Die Glykoproteide des menschlichen Plasmas

Autor(en): **Schultze, H.E.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **17 (1961)**

PDF erstellt am: **01.06.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307474

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

D. K.: 612.124:612.396.17:547.963.1

Die Glykoproteide des menschlichen Plasmas

Von H. E. Schultze, Marburg/Lahn

Zu den in den letzten Jahren erzielten Fortschritten der Proteinchemie gehört die Entdeckung besonderer Eiweißkörper mit konstitutionell verankerten Zuckerbestandteilen. Sie sind in der Natur, besonders unter den Plasmaproteinen, zahlreich vertreten und werden Glykoproteide oder Glykoproteine [1] genannt. Die Art der Aminosäurebindung der Zucker, die wahrscheinlich als verzweigte Oligosaccharidketten vorkommen, ist unbekannt. Äther-, Amid-, Ester- und O- bzw. N-Glykosidbindungen werden diskutiert, die Einlagerung von Kohlenhydratbrücken zwischen den Aminosäureketten wird für möglich gehalten [2]. Charakteristisch für die Glykoproteidgruppe ist das gemeinsame Vorkommen von Galaktose, Mannose, Fukose, Glukosamin, Galaktosamin und Neuraminsäure, während die unter den eiweißfreien Blutbestandteilen überwiegende Glukose noch nicht proteingebunden gefunden wurde. Auch die an den Bildungsstätten der Glykoproteide, der bindegewebigen Grundsubstanz und Basalmembran [3] in beträchtlichen Mengen vorkommenden sauren Mucopolysaccharide sind, obgleich sie gelegentlich in ionogener Bindung mit Plasmaproteinen vorkommen, kein konstitutiver Bestandteil derselben. Die Aminogruppen der Zucker sind acetyliert.

Serumalbumin, tryptophanreiches Präalbumin und die Lipoproteine enthalten keine oder nur sehr wenig gebundene Zucker. Während die Hauptmenge normaler γ-Globuline, die β_1C-Komplementkomponente [3a] und das Fibrinogen nur insgesamt etwa 3% Kohlenhydrat aufweisen, kommt die Masse der Glykoproteine des Normalserums in den α-Globulin-Fraktionen, insbesondere in der α_2-Globulin-Fraktion, vor. Durch die auch quantitativ verwertbare Kohlenhydratfärbung mit Perjodsäure-Schiff-Reagens (PAS-Verfahren) lassen sie sich auf Papier [4] oder Celluloseacetatfolie [5] leicht in einzelnen Elektrophoresefraktionen darstellen. Sie sind bei zahlreichen Krankheiten erhöht (vgl. Abb. 1).

Auf dem Wege der chemischen Bestimmung einzelner für Glykoproteide typischer Zuckerbestandteile [6], z. B. Hexosamin-, Fukose- oder Neuraminsäurebestimmungen im Serum oder Galaktose-, Mannose-

bestimmungen in isolierten Proteinfraktionen, läßt sich keine krankheitsspezifische Diagnose stellen. Vielmehr läßt sich dem umfangreichen Schrifttum [7] über die Pathophysiologie der Glykoproteine entnehmen, daß der hauptsächlich im α-Globulin-Bereich erhöhte Kohlenhydratgehalt sich auf die gesamte I. Reaktionskonstellation (Typ der akuten Entzündung) von *Wuhrmann* und *Wunderly* [8] bezieht und im speziellen auf die Infektionskrankheiten (einschließlich Vaccinierung), die Allergosen, Kollagenkrankheiten und auf die mit destruktiven Gewebsreaktionen einhergehenden Krankheiten (Operationstrauma, maligne Granulome, Myokardinfarkt, Arteriosklerose, hämorrhagische Diathesen, Verbrennungen). Bei parenchymatösen Leberkrankheiten wird häufig eine Senkung der α-Glykoproteine beobachtet, während bei Schilddrüsenerkrankungen sich eine Erhöhung bei Hyperthyreoidismus und eine Erniedrigung nach Thyreoidektomie und gelegentlich beim Myxödem gegenüberstehen.

Daß von der Schilddrüse Impulse für die Bildung kohlenhydratreicher α-Globuline ausgehen, zeigen auch die durch Parathormon [9] bewirkten Steigerungen. Auch Östrogene und Androgene [10] stimulieren.

Die hormonelle Beeinflussung der Produktion geht aber auch aus der Senkung der bei akuter Entzündung erhöhten α_1- und α_2-Globuline durch ACTH, Cortison oder Hydrocortison [11] hervor. Ebenso läßt sich der nach gehäuften Aderlässen [12], in der Wachstumsperiode [13] und bei Gravidität [14] beobachtete Anstieg der α-Glykoproteine möglicherweise durch eine wirkstoffabhängige Beschleunigung von Proliferationsvorgängen deuten. Schließlich sei vermerkt, daß eine Reihe von Beobachtungen auf eine – im Vergleich zu anderen Plasmaproteinen – stark verkürzte Halbwertszeit der α-Glykoproteine hinweisen [15].

Nachdem dank den Fortschritten der Plasmafraktionierung die α-Globulin-Fraktionen in eine Vielzahl chemisch und physikalisch definierbarer Glykoproteine aufgegliedert werden können, wurde das klinische Interesse geweckt, an Stelle einer unspezifischen Gruppenanalyse individuelle Bestimmungsmethoden für einzelne definierte Proteintypen dieser Gruppe auszuarbeiten und auf diagnostische Brauchbarkeit zu prüfen. Auf diesem Wege ist die Bestimmung der kohlenhydratreichsten Glykoproteine, die infolge ihrer besonderen Löslichkeit nicht durch Perchlorsäure fällbar sind und gemeinsam mit den chemisch verwandten Blutgruppensubstanzen als Mucoide bezeichnet werden, eine wichtige Etappe. Aus den Arbeiten *Winzlers* geht jedoch hervor, daß mit Hilfe von Perchlorsäure kein einheitliches Protein, sondern ein Lösungsgemisch verschiedener Mucoide (MP-1, MP-2, MP-3) erhalten wird. Das *Winzler*sche Verfahren [16] hat in den Vereinigten Staaten große Be-

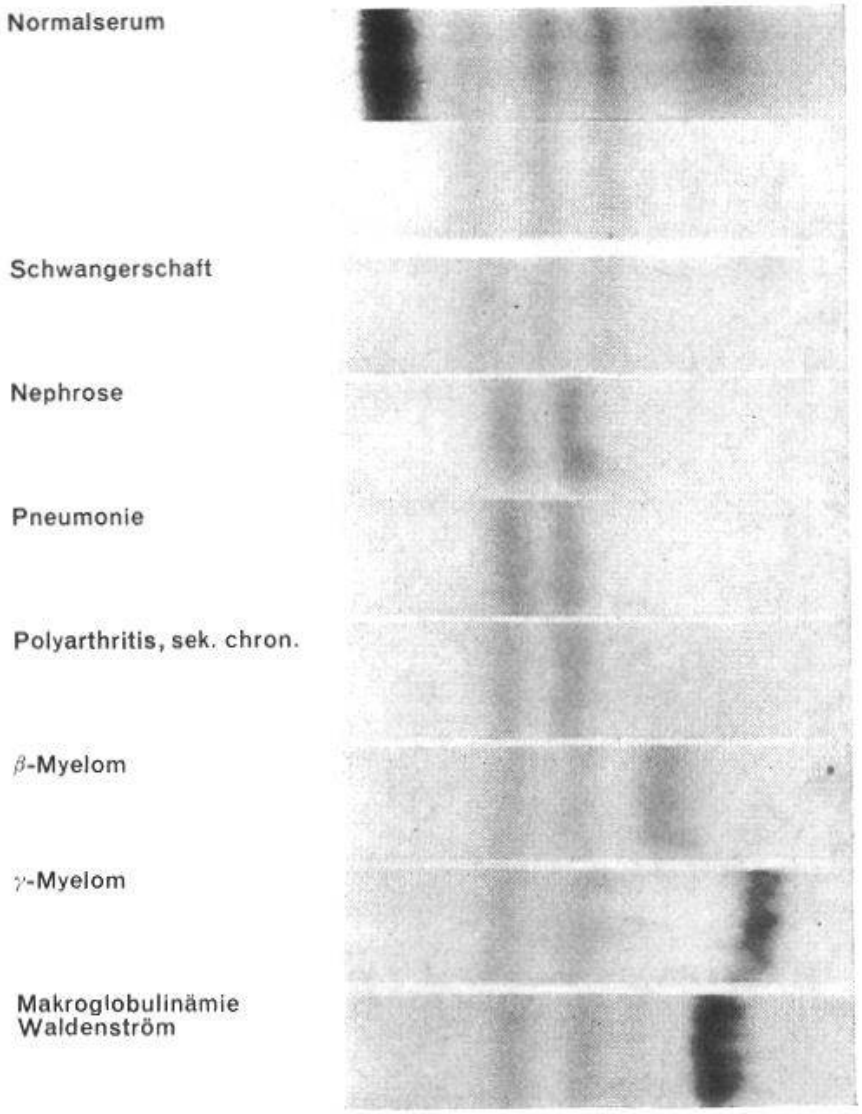

Abb. 1. Papierelektrophorese, Kohlenhydrat (PAS)-Färbung, Wanderungsrichtung: ←.

achtung gefunden und die Kenntnis über die kohlenhydratreichsten Glykoproteine vertieft. Es wird zur Zeit von *Kalous* [17] polarographisch überprüft.

Die weitere Sichtung der in der α-Globulin-Fraktion vereinigten Glykoproteine hat zur Reindarstellung des sauren α_1-*Glykoproteids* [18] oder *Orosomucoids* [19] vom Molekulargewicht 41 000 und etwa 40% Gesamtkohlenhydrat, des *Haptoglobinkomponentensystems* [20] mit 15–19% gebundenem Kohlenhydrat, des *Coeruloplasmins* [21] (M = 150 000) und des α_2-*Makroglobulins* [22] (M = 900 000) mit je 8% Zuckerbestandteilen geführt. Im β-Globulin-Bereich ist das mit hohem Reinheitsgrad isolierbare *Transferrin* (Siderophilin) [23] (M = 88 000) infolge seines Kohlenhydratgehaltes von 7% als ein Glykoprotein zu betrachten.

Durch das bereits erwähnte PAS-Färbeverfahren (Abb. 1) konnten bei Myelom und Makroglobulinämie Waldenström auch im Wanderungs-

Tabelle 1

Die Kohlenhydratgehalte isolierter Plasmaproteine in %

	Hexosen		Fukose	Acetyl-hexosamin	Acetyl-neuramin-säure
	Galaktose	Mannose			
α_1-Seromucoid	9,8	4,9	0,70	13,9	12,1
Fetuin (Rind)	5,7	1,9	0,05	5,6	7,0
Prothrombin (Rind)	3,0	1,5	0,09	2,9	4,6
Thrombin (Rind)...	2,4	1,2	0,07	2,7	4,3
Haptoglobin 1-1 ...	5,2	2,6	0,20	5,3	5,3
Haptoglobin 2-1 ...	4,2	2,1	0,18	5,9	3,1
Haptoglobin 2-2 ...	3,6	1,8	0,18	5,5	3,4
Transferrin	1,6	0,8	0,07	2,0	1,4
Coeruloplasmin	1,5	1,5	0,18	2,4	2,2
α_2-Makroglobulin ...	1,8	1,8	0,12	2,9	1,8
Fibrinogen	1,3		0	1,1	0,6
β_{2A}-Globulin.....	1,6	1,6	0,22	1,8	1,8
γ-Makroglobulin ...	1,5	3,0	0,70	4,4	1,3
γ-Globulin $S = 7$ ..	0,43	0,86	0,20	1,3	0,3
γ-Makroglobulin* ..	1,0	4,0	0,60	4,2	1,2
γ-Makroglobulin* ..	3,0	1,5	0,60	3,7	1,7

* isoliert bei Makroglobulinämie Waldenström

Tabelle 2

Anteile gebundener Zucker am Gesamtkohlenhydratgehalt definierter Plasmaglykoproteine in %

	Hexosen		Fukose	Acetyl-hexosamin	Acetylneur-aminsäure
	Galaktose	Mannose			
α_1-Seromucoid	**24,0**	**12,0**	1,7	33,8	28,5
Fetuin (Rind)	**28,2**	**9,4**	0,2	27,6	**34,6**
Prothrombin (Rind)	**24,8**	**12,4**	0,7	24,0	**38,1**
Thrombin (Rind)...	**22,4**	**11,2**	0,7	25,3	**40,4**
Haptoglobin 1-1 ...	**28,0**	**14,0**	1,0	28,5	28,5
Haptoglobin 2-1 ...	**27,2**	**13,6**	1,0	**38,2**	20,0
Haptoglobin 2-2 ...	**25,0**	**12,5**	1,2	**37,8**	23,5
Transferrin	**27,2**	**13,6**	1,2	34,1	23,8
Coeruloplasmin	19,3	19,3	2,3	30,8	28,3
α_2-Makroglobulin ...	21,4	21,4	1,4	34,4	21,4
Fibrinogen	43,3		0	36,7	20,0
β_{2A}-Globulin.....	19,7	19,7	2,7	35,7	22,2
γ-Makroglobulin ...	**13,8**	**27,6**	**6,4**	**40,3**	**11,9**
γ-Globulin $S = 7$ ..	**14,0**	**28,0**	**6,5**	**42,1**	**9,4**
γ-Makroglobulin* ..	**9,1**	**36,4**	**5,5**	**38,1**	**10,9**
γ-Makroglobulin* ..	28,6	14,3	**5,8**	35,2	**16,1**

* isoliert bei Makroglobulinämie Waldenström

Tabelle 3

Anzahl der Kohlenhydratbausteine in Plasmaproteinmolekülen

	Hexosen		Fukose	N-Acetyl-hexosamin	N-Acetyl-neuramin-säure
	Galaktose	Mannose			
α_1-Seromucoid	22	11	2	26	16
Fetuin (Rind)	15	5	(<1)	11	10
Prothrombin (Rind)	**12**	**6**	**(<1)**	**9**	**10**
Thrombin (Rind) ..	**4**	**2**	**(<1)**	**4**	**5**
Haptoglobin 1-1 ...	24	12	1	20	15
Transferrin	8	4	(<1)	8	4
Coeruloplasmin	12	12	2	16	11
α_2-Makroglobulin ...	85	85	6	111	49
Fibrinogen	25		0	17	7
β_{2A}-Globulin	**14**	**14**	**2**	**13**	**9**
γ-Globulin S = 7 ...	**4**	**8**	**2**	**10**	**1–2**

bereich der γ-Globuline einige kohlenhydratreiche Proteintypen nachgewiesen werden. Sie sind immunologisch verwandt mit dem im Normalserum nur in sehr kleinen Mengen vorkommenden *β_{2A}-Globulin* [24] bzw. mit dem β_{2M}- oder *γ-Makroglobulin* [25] mit der Sedimentationskonstanten $S = 19$, das den Hauptbestandteil der normalerweise ebenfalls nur in kleinster Menge vertretenen γ-Makroglobuline im Bereich der Sedimentationskonstanten $S =$ ca. 30–150 [26] (11% gebundener Zucker) ausmacht.

Bei einer größeren Zahl hochgereinigter Humanglykoproteine wurden die einzelnen Zuckerbausteine chemisch bestimmt und die Ergebnisse sowie entsprechende Analysenbefunde für die vom Rind gewonnenen Glykoproteine Fetuin, Prothrombin und Thrombin in den Tabellen 1–3 zusammengefaßt. Die meisten dieser Glykoproteine können, wie in den nachfolgenden Referaten im einzelnen gezeigt werden wird, durch spezifische chemische oder biologische Reaktionen exakt bestimmt werden. Diese ermöglichen auch einen Einblick in ihr spezielles physiologisches und pathophysiologisches Verhalten.

Hier interessiert die Frage, ob eine Kohlenhydrat-Bausteinanalyse eine proteinspezifische chemische oder gar funktionelle Charakterisierung der Glykoproteine ermöglicht. Eine diesbezügliche Betrachtung der in den Tabellen 1–3 zusammengestellten analytischen Befunde führt zur Aufdeckung bestimmter konstitutioneller Verwandtschaften. Am auffälligsten erscheint das bei fast allen α-Glykoproteinen konstante Verhältnis 2:1 im Galaktose- und Mannosegehalt (Tab. 2). Eine Gruppe mit gleichem Galaktose/Mannose-Verhältnis bilden Coeruloplasmin, α_2-Makroglobulin und β_{2A}-Globulin, während die normalen γ-Globuline

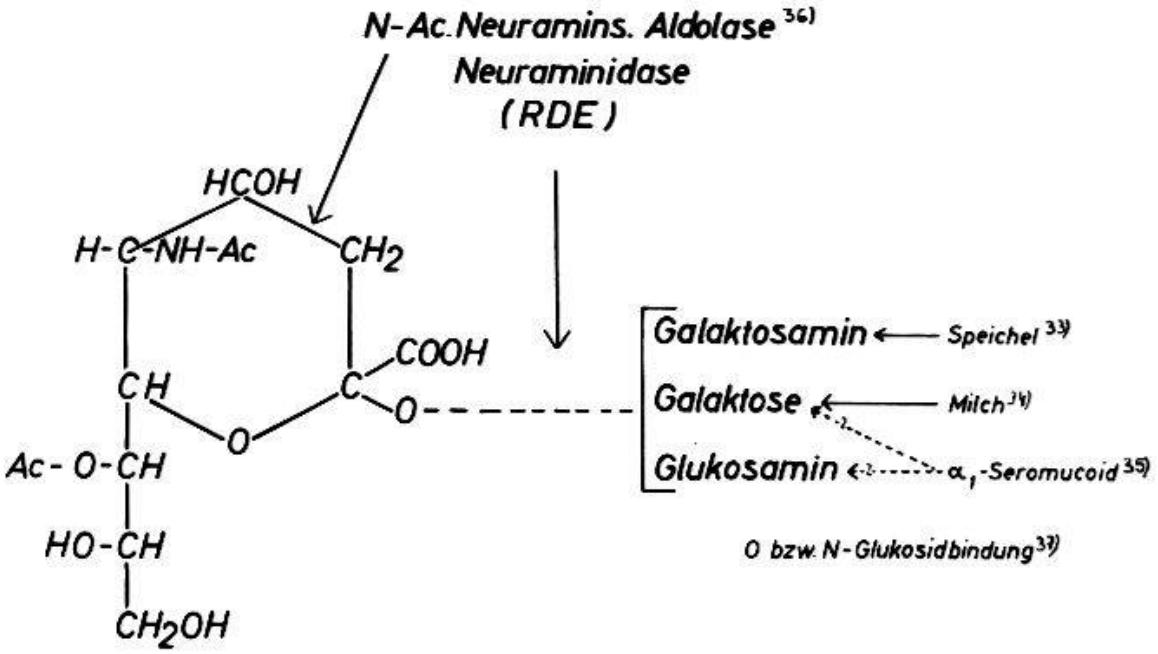

Abb. 2. Bindung der Neuraminsäure. Brenztraubensäure-N-Acetylmannosamin-Aldolkondensat.

und normales γ-Makroglobulin doppelt so viel Mannose wie Galaktose enthalten. Die bekannten Abweichungen im Aminosäureaufbau pathologischer γ-Makroglobuline spiegeln sich auch in quantitativen Verschiebungen in der Kohlenhydratzusammensetzung, auf die schon *Müller-Eberhard* und *Laurell* hinwiesen [27]. Jedoch ist der erstmalig von *Sonnet* [28] ermittelte überhöhte relative Fukosegehalt anscheinend ein Charakteristikum der meisten Varianten des γ-Globulin-Komponentensystems. Eine Ausnahme macht das β_{2A}-Globulin, dessen Sonderstellung in der Kohlenhydratzusammensetzung besonders deutlich hervortritt, wenn man das Molverhältnis der Zuckerbausteine berücksichtigt (Tab. 3). Ein weiteres Kennzeichen der γ-Globuline ist ihr extrem niedriger Neuraminsäuregehalt.

Nachdem es als erwiesen gelten kann, daß γ-Globuline durch ein besonderes, bei der Synthese der übrigen Plasmaproteine nicht beteiligtes Zellsystem gebildet werden, erscheint die erwähnte quantitative Abweichung von der Zuckerzusammensetzung anderer Glykoproteine bei dieser Proteingruppe verständlich.

Prothrombin und Thrombin (Rind) zeichnen sich durch einen besonders hohen Gehalt an Neuraminsäure aus (Abb. 2). Tabelle 3 zeigt, daß beim Übergang der Vorstufe in das aktive Ferment, der mit einer Halbierung des Moleküls einhergeht [29], auch der Neuraminsäuregehalt auf die Hälfte absinkt. Die Hexosen nehmen dabei stärker ab, was mit früheren Befunden [30] übereinstimmt.

Die Neuraminsäure, der zuletzt entdeckte [31], aber zweifellos inter-

essanteste Zuckerbestandteil der Glykoproteine, kann leicht durch verdünnte Säuren [32] oder durch das Ferment Neuraminidase [33–35] abgespalten und durch Dialyse isoliert werden. Eigene Versuche mit einer hochgereinigten Neuraminidase aus der Kulturlösung von Choleravibrionen, die von Proteasen und N-Acetyl-Neuraminsäure-Aldolase [36] befreit worden war, ergaben, daß der größte Teil der Neuraminsäure aus seiner N- oder O-glykosidischen Bindung an Hexosamine oder Hexosen abspaltbar ist, also endständig gebunden ist (vgl. Abb. 2).

Die endständige Neuraminsäure beeinflußt infolge ihres sauren Charakters in hohem Maße die Ladung der Glykoproteine. Hierfür spricht einmal ihre Anreicherung in der elektrophoretisch beweglichsten Fraktion der normalen γ-Globulin-Hauptfraktion [7] des Humanserums mit einheitlicher Molekülgröße ($S = 7$) (vgl. Tab. 4).

Tabelle 4

Kohlenhydratverteilung in zonenelektrophoretisch getrennten Fraktionen von Human-γ-Globulin einheitlicher Molekülgröße $S_{20} = 7$

	Werte in %				
	Fraktion				
	1	2	3	4	5
Verteilung der isolierten Mengen	4,7	6,6	69,5	10,6	8,6
Hexosen (Galaktose/Mannose = 1:2)	1,2(0)	1,3(3)	1,3(9)	1,4(0)	1,5(5)
Fukose	0,29	0,21	0,22	0,22	0,22
Acetylhexosamin	1,3(0)	1,3(3)	0,3(2)	1,3(2)	1,3(1)
Acetylneuraminsäure	0,19	0,23	0,22	0,22	0,45

Noch deutlicher demonstrieren immunoelektrophoretische Untersuchungen von Normalserum und gereinigten Glykoproteinen vor und nach der Fermenteinwirkung den Einfluß der Neuraminsäure auf die elektrophoretische Ladung. Abb. 3 weist eine starke Herabsetzung der Beweglichkeit aller untersuchten Glykoproteine aus [7]. Sie kann in extremen Fällen zu Verschiebungen von Beweglichkeiten im α-Globulin-Bereich bis in den Bereich der schnellwandernden γ-Globuline führen.

In Abb. 3 ist zugleich erkennbar, daß das immunologische Verhalten der Glykoproteine, wie es sich durch die Form der Präzipitatlinien darstellt, keine Veränderung durch die Neuraminidasebehandlung erfährt. Diese Beobachtung steht im Einklang damit, daß ein determinierender Einfluß der prosthetischen Kohlenhydratgruppen von Serumglykoproteinen auf deren Immunspezifität bisher noch in keinem Falle nachgewiesen werden konnte.

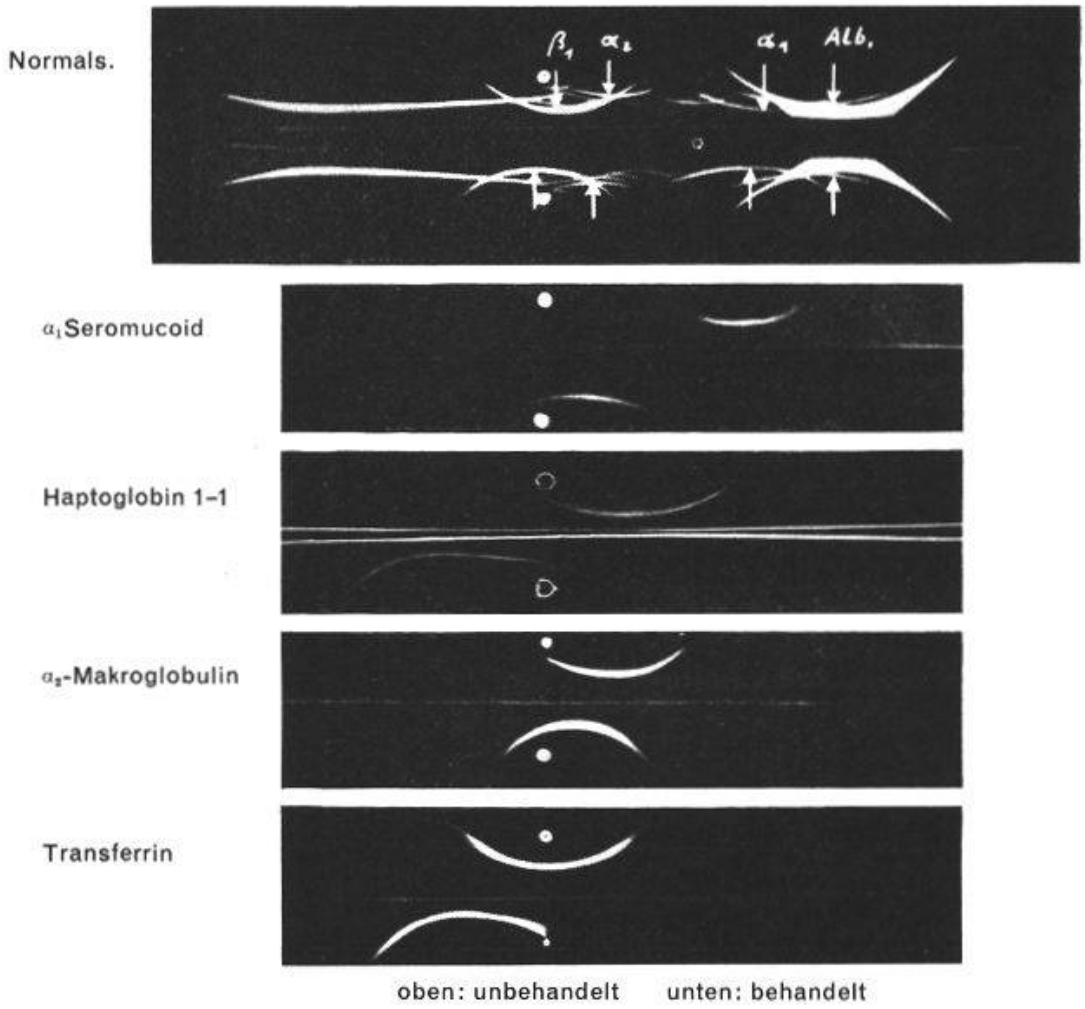

Abb. 3. Einwirkung von Neuraminidase auf Glykoproteine.

Nachdem in jüngster Zeit mit der Stärkegelelektrophorese durchgeführte Untersuchungen [38] die Möglichkeit der Aufgliederung einiger zuvor als einheitlich betrachteter Glykoproteine in Systeme von zwei oder mehreren nahe verwandten Varianten erbracht hatten, erschien es uns auch wichtig, zu prüfen, ob die mit dieser Technik nachweisbaren Mikroheterogenitäten im Zusammenhang mit Gehaltsverschiebungen von Neuraminsäure stehen.

Wir wählten Transferrin und Haptoglobin für erste Modellversuche und stellten fest, daß in beiden Fällen die Wanderungsgeschwindigkeit durch Neuraminsäureabspaltung stark verzögert wird, daß aber dabei im Falle des Transferrins die ursprüngliche Heterogenität eher verstärkt wird, während sie im Falle des Haptoglobins weitgehend verschwindet.

Während bei der Immunoelektrophorese von Serum die Komponenten des Haptoglobinsystems Hp 2-1 ein einheitliches Präzipitatband ergeben und demnach eine immunologische Verschiedenheit der Varianten nicht vorzuliegen scheint, darf nach dem Ergebnis des Stärkegelversuches eine Abhängigkeit der Heterogenität von der Zusammensetzung der gebun-

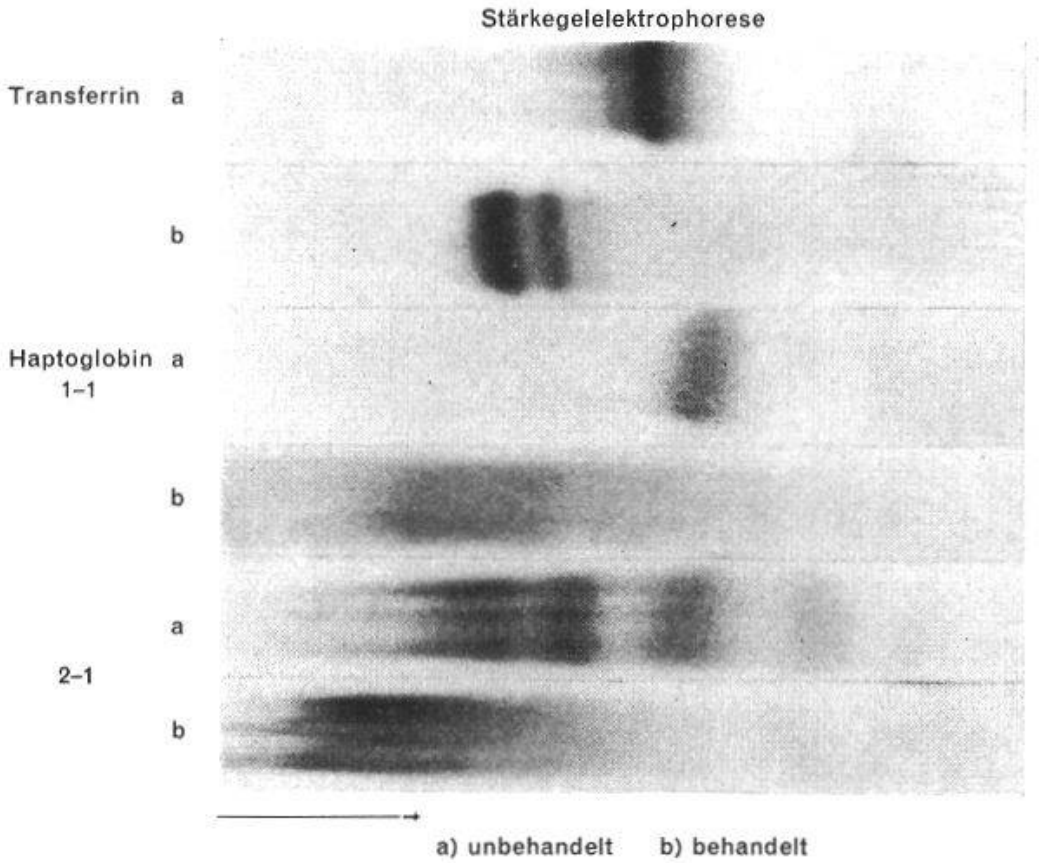

Abb. 4. Einwirkung von Neuraminidase auf Transferrin und Haptoglobin.

denen Zucker als erwiesen gelten. Auch die Bausteinanalyse der Tabelle 2 weist eine unterschiedliche Kohlenhydratzusammensetzung der Haptoglobintypen aus. Noch deutlicher tritt eine biologische Funktion des Zuckeranteils in Glykoproteinen bei einigen der in Tabelle 5 zusammengefaßten Serumhormone zutage.

Wie *Winzler* [39] und einige andere Autoren zeigen konnten, wird die Wirksamkeit des Human-Choriongonadotropins [44], des Serumgonadotropins trächtiger Stuten [45], des Follikelreifungshormons [43] und des Erythropoetins [46] durch Neuraminidase zerstört. Somit wäre bei diesen biologisch aktiven Glykoproteinen die Neuraminsäure als ein Bestandteil des aktiven Molekülbezirkes zu betrachten.

Neuraminsäuregruppen sind auch die Funktionsträger des sogenannten «Francis Inhibitors» im Serum [47], durch den die hämagglutinierende Wirkung von Influenzavirus [48] aufgehoben wird. Ob dieser Hemmfaktor auf ein spezielles Glykoprotein zurückzuführen ist, steht zur Zeit noch offen. Auch ist die Natur des Serumglykoproteins, das nach *Schumacher* [49] gegenüber endogenen Reizstoffen als Inhibitor wirksam sein soll, noch unbekannt.

Von den gut definierten Glykoproteinen verdient das α_2-Makroglobulin besondere Beachtung. Es ist bei Nephrosen, bei Schwangerschaft und

Tabelle 5

Serumglykoproteine mit Hormon- und Fermentaktivität in %

	Hexosen	Hexosamin	Neuraminsäure	Molekulargewicht	Literatur Nr.
Luteinisierungshormon					
a) Schaf	4,5	5,8		40 000	40
b) Schwein	2,8	2,2		100 000	
Follikelreifungshormon (Schaf)	1,2	1,9	+*	70 000	41, 43
Choriongonadotropin (Mensch)	11,0	8,7	8,5*	30 000	39
Serumgonadotropin trächtiger Stuten ...	18,6	13,8	10,4*	23 000	39
Gonadotropin-Transportprotein im Serum trächtiger Stuten ...	14,0	10,7	12		39
Thyreotropes Hormon (Rind)	3,5	2,5		10 000	39
Erythropoetin (Kaninchen)	7,7	10,0	15,6*	10 000	39
Plasmacholinesterase .	11,1			300 000	42

* werden durch Neuraminidase inaktiviert

im Nabelschnurserum erhöht und kann nach *Scheidegger* [50] schon sehr früh im Föt nachgewiesen werden. *Hitzig* [51] mißt ihm eine wichtige spezifische Funktion im wachsenden Organismus zu. Neuerdings kann es quantitativ immunologisch bestimmt werden [52].

Zusammenfassung

Hochgereinigte Glykoproteide des Serums enthalten regelmäßig als Molekülbausteine Galaktose, Mannose, Galaktosamin, Glukosamin und Neuraminsäure, meist auch Fukose, deren relative Menge im γ-Globulin-Komponentensystem (mit Ausnahme von β_{2A}-Globulin) auffällig erhöht ist. Dieselben, auch genetisch als selbständige Proteingruppe zu betrachtenden γ-Globuline weisen den geringsten Prozentanteil an Neuraminsäure auf.

Die wahrscheinlich durch OH-Gruppen (einfach oder brückenartig) mit den freien OH-, SH-, NH_2- oder COOH-Gruppen der Peptidketten verbundenen Zucker sind glykosidisch zu Oligosacchariden miteinander verknüpft und enthalten die Neuraminsäure meist endständig. Nach ihrer fermentativen Abspaltung mit reinster Neuraminidase wird die elektrophoretische Beweglichkeit der Glykoproteine stark herabgesetzt; beim

Haptoglobin 2-1 verschwinden dabei die durch Stärkegelelektrophorese nachweisbaren Varianten. Während die immunologische Spezifität der menschlichen Glykoproteine als Antigene bei der Prüfung im Tierversuch durch die Zuckerbausteine nicht beeinflußt wird, soll der Zuckerbestandteil Neuraminsäure ein funktionsbestimmender Faktor bei einer Reihe von Serumglykoproteinen mit Hormoncharakter sein.

Résumé

Les glycoprotéides très purifiées du sérum sanguin contiennent toujours comme éléments constitutionnels de leur molécule de la galactose, de la mannose, de la galactosamine, de la glucosamine et de l'acide neuraminique, presque toujours aussi de la fucose, dont la concentration relative est particulièrement élevée dans le système des γ-globulines (à l'exception toutefois de la β_{2A}-globuline). Ces γ-globulines, qui forment aussi génétiquement un groupe de protéines à part, contiennent le plus petit pourcentage de l'acide neuraminique.

Les sucres liés aux groupes libres OH, SH, NH_2 ou COOH des chaînes peptidiques, probablement par un ou deux groupes OH, sont reliés entre eux par des liaisons glycosidiques formant des oligosaccharides et contiennent l'acide neuraminique surtout en position terminale. Après leur séparation enzymatique avec de la neuraminidase pure, la mobilité des glycoprotéides dans le champ électrophorétique est fortement abaissée, en cas de l'haptoglobine 2–1, on fait disparaître par ce procédé les variantes mises en évidence par l'électrophorèse en milieu de gel d'amidon. Quoique les éléments glycosidiques n'influencent pas la spécificité immunologique des glycoprotéides humaines, concernant l'antigénité dans les expériences sur l'animal, l'acide neuraminique est un facteur fonctionnel dans une série de glycoprotéides du sérum sanguin qui ont une fonction hormonale.

Riassunto

Le glicoproteine altamente pure del siero contengono di regola quali parti costituenti molecolari galattosio, mannosio, galattosamina, glucosamina ed acido neuraminico, e per lo più anche fucosio, sostanze la cui quantità relativa nel sistema delle componenti γ-globuliniche (ad eccezione della globulina β_{2A}) è sensibilmente alta. Queste stesse γ-globuline, che anche dal punto di vista genetico sono da considerare quale un gruppo proteico indipendente, presentano il minor tasso percentuale di acido neuraminico.

Gli zuccheri, uniti probabilmente mediante gruppi OH (in modo semplice od a ponte) ai gruppi liberi OH, SH, NH_2 oppure COOH delle catene peptidiche, sono uniti fra loro a formare i glicosidi quali oligosaccaridi e contengono l'acido neuroaminico per lo più in posizione terminale. Dopo scissione fermentativa di tali zuccheri per mezzo di neuroaminidasi purissima, la motilità elettroforetica delle glicoproteine risulta fortemente diminuita; scompaiono in tal modo le varianti ottenute mediante elettroforesi in gel d'amido dell'Aptoglobina 2–1. Mentre la specificità immunologica della glicoproteina umana non viene influenzata dagli zuccheri che la compongono quale antigene nell'esperimento sull'animale, sembra invece che l'acido neuroaminico componente degli zuccheri sia un fattore determinante per la funzione di una serie di glicoproteine sieriche a carattere ormonale.

Summary

Highly purified glycoproteids from serum regularly contain, as molecular structural units, galactose, mannose, galactosamine, glucosamine and neuraminic acids, and usually also fucose, the relative amount of which in the γ-globulin component system (with the exception of β_{2A}-globulin) is markedly raised. The same γ-globulins, which are also genetically to be regarded as independent protein groups, show the smallest percentage of neuraminic acids.

The sugars, which are probably bound by the OH-groups (simple or bridge-formed) with the free OH, SH, NH_2 or COOH groups of the peptide chains, are glycosidally coupled to oligosaccharides and usually contain the neuraminic acid terminally. After they have been split off by pure neuraminidase, the electrophoretic mobility of the glycoproteids is strongly decreased; with haptoglobin 2–1, the variants which are demonstrable with starch-gel electrophoresis, disappear. While the immunological specificity of human glycoproteids as antigenes is not influenced by the sugar components in animal experimental tests, the sugar portion of neuraminic acid seems to be a function-determining factor in a series of serum glycoproteins with hormonal character.

1. *Neuere, zusammenfassende Abhandlungen:*

Winzler R. J., in *D. Glick:* Methods of Biochemical Analysis, Vol. II. Interscience Publ. Inc., New York/London 1955.

Knedel M.: Quantitative Glykoproteidbestimmungen in isolierten Serumeiweißfraktionen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **61**, 277 (1955).

Sonnet J.: Les Glycoprotéines Sériques à l'Etat Normal et Pathologique. Edition Arscia, Bruxelles 1956.

Yamashina J.: On the Carbohydrate Components of the α_1-Acid Glycoprotein of Human Plasma. Acta chem. scand. **10**, 1161 (1956).

Montreuil J.: Extrait du Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) Suppl. **3**, 3 (1957).
Südhof H. und *Kellner H.:* Physiologie und klinische Bedeutung kohlenhydrathaltiger Körperstoffe. Bibliotheca Paediatrica. S. Karger, Basel/New York 1957.
Winzler R. J.: Glycoproteins of Plasma. Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of Mucopolysaccharides 1958. S. 245–263.
Laurent B.: Studies on Protein-Bound Carbohydrates in Human Serum and Urine in Proteinuria. University of Helsinki, 1958.
Galletti F. e *Gelli G.:* Le Glicoproteine. Edizione Bologna Medica, 1958.
Weber G.: Vergleichende Untersuchungen über das quantitative Verhalten proteingebundener Kohlenhydrate im Blutserum bei Dermatosen. Acta derm.-venereol. (Stockh.) **38**, Suppl. 38 (1958).
Schultze H. E.: Über Glykoproteine. Dtsch. med. Wschr. **83**, 1742 (1958).
Bettelheim-Jevons F. R.: Protein-Carbohydrate Complexes. Advanc. Protein Chem. **13**, 35 (1958).
Stary Z.: Mucopolysaccharide und Glykoproteide, Chemie und Physiopathologie. Ergebn. Physiol. **50**, 174 (1959).
Bollet A. J.: Plasma, Glycoproteins, Mucoproteins and Mucopolysaccharides. A.M.A. Arch. intern. Med. Nr. 1, 152 (1959).
Winzler R. J., in *F. W. Putnam:* The Plasma Proteins, Vol. I, S. 309. Academic Press, New York/London 1960.
Kellen J.: Die Eiweißzucker. VEB Georg Thieme, Leipzig 1960.

2. *Werner I.:* Acta Soc. Med. upsalien. **58**, 1 (1953). – *Masamune H.:* Proc. int. Congr. Biochem., Brüssel 1955, S. 52. – *Rosevaer J. W.* and *Smith E. L.:* J. Amer. chem. Soc. **80**, 250 (1958). – *Hörmann H.:* Leder **11**, 173 (1960).
3. *Gersh J.* and *Catchpole H. R.:* Amer. J. Anat. **85**, 457 (1949). – *Meyer K.* and *Rapport M. M.:* Science **113**, 596 (1951). – *Curran R. C.* and *Kemedy J. S.:* J. Path. Bact. **70**, 499 (1955). – *Teilmer G.:* Amer. J. Path. **32**, 945 (1956). – *Wolmann M.:* Bull. Res. Israel **6E**, 27 (1956); vgl. Schweiz. med. Wschr. **87**, 274 (1957). – *Stary Z.* und *Bilen M.:* Klin. Wschr. **34**, 786 (1956). – *Loeven W. A.:* Acta physiol. pharmacol. neerl. **5**, 121 (1956). – *Schallock G.* und *Lindner H.:* Medizinische **1**, 12 (1957). – *Jorpes E.:* Glykoproteide und Mucopolysaccharide des Bindegewebes. 7. Mosbacher Colloquium der Dtsch. Ges. physiol. Chem. Springer Verlag, 1957. – *Fullmer H. M.:* Science **127**, 1240 (1958). – *Kühn K.*, *Grassmann W.* und *Hofmann U.:* Z. Naturforsch. **14** b, 436 (1959). – *Bollet A. J.*, *Goodwin J. F.* and *Brown A. K.:* J. clin. Invest. **38**, 451 (1959). – *Hartmann F.:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **65**, 27 (1959).

3a. *Müller-Eberhard H. J.*, *Nilsson M.* and *Aronson T.:* J. exp. Med. **111**, 201 (1960).

4. *Björnesjö K. B. B.:* Scand. J. clin. Lab. Invest. **7**, 153 (1955). – *Köiw E.* and *Grönwall A.:* Scand. J. clin. Lab. Invest. **4**, 244 (1952).
5. *Südhof H.:* 66. Tagung der Dtsch. Ges. inn. Med. 1960.
6. *Deiss W. P.* and *Holmes L. B.:* J. clin. Invest. **37**, 51 (1956). – *Schultze H. E.*, *Schmidtberger R.* und *Haupt H.:* Biochem. Z. **329**, 490 (1958).
7. *Schultze H. E.:* Scand. J. clin. Lab. Invest. **10**, Suppl. 31, 135 (1957). – *Schultze H. E.:* Dtsch. med. Wschr. **83**, 1742 (1958).
8. *Wuhrmann F.* und *Wunderly Ch.:* Die Bluteiweißkörper des Menschen. Benno Schwabe Verlag, Basel/Stuttgart 1957.
9. *Shetlar M. R.*, *Howard R. P.*, *Joll W.*, *Courtright C. L.* and *Reifenstein E. C.:* Endocrinology **59**, 532 (1956).
10. *v. Studnitz W.* und *Berezin D.:* Klin. Wschr. **34**, 1239 (1956).
11. *Jonsson E. K.*, *Bergland E.*, *Hakansson E. Y.*, *Häfermark N. G.* and *Laurell H.:* Acta endocr. (Kbh.) **4**, 229 (1950). – *Laurell H.:* Nord. Med. **47**, 326 (1952). – *Bollet A. J.*, *Rozlim J.* and *Simpson W.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **82**, 19 (1953). – *Shetlar M. R.*, *Payne R. W.*, *Bullock J. A.*, *Patrick D. R.*, *Hellbaum A. A.* and *Ishmael W. K.:* J. clin. Invest. **32**, 1208 (1953). – *Jiménez Diaz C. M.*, *Aguirre M.*

und *Arjona E.:* Bull. Inst. med. Res. (Madr.) **6,** 137 (1953). – *Bonomo E., Sala G., Amera A.* and *Ballatio C. B.:* Acta med. scand. **154,** Suppl. 132, 361 (1956).
12. *Werner J.:* Acta physiol. scand. **19,** 27 (1949).
13. *Boas N. F.* and *Peterman A. F.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **82,** 19 (1953). – *Kellner H.* und *Südhof H.:* Mschr. Kinderheilk. **103,** 385 (1955).
14. *Stary Z., Badur H.* und *Batiyok F.:* Schweiz. med. Wschr. **81,** 1273 (1951). – *Stary Z., Burosa F., Tezok O.* and *Cindi R.:* Z. physiol. Chem. **288,** 55 (1951). – *Heyde W.:* Arch. Gynäk. **185,** 128 (1954).
15. *Sterling K.:* J. clin. Invest. **30,** 1228 (1951). – *Madden R. E.* and *Gould R. G.:* J. biol. Chem. **196,** 641 (1952). – *Niklas A.* und *Maurer W.:* Biochem. Z. **323,** 89 (1952). – *Oeff K.:* Z. ges. exp. Med. **123,** 434 (1954). – *Tarver H.,* in *Neurath* and *Bailey:* The Proteins, Vol. II B, S. 1277. Academic Press, New York 1954. – *Mackay I. R.* and *Fremont-Smith K.:* J. clin. Invest. **34,** 1126 (1955). – *Gitlin D., Janeway Ch. A.* and *Farr L. E.:* J. clin. Invest. **35,** 44 (1956). – *Berson S. A.* and *Yalow R. S.:* Fed. Proc. **16,** 13 S (1957). – *Boström H., Roden L.* and *Yamashina I.:* J. biol. Chem. **230,** 381 (1958). – *Gitlin D.* and *Janeway Ch. A.:* Nature (Lond.) **185,** 693 (1960). – *Cohen S.* and *Freeman T.:* Biochem. J. **76,** 475 (1960). – *Augustin R.:* VIII. Colloquium St. Jans Hosp. Brügge 1960.
16. *Winzler R. J.* and *Burk D.:* J. nat. Cancer Inst. **4,** 417 (1944). – *Winzler R. J.* and *Devor A. W.:* J. clin. Invest. **27,** 609 (1948). – *Greenspan E. M.:* A.M.A. Arch. intern. Med. **93,** 863 (1954). – *Mandel E. E., Gorsuch Th. L.* and *Cooper G. E.:* Clin. Chem. **1,** 221 (1955). – *Moschides E., Stefanini M., Magalini S. J.* and *Kistner St. A.:* J. clin. Invest. **37,** 127 (1958).
17. *Kalous V.:* Acta chim. Acad. Sci. hung. **9,** 301 (1956). – *Kalous V.* and *Valenta P.:* Coll. czechoslov. Chem. Commun. **22,** 600 (1957). – *Kalous V.* and *Polacek J.:* Coll. czechoslov. Chem. Commun. **22,** 609 und 615 (1957). – *Kalous V.:* Coll. czechoslov. Chem. Commun. **25,** 878 (1960).
18. *Schmid K.:* J. Amer. chem. Soc. **72,** 2816 (1950); **75,** 60 (1953).
19. *Weimer H. E., Mehl J. W.* and *Winzler R. J.:* J. biol. Chem. **185,** 561 (1950). – *Smith E. L., Brown D. M., Weimer H. E.* and *Winzler R. J.:* J. biol. Chem. **185,** 569 (1950). – *Winzler R. J.:* Meth. biochem. Anal. **2,** 279 (1955).
20. *Polonovski M.* et *Jayle M. F.:* C. R. Soc. Biol. (Paris) **129,** 457 (1938). – *Jayle M. F.* et *Boussier G.:* Expos. ann. Biochim. méd. **17,** 156 (1955). – *Smithies O.:* Biochem. J. **61,** 629 (1955). – *Nyman M.:* Scand. J. clin. Lab. Invest. **11,** Suppl. 39 (1959). – *Herman-Boussier G.:* Préparation et propriétés physiques et chimiques des haptoglobines humaines. Foulon, Paris 1960.
21. *Holmberg C. G.* and *Laurell C. B.:* Acta chem. scand. **2,** 550 (1948). – *Schultze H. E., Göllner I., Heide K., Schönenberger M.* und *Schwick G.:* Z. Naturforsch. **10** b 463 (1955). – *Bickel H., Neale F. C.* and *Hall G.:* Quart. J. Med. **26,** 527 (1957). – *Curzon G.* et *Vallet L.:* Nature (Lond.) **183,** 751 (1959). – *Sanders B. E., Miller O. P.* and *Richard M. N.:* Arch. Biochem. Biophys. **84,** 60 (1959). – *Steinbuch M.* et *Quentin M.:* Nature (Lond.) **183,** 323 (1959). – *Deutsch H. F.:* Arch. Biochem. Biophys. **89,** 225 (1960). – *Laurell C. B.,* in *Putnam F. W.:* The Plasma Proteins, Vol. I, S. 349. Academic Press, New York/London 1960. – *Gitlin D.* and *Janeway Ch. A.,* in *Putnam F. W.:* The Plasma Proteins, Vol. II, S. 417. Academic Press, New York/London 1960.
22. *Brown R. K., Becker W. H., Peterkofsky A.* and *Kaufman D. L.:* J. Amer. chem. Soc. **76,** 4244 (1954). – *Schultze H. E., Göllner I., Heide K., Schönenberger M.* und *Schwick G.:* Z. Naturforsch. **10** b, 463 (1955). – *Brattsten I.:* Ark. Kemi **8,** 347 (1956). – *Müller-Eberhard H. J., Kunkel H. G.* and *Franklin E. C.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **83,** 146 (1956). – *Schönenberger M., Schmidtberger R.* und *Schultze H. E.:* Z. Naturforsch. **13** b, 761 (1958).
23. *Holmberg C. G.* and *Laurell C. B.:* Acta chem. scand. **2,** 944 (1947). – *Schade A. L., Reinhart R. W.* and *Levy H.:* Arch. Biochem. **20,** 170 (1949). – *Koechlin B. A.:*

J. Amer. chem. Soc. **74**, 2649 (1952). – *Schultze H. E., Heide K.* und *Müller H.:* Behringwerk-Mitteilungen **32**, 1 (1957). – *Laurell C. B.*, in *W. Keiderling:* Eiweißstoffwechsel. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959. – *Küster P., Nitschmann H., Wyttenbach A., Studer M., Niederöst Ch.* und *Mauerhofer M.:* Vox Sang. (Basel) **5**, 403 (1960). – *Laurell C. B.*, in *F. W. Putnam:* The Plasma Proteins Vol. I, S. 349. Academic Press, New York/London 1960.

24. *Martin E., Scheidegger J. J., Grabar P.* und *Williams C. A.:* Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **10**, 183 (1954). – *Heremans J. F., Heremans M. Th.* und *Schultze H. E.:* Clin. chim. Acta **4**, 96 (1958).
25. *Müller-Eberhard H. J., Kunkel H. G.* and *Franklin E.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **93**, 146 (1956). – *Westendorp-Boerma F., Wieme R., Wunderly Ch., Fauvert R.* et *Grabar P.:* Rev. franç. Et. clin. biol. **2**, 161 (1957).
26. *Franklin E. C.:* J. Immunol. **85**, 138 (1960).
27. *Müller-Eberhard H. J., Kunkel H. G.* and *Franklin E.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **93**, 146 (1956). – *Laurell C. B., Laurell H.* and *Waldenström J.:* Amer. J. Med. **22**, 24 (1957).
28. *Sonnet J.:* III. Colloquium St. Jans Hosp., S. 45, Brügge 1955. – *Sonnet J., Louis L.* und *Heremans J.:* Acta haemat. (Basel) **14**, 193 (1955).
29. *Seegers W. H.:* Vortrag, gehalten in den Behringwerken am 24. Nov. 1960.
30. *Schwick G.* and *Schultze H. E.:* Protides of the Biological Fluids. Proc. VI. Colloquium St. Jans Hosp., S. 26, Brügge 1958.
31. *Blix G., Gottschalk A.* und *Klenk E.:* Nature (Lond.) **179**, 1088 (1957). – *Böhm P.:* Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **19**, 65, 129, 177 (1959).
32. *Weimer H. E.* and *Rice E. H.:* Fed. Proc. **16**, 438 (1957).
33. *Gottschalk A.:* Advanc. Enzymol. **20**, 135 (1958).
34. *Kuhn R.:* Bull. Soc. chim. Biol. **40**, 297 (1958).
35. *Popenoe E. A.:* Fed. Proc. **17**, 290 (1958).
36. *Comb D. G.* and *Roseman S.:* J. biol. Chem. **235**, 2529 (1960).
37. *Schmid K.:* J. biol. Chem. **234**, 529 (1959).
38. *Kalow W.* and *Staron N.:* Canad. J. Biochem. **35**, 1305 (1957). – *Giblett E. R., Hickman C. G.*, and *Smithies O.:* Nature (Lond.) **183**, 1589 (1959). – *Connell G. E.* and *Smithies O.:* Biochem. J. **72**, 115 (1959). – *Smithies O.:* Biochem. J. **71**, 585 (1959). – *Hirschfeld J.:* Nature (Lond.) **185**, 931; **186**, 126, 321 (1960).
39. *Winzler R. J.*, in *F. W. Putnam:* The Plasma Proteins, Vol. I, S. 309. Academic Press, New York 1960.
40. *Choh Hao Li:* The Chemistry of Gonadotrop. Hormones, in: Vitamins and Hormones, S. 223. Academic Press, New York 1949.
41. *Choh Hao Li:* Anterior Pituitary Hormones, in: Kirk-Othmer-Enzyklopedia VII, 481.
42. *Surgenor D. M.* and *Ellis D.:* J. Amer. chem. Soc. **76**, 6049 (1954).
43. *Gottschalk A., Witten W. K.* and *Graham E.:* Biochim. biophys. Acta **38**, 183 (1960).
44. *Kradolfer F., Schär B.* und *Meier R.:* Experientia (Basel) **8**, 145 (1952). – *Brossmer R.* und *Wather K.:* Klin. Wschr. **36**, 925 (1958).
45. *Bourillon R., Got R.* et *Marcy R.:* Bull. Soc. chim. Biol. **40**, 87 (1958).
46. *Rambach W. A., Shaw R. A., Cooper J. A. O.* and *Alt H. L.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **99**, 482 (1958).
47. *Francis T.:* J. exp. Med. **85**, 1 (1947). – *Tyrell D. A. J.:* J. Immunol. **72**, 494 (1954). – *Choppin P. W.* and *Tamm J.:* J. exp. Med. **112**, 921 (1960).
48. *Hirst G. K.:* J. exp. Med. **89**, 233 (1949).
49. *Schumacher G.:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **62**, 347 (1956).
50. *Scheidegger J. J.:* Schweiz. med. Wschr. **86**, 224 (1956).
51. *Hitzig W. H.:* Das Bluteiweißbild im Säuglingsalter. Habilitationsschrift, Zürich 1960.
52. *Schultze H. E.* und *Schwick G.:* Behringwerk-Mitteilungen **35**, 57 (1958).

Prof. Dr. H. E. Schultze, Behringwerke AG., Marburg/Lahn.