allele
$\alpha_1$ -saures Glycoprotein	Typen FF, FS, SS
$\alpha_2$ -Makroglobulin	Xm-System
Gc-Globulin	Gc1-1, Gc2-1, Gc2-2 und seltene
Coeruloplasmin	CpA, CpB, CpC, CpNH, CpBpt, CpTh
Haptoglobin	Hp1-1, Hp2-1, Hp2-2 und seltene
Cholinesterase	bisher 10 Phänotypen
Transferrin	bisher 20 Varianten
$\beta$ -Lipoprotein	Ag-System, Lp(a)- und Ld-System
C3-Proaktivator	Bf FF, Bf FS, Bf SS und andere
C2-Komponente	Typen C2 <sup>1</sup> und C2 <sup>2-1</sup>
C3-Komponente	bisher 16 Varianten
C4-Komponente	bisher 8 Phänotypen
C6-Komponente	Typen A, B, AB und seltene
Fibrinogen	Fibrinogen Baltimore, Fibrinogen Detroit
IgG	Gm-Allotypen von $\gamma$ -Ketten
IgA	Am-Allotypen von $\alpha$ -Ketten
IgM	Mm-Allotypen von $\mu$ -Ketten

Wenn man zu den genetischen Polymorphismen der Plasmaproteine die zahlreichen Polymorphismen der Enzyme und andere genetische Merkmale des Menschen hinzuzählt, ist es einleuchtend, daß jedes Individuum in seiner Protein- und Enzymzusammensetzung einmalig ist, d. h. durch sein Muster im Polymorphismus wie durch den Fingerabdruck charakterisiert wird<sup>[128]</sup>.

7. Funktion der Kohlenhydrate in Human-Plasmaproteinen

Die meisten der menschlichen Plasmaproteine sind Glycoproteine; nur wenige, wie das Albumin, das Retinol-bindende Protein oder das C-reaktive Protein sind kohlenhydratfrei.

Unter Glycoproteinen im weitesten Sinne versteht man Proteine, die als prosthetische Gruppe Kohlenhydrate enthalten. Die Kohlenhydratbausteine, die man bisher in menschlichen Glycoproteinen gefunden hat, sind: N-Acetyl-D-glucosamin, N-Acetyl-D-galaktosamin, D-Galaktose, D-Mannose, D-Glucose, L-Fucose, N-Acetylneuraminsäure und D-Xylose.

Die Chemie der Kohlenhydrate in den Serum-Glycoproteinen folgt Regeln: Nur Asparagin, Threonin und Serin – in seltenen Fällen auch Hydroxylysin – sind mit den Oligosaccharid-Einheiten verknüpft. Strukturell lassen sich die Oligosaccharid-Ketten in alkali-stabile, N-glycosidisch an Asparagin gebundene und alkali-labile, O-glycosidisch an Serin oder Threonin gebundene Ketten einteilen. Bei den N-glycosidischen Bindungen ist ausnahmslos N-Acetyl-D-glucosamin und bei den O-glycosidischen Bindungen nur N-Acetyl-D-galaktosamin beteiligt. In äußerst seltenen Fällen, wie bei C1q-Protein, ist ein Glucosylgalaktosyl-Disaccharid O-glycosidisch mit Hydroxylysin verknüpft.

Von den Funktionen<sup>[129-131]</sup> der Kohlenhydrate in den Glycoproteinen ist die der Erkennung am bedeutendsten. Die positive Erkennung sei am Beispiel von Coeruloplasmin

erklärt. Solange die endständige Neuraminsäure noch am Coeruloplasmin gebunden ist, wird es von den Parenchymzellen der Leber nicht erkannt. Nach ihrer Abspaltung jedoch (Asialoglycoprotein) werden die freigelegten Galaktosereste sofort von einem Lectin-ähnlichen Protein der Leberzellmembranen erkannt, und das Protein wird sehr schnell aus der Zirkulation eliminiert<sup>[132]</sup>. Ein Beispiel für negative Erkennung ist das Maskieren oder Überdecken von Antigen-determinanten oder auch größeren Bereichen auf der Oberfläche von Membranen<sup>[133]</sup>.

Für die Charakterisierung und Bestimmung von Glycoproteinen sind Lectine von großer Bedeutung. Lectine<sup>[134]</sup> sind Proteine oder Glycoproteine, die analog den Antikörpern spezifisch mit Kohlenhydraten reagieren, jedoch keine Antikörperstruktur haben. Sie kommen in Pflanzen, Invertebraten und Vertebraten vor, und ihre Eigenschaft der Erkennung spezifischer Kohlenhydratstrukturen ist ein wertvolles Hilfsmittel beim Studium und bei der Isolierung der Glycoproteine. Zusammen mit Uhlenbruck konnten wir kürzlich Lectin-ähnliche Eigenschaften auch bei einigen Serum-Glycoproteinen feststellen<sup>[91]</sup>.

8. Klinische Bedeutung von Plasmaproteinen

8.1. Diagnostik

Zahlreiche Erkrankungen sind von Veränderungen der Zusammensetzung des Plasmaproteinspiegels begleitet. Der quantitative Nachweis eines oder mehrerer Plasmaproteine ist deshalb für Diagnose und Verlaufskontrolle dieser Erkrankungen von Bedeutung. Während zu Beginn dieser Entwicklung die Technik der Elektrophorese<sup>[135-137]</sup> im Vordergrund stand, werden die Plasmaproteine heute hauptsächlich mit immunologischen Techniken quantitativ bestimmt<sup>[138,139]</sup>. Die dazu erforderlichen präzipitierenden Antisera werden überwiegend durch Immunisierung von Tieren mit hochgereinigten Human-Plasmaproteinen gewonnen. Bisher lassen sich mehr als 80 Proteine im menschlichen Blutplasma mit diesen Techniken bestimmen.

8.2. Prophylaxe und Therapie

Seit Beginn der Gewinnung von prophylaktisch und therapeutisch wirksamen Proteinen aus menschlichem Blutplasma wurden mehr als 20 Proteinpräparate entwickelt (Tabelle 16).

Tabelle 16. Prophylaktisch und therapeutisch wirksame Arzneimittel aus menschlichem Blutplasma.

Jahr	Plasmaprotein	Indikation
1942	Gammaglobulin (Immunglobulin)	Antikörpermangel
1942	Albumin	Volumenersatz, Plasmaexpander
1947	Fibrinogen	Fibrinogenmangel
1947	Antihämophiles Globulin (AHG)	Hämophilie A
1948	Stabilisierte Serumkonserve	Volumenersatz, Plasmaexpander
1960	Cryopräzipitat (Fibrinogen und AHG)	Fibrinogenmangel und Hämophilie A
1962	Intravenös applizierbares Gammaglobulin	Antikörpermangel
1965	Spezifische Immunglobuline	Antikörpermangel
1966	Anti-Rhesus-(D)-Immunglobulin	Verhinderung von Rhesus-Erythroblastosen

(Fortsetzung siehe S. 94)

Tabelle 16. (Fortsetzung)

Jahr	Plasmaprotein	Indikation
1968	Prothrombin-Konzentrat	Prothrombin- und Faktor-VII-Mangel, Hämophilie B
1969	Faktor-IX-Konzentrat	Hämophilie B
1969	IgA-Konzentrat	Antikörpermangel
1969	IgM-Konzentrat	Antikörpermangel
1969	Serum-Cholinesterase	In der Anästhesie bei atypischen Cholinesterasen
1970	Transferrin	Angeborener Mangel
1972	Fibrinstabilisierender Faktor (F XIII)	Mangelzustände, Wundheilungsstörungen
1973	C1-Inaktivator	Angioneurotisches Ödem
1976	Plasminogen	Fibrinolysetherapie (in klinischer Prüfung)
1977	Antithrombin III	Mangelzustände (Thrombosegefährdung) (in klinischer Prüfung)
1979	Thyroxin-bindendes Globulin	Hyperthyreose (in klinischer Prüfung)

Am Anfang dieser Entwicklung standen die Immunglobulinfraktion und das Albumin. Aber schon bald wurden Blutgerinnungsfaktoren und einige weitere biologisch aktive Proteine der Klinik als Prophylaktika oder Therapeutika zur Verfügung gestellt. Verbesserte Fraktionierungstechniken und neue Erkenntnisse über Blutplasmaproteine werden es sicher ermöglichen, noch weitere Proteine aus menschlichem Blut als Arzneimittel zu entwickeln. Das stets nur in begrenzten Mengen zur Verfügung stehende Blutplasma wird auf diese Weise besser und sinnvoller genutzt, als durch die Transfusion von Blutplasma.

Eingegangen am 19. November 1979 [A 303]

- [1] H. E. Schultze, *Angew. Chem.* 62, 395 (1950).
- [2a] G. A. Jamieson, T. J. Greenwalt: *Trace Components of Plasma*. Vol. V. Alan R. Liss, New York 1976.
- [2b] F. W. Putnam in [2a], S. 1.
- [3] H. E. Schultze, H. G. Schwick, *Behringwerk-Mitt.* 53, 57 (1958).
- [4] F. Koch, H. E. Schultze, H. G. Schwick, *Klin. Wochenschr.* 36, 17 (1958).
- [5] O. Haferkamp, D. Schlettwein-Gsell, H. G. Schwick, K. Störko, *Gerontologia* 12, 30 (1966).
- [6] O. Haferkamp, D. Schlettwein-Gsell, H. G. Schwick, K. Störko, *Klin. Wochenschr.* 44, 725 (1966).
- [7] H. G. Schwick: *Alter und Blutgerinnung*. Schattauer, Stuttgart 1970, S. 85 ff.
- [8] B. Wecke, P. A. Krasilnikoff, *Acta Med. Scand.* 192, 149 (1972).
- [9] E. W. Davie, K. Fujikawa, *Annu. Rev. Biochem.* 44, 799 (1975).
- [10a] F. W. Putnam: *The Plasma Proteins*. Academic Press, New York.
- [10b] E. W. Davie, D. J. Hanahan in [10a], Vol. III, S. 422 (1977).
- [11a] D. H. Bing: *The Chemistry and Physiology of the Human Plasma Proteins*. Pergamon Press, New York 1979.
- [11b] R. F. Doolittle, H. Bouma II, B. A. Cotrell, D. Strong, K. W. K. Wate in [11a], S. 77.
- [12] O. D. Ratnoff, *Behring Inst. Mitt.* 63, 135 (1979).
- [13] J. W. Sutti, C. M. Jackson, *Physiol. Res.* 57, 1 (1977).
- [14] P. R. Morrison, J. T. Edsall, S. G. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3103 (1948).
- [15] A. Vaheri, D. F. Mosher, *Biochem. Biophys. Acta* 516, 1 (1978).
- [16] D. D. Wagner, R. O. Hynes, *J. Biol. Chem.* 254, 6746 (1979).
- [17] E. Engvall, E. Ruoslahti, E. J. Miller, *J. Exp. Med.* 147, 1584 (1978).
- [18] H. Hörmann, K. Kühn, *Fortschr. Med.* 95, 1299 (1977).
- [19] H. J. Müller-Eberhard in [10a], Vol. I, S. 394 (1975).
- [20] H. J. Müller-Eberhard, *Behring Inst. Mitt.* 61, 1 (1977).
- [21a] M. Z. Atassi: *Immunochemistry of Proteins*. Vol. III. Plenum Press, New York 1979.
- [21b] R. M. Stroud, J. E. Volanakis, S. Nagasawa, F. Lint in [21a], S. 167.
- [22] P. J. Lachmann, *Behring Inst. Mitt.* 63, 25 (1979).
- [23] R. R. Proter, K. B. M. Reid, *Nature* 275, 699 (1978).
- [24] E. R. Podack, G. Biesecker, H. J. Müller-Eberhard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76, 897 (1979).
- [25] S. Bhakdi, J. A. Tranum-Jensen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75, 5655 (1978).
- [26] U. Rother, *Behring Inst. Mitt.* 61, 58 (1979).
- [27] C. B. Laurell, J.-O. Jeppsson in [10a], Vol. I, S. 229 (1975).
- [28] N. Heimburger in E. Reich, D. Rifkin, E. Shaw: *Proteases in Biological Control*. Cold Spring Harbor, New York 1975.
- [29] P. K. Hall, R. C. Roberts, *Biochem. J.* 173, 27 (1978).
- [30] R. P. Swenson, J. B. Howard, *J. Biol. Chem.* 254, 4452 (1979).
- [31] N. F. Adham, M. K. Song, H. Rinderknecht, *Biochem. Biophys. Acta* 495, 212 (1977).
- [32] J. Travis, J. Bowen, R. Baugh, *Biochemistry* 17, 5651 (1978).
- [33] J. Travis, D. Garner, J. Bowen, *Biochemistry* 17, 5647 (1978).
- [34] F. W. Putnam in [10a], Vol. III, S. 2, 156, 224 (1977).
- [35] N. J. Calvanico, T. B. Tomasi, Jr. in [21a], S. 1.
- [36] J. M. Kehoe, R. Seide-Kehoe in [21a], S. 87.
- [37] R. B. Weininger, F. F. Richards in [21a], S. 123.
- [38] A. Nisonoff, J. E. Hopper, S. B. Spring: *The Antibody Molecule*. Academic Press, New York 1975.
- [39] R. I. Levy in [2a], S. 25 ff.
- [40] A. M. Scanu, C. Edelstein, Ph. Keim in [10a], Vol. I, S. 317 (1975).
- [41] a) Ch. Tanford, J. A. Reynolds in [11a], S. 111; b) H. J. Pownall, A. M. Gotto, Jr. in [11a], S. 127.
- [42] H. Bunnhold in H. Bunnhold, E. Kylin, St. Rusznayk: *Die Eiweißkörper des Blutplasmas*. Steinkopf, Dresden 1938, S. 220 ff.
- [43] Th. Peters, Jr. in [10a], Vol. I, S. 133 (1975).
- [44] G. Schreiber, J. Urban, *Rev. Physiol. Biochem. Exp. Pharmacol.* 82, 27 (1978).
- [45] Ch. Jacobsen, *Biochem. J.* 171, 453 (1978).
- [46] H. E. Schultze, M. Schönenberger, H. G. Schwick, *Biochem. Z.* 328, 267 (1956).
- [47] DeWitt S. Goodman in [2a], S. 313.
- [48] C. C. F. Blake, K. Heide, C. Rerat, J. D. A. Swan, C. R. Acad. Sci. 272, 195 (1971).
- [49] C. C. F. Blake, M. J. Geisow, J. D. A. Swan, C. Rerat, B. Rerat, *J. Mol. Biol.* 88, 1 (1974).
- [50] J. Robbins in [2a], S. 331.
- [51] M. C. Gershengorn, S. Y. Cheng, R. S. Lord, J. Robbins, *J. Biol. Chem.* 252, 8713 (1977).
- [52] M. C. Gershengorn, R. E. Lippoldt, H. Edelhoch, J. Robbins, *J. Biol. Chem.* 252, 8719 (1977).
- [53] F. W. Putnam in [10a], Vol. III, S. 334 (1977).
- [54] J. Hirschfeld, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 47, 160 (1959).
- [55] S. P. Daiger, M. S. Schanfield, L. L. Cavalli-Sforza, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72, 2076 (1975).
- [56] J. Svasti, B. H. Bowman, *J. Biol. Chem.* 253, 3188 (1978).
- [57] R. H. Allen in [2a], S. 537.
- [58] U. H. Stenman, *Scand. J. Haematol.* 14, 91 (1975).
- [59] S. N. Wickramasinghe, J. M. England, J. E. Saunders, M. C. Down, *Acta Haematol.* 54, 89 (1975).
- [60] K. Heide, H. Haupt, K. Störko, H. E. Schultze, *Clin. Chim. Acta* 10, 460 (1964).
- [61] U. Müller-Eberhard, H. H. Liem, *La Riciera Clin. Lab.* 5, 275 (1975).
- [62] F. W. Putnam in [10a], Vol. II, S. 1 (1975).
- [63] G. M. Fuller, M. A. Rasco, M. L. McCombs, D. R. Basset, B. H. Bowman, *Biochemistry* 12, 253 (1973).
- [64] J. V. Pastewka, A. T. Ness, A. C. Peacock, *Biochem. Biophys. Acta* 386, 530 (1975).
- [65] J. A. Black, G. H. Dixon, *Nature* 218, 736 (1968).
- [66] K. Schmid, *Chimia* 26, 405 (1972).
- [67] F. W. Putnam in [10a], Vol. I, S. 266 (1975).
- [68] E. Regoeci, K.-L. Wang, M. Ali, M. W. C. Hatton, *Int. J. Pept. Protein Res.* 10, 17 (1977).
- [69] G. Spik, J. Mazurier in E. B. Brown: *Proteins of Iron Metabolism*. Grune and Stratton, New York 1977, S. 143.
- [70] E. H. Morgan, H. Huehners, C. A. Finch, *Blood* 52, 1219 (1978).
- [71] H. G. van Eijk, W. L. van Noort, M. J. Kroos, C. van der Heul, *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 16, 557 (1978).
- [72] A. Leibman, Ph. Aisen, *Biochemistry* 16, 1268 (1977).
- [73] C. van der Heul, M. J. Kroos, H. G. van Eijk, *Biochem. Biophys. Acta* 511, 430 (1978).
- [74] M. D. Poulík, M. L. Weiss in [10a], Vol. II, S. 52 (1975).
- [75] L. Rydin, J. Björk, *Biochemistry* 15, 3411 (1976).
- [76] V. Miskowski, S.-P. W. Tang, T. G. Spiro, E. Shapiro, T. H. Moss, *Biochemistry* 14, 1244 (1975).
- [77] J. B. Kingston, B. L. Kingston, F. W. Putnam, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74, 5377 (1977).
- [78] K. Schmid in [10a], Vol. I, S. 184 (1975).
- [79] K. Schmid, R. B. Nimberg, A. Kimura, H. Yamaguchi, J. P. Binette, *Biochem. Biophys. Acta* 492, 291 (1977).
- [80] K. Schmid, J. Emura, M. F. Schmid, R. L. Stevens, R. B. Nimberg, *Int. J. Pept. Protein Res.* 11, 42 (1978).
- [81] K. Schmid, L. H. Chen, J. C. Occhino, J. A. Foster, K. Sperandio, *Biochemistry* 15, 2245 (1976).
- [82] C. G. Gahmberg, L. C. Andersson, *J. Exp. Med.* 148, 507 (1978).
- [83] K. M. Pfafsky, O. Borgd, *Clin. Pharmacol. Ther.* 22, 545 (1978).
- [84] S. Snyder, E. L. Coodley, *Arch. Intern. Med.* 136, 778 (1976).
- [85] H. Haupt, K. Heide, *Clin. Chem. Acta* 10, 555 (1964).
- [86] H. E. Schultze, K. Heide, H. Haupt, *Nature* 200, 1103 (1963).
- [87] H. Haupt, N. Heimburger, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 353, 1125 (1972).
- [88] H. Haupt, N. Heimburger, Th. Kranz, S. Baudner, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 353, 1841 (1972).

- [89] P. Binette, M. Binette, *Biochem. J.* 143, 253 (1974).
- [90] L. Pinteric, S. N. Assimek, D. J. C. Kells, R. H. Painter, *J. Immunol.* 117, 79 (1976).
- [91] G. Uhlenbruck, D. Karduck, H. Haupt, H. G. Schwick, *Z. Immunitätsforsch. Allerg. Klin. Immunolog.* 155, 262 (1979).
- [92] A. R. Thompson, D. L. Enfield, *Biochemistry* 17, 4304 (1978).
- [93] A. P. Osmand, B. Friedenson, H. Gewurz, R. H. Painter, Th. Hofman, E. Shelton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74, 739 (1977).
- [94] W. Bürgi, K. Schmid, *J. Biol. Chem.* 236, 1066 (1961).
- [95] H. Haupt, S. Baudner, Th. Kranz, N. Heimbürger, *Eur. J. Biochem.* 23, 242 (1971).
- [96] T. Iwasaki, K. Schmid, *J. Biol. Chem.* 245, 1814 (1970).
- [97] H. Haupt, S. Baudner, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 358, 639 (1977).
- [98] H. E. Schultze, K. Heide, H. Haupt, *Naturwissenschaften* 49, 15 (1962).
- [99] J. R. Dickson, A. R. Poole, A. Veis, *Nature* 256, 430 (1975).
- [100] T. J. Triffitt, U. Gebauer, B. A. Ashton, M. E. Owen, J. J. Reynolds, *Nature* 262, 227 (1976).
- [101] N. Heimbürger, H. Haupt, Th. Kranz, S. Baudner, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 353, 1133 (1972).
- [102] W. T. Morgan, *Biochem. Biophys. Acta* 533, 319 (1978).
- [103] W. T. Morgan, P. Koskela, H. Koenig, Th. P. Conway, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 158, 647 (1978).
- [104] L. Svensson, J. Ravenskov, *Clin. Chem. Acta* 73, 415 (1976).
- [105] B. Ekström, J. Berggård, *J. Biol. Chem.* 252, 8048 (1977).
- [106] K. Takagi, K. Kin, Y. Ito, T. Kawai, T. Kasahara, T. Shimoda, *T. Shikata, J. Clin. Invest.* 63, 318 (1979).
- [107] B. K. Seon, D. Pressman, *Biochemistry* 17, 2815 (1978).
- [108] J. Berggård, A. G. Bearn, *J. Biol. Chem.* 243, 4095 (1968).
- [109] M. D. Poulit in [2a], S. 155; vgl. R. Henning, *Angew. Chem.* 90, 337 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 342 (1978).
- [110] H. E. Schultze, K. Heide, H. Haupt, *Naturwissenschaften* 48, 719 (1961).
- [111] H. Haupt, K. Heide, *Clin. Chem. Acta* 14, 418 (1966).
- [112] H. Haupt, H. G. Schwick, K. Störko, *Humangenetik* 5, 291 (1968).
- [113] H. G. Schwick, H. Haupt, unveröffentlicht.
- [114] M. Burstein, P. Legmann, *Protides Biol. Fluids Proc. Colloq.* 25, 407 (1977).
- [115] E. Polz, G. M. Kostner, A. Holasek, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 360, 1061 (1979).
- [116] H. G. Schwick, H. Haupt, K. Heide, *Klin. Wochenschr.* 46, 981 (1968).
- [117] W. H. Chase, H. Prochaska, *Clin. Immunol. Immunopathol.* 5, 247 (1976).
- [118] E. B. Oliveira, E. C. Gotschlich, T.-Y. Lin, *J. Biol. Chem.* 254, 489 (1979).
- [119] J. E. Volanakis, M. H. Kaplan, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 136, 612 (1971).
- [120] K. Gal, M. Milteny, *Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung.* 3, 41 (1955).
- [121] M. H. Kaplan, J. E. Volanakis, *J. Immunol.* 112, 2135 (1974).
- [122] J. E. Volanakis, M. H. Kaplan, *J. Immunol.* 113, 9 (1974).
- [123] P. O. Ganrot, C.-O. Kindmark, *J. Clin. Invest.* 24, 215 (1969).
- [124] K. Heide, F. Seiler, *Arzneim.-Forsch.* 21, 1443 (1971).
- [125] B. A. Fiedel, R. M. Simpson, H. Gewurz, *J. Immunol.* 119, 877 (1977).
- [126] D. Gitlin, J. D. Gitlin in [10a], Vol. II, S. 321 (1975).
- [127] E. R. Giblet: *Genetic Markers in Human Blood*. Blackwell Science Publ., Oxford 1969.
- [128] H. Harris, *Can. J. Genet. Cytol.* 13, 381 (1971).
- [129] K. Heide, H. G. Schwick, *Angew. Chem.* 85, 803 (1973); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12, 721 (1973).
- [130] E. Köttgen, Ch. Bauer, W. Reuther, W. Gerok, *Klin. Wochenschr.* 57, 151 (1979).
- [131] E. Köttgen, Ch. Bauer, W. Reuther, W. Gerok, *Klin. Wochenschr.* 57, 199 (1979).
- [132] A. G. Morell, G. Gregoriadis, J. Scheinberg, J. Hickman, G. Ashwell, *J. Biol. Chem.* 246, 1461 (1971).
- [133] G. F. Springer, H. G. Schwick, M. A. Fletcher, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 64, 634 (1969).
- [134] H. Lis, M. Sharon in M. Sela: *The Antigens*. Vol. IV. Academic Press, New York 1977, S. 429.
- [135] G. Riva: *Das Serumweißbild*. Verlag Hans Huber, Bern 1957.
- [136] W. Hitzig: *Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin*. Springer, Berlin 1963.
- [137] F. Wuhrmann, H. H. Märke: *Dysproteinämien und Paraproteinämien*. Schwabe, Basel 1963.
- [138] W. Becker, W. Rapp, H. G. Schwick, K. Störko, *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 3, 113 (1969).
- [139] L. Thomas, W. Opferkuch in L. Thomas: *Labor und Diagnose*. Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg 1979, S. 585.

## Neue Technologien zur filmlosen Herstellung von Druckformen<sup>[\*\*]</sup>

Von Hansjörg W. Vollmann<sup>[\*]</sup>

Professor Rolf Sammet zum 60. Geburtstag gewidmet

Durch Gutenbergs Erfindung der beweglichen Lettern wurde die wirtschaftliche Vervielfältigung optisch wahrnehmbarer Information im Abendland zum erstenmal möglich. Beim damaligen Druckverfahren spielte der mechanische Übertragungsprozeß die Hauptrolle, während chemische Prinzipien noch untergeordnete Bedeutung hatten. Als Alois Senefelder Ende des 18. Jahrhunderts den Flachdruck erfand, nannte er das neue Verfahren „chemische Druckerey“. Die Chemie hat seither bei der Produktion von Druckformen große Bedeutung erlangt: So erfordert die Herstellung von Flachdruckformen mit Licht materielle Zwischenspeicher und Bilderzeugungsverfahren, die auf chemischen Reaktionen beruhen. Durch die elektronische Verarbeitung optischer Informationen werden mehrere Zwischenspeichermedien eliminiert; neuere, empfindlichere Bilderzeugungsverfahren bedienen sich in zunehmendem Maße weniger chemischer Prinzipien als elektrischer Eigenschaften der Materie.

### 1. Einleitung

Das Drucken, ursprünglich eine Kunst, dann ein Handwerk, hat heute als industrielles Verfahren große Bedeutung. Einige seiner wissenschaftlichen Aspekte sollen in diesem Beitrag zur Sprache kommen.

### 1.1. Druckverfahren

Es gibt vier Hauptverfahren des Druckens<sup>[1–4]</sup>: Hochdruck, Tiefdruck, Flachdruck und Durchdruck. Die Verfahren unterscheiden sich voneinander im wesentlichen durch die Eigenart der Druckform. Die Prinzipien sind in Abbildung 1 erläutert.

Während beim Hochdruck die Farbe von den erhabenen Stellen der Druckform abgenommen wird, ist es beim Tiefdruck umgekehrt: Die relativ dünnflüssige Tiefdruckfarbe wird aus den Näpfchen der Druckform auf das zu bedruckende Material, z. B. Papier, übertragen.

[\*] Dr. H. W. Vollmann  
Kalle Niederlassung der Hoechst AG  
Postfach 3540, D-6200 Wiesbaden 1

[\*\*] Nach einem Beitrag im Rahmen der GDCh-Vortragsreihe zur Achema 1979 am 20. Juni 1979 in Frankfurt/Main.