Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 17 (1961)

Artikel: Les macroglobulines du plasma humain

Autor: Isliker, H.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307478

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 10.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

C. D.: 612.124:612.398.132:547.952.4:612.118

Institut de Chimie Médicale de l'Université de Berne
et Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne

Les macroglobulines du plasma humain

Par H. Isliker

Les premières données sur la présence de macroglobulines sériques, ayant un poids moléculaire de près d'un million, proviennent de *Heidelberger* et *Pedersen* [1]. Il s'agissait d'anticorps antipneumocoques chez le cheval, le porc et le bœuf, et – pendant longtemps – la production des macroglobulines fut considérée comme étant propre à ces animaux.

En employant le fractionnement à l'éthanol, *Oncley* [2] démontra, chez l'homme, des quantités variables de γ-globulines sous forme de composés de 18 S. Longtemps, ces produits furent pris pour des artéfacts, puisqu'ils ne pouvaient pas être démontrés lorsqu'on employait des méthodes de préparation moins drastiques. Ce ne sont que les méthodes récentes – l'immuno-électrophorèse et d'autres – qui ont révélé, chez toutes les espèces, la présence certaine de macroglobulines. Il ne sera pas question ici des macroglobulines Waldenström pathologiques – ce sera le sujet de l'exposé du Dr *Hässig* [3] – mais seulement des macroglobulines normales, qui se trouvent dans chaque sérum à un taux de 2 à 5% des protéines totales.

Les méthodes de purification

La plupart des macroglobulines sont des euglobulines et – de ce fait – pourront être précipitées par dialyse contre de l'eau distillée. Pour les obtenir à l'état pur, des procédés plus compliqués s'imposent: le fractionnement à l'alcool, par chromatographie sur des dérivés de cellulose (DEAE), ou par ultracentrifugation [4]. Nous employons 7 centrifugations successives à 100 000 g, chacune suivie d'un lavage au tampon phosphate, afin de libérer les résidus de toute impureté à poids moléculaire au-dessous d'un million. On peut procéder en une opération, en préparant dans un tube de centrifugation un gradient de saccharose allant de 10 à 40% (fig. 1). Le sérum est placé sur la solution de saccharose et centrifugé pendant 12 heures à 100 000 g [5]. La préparation des

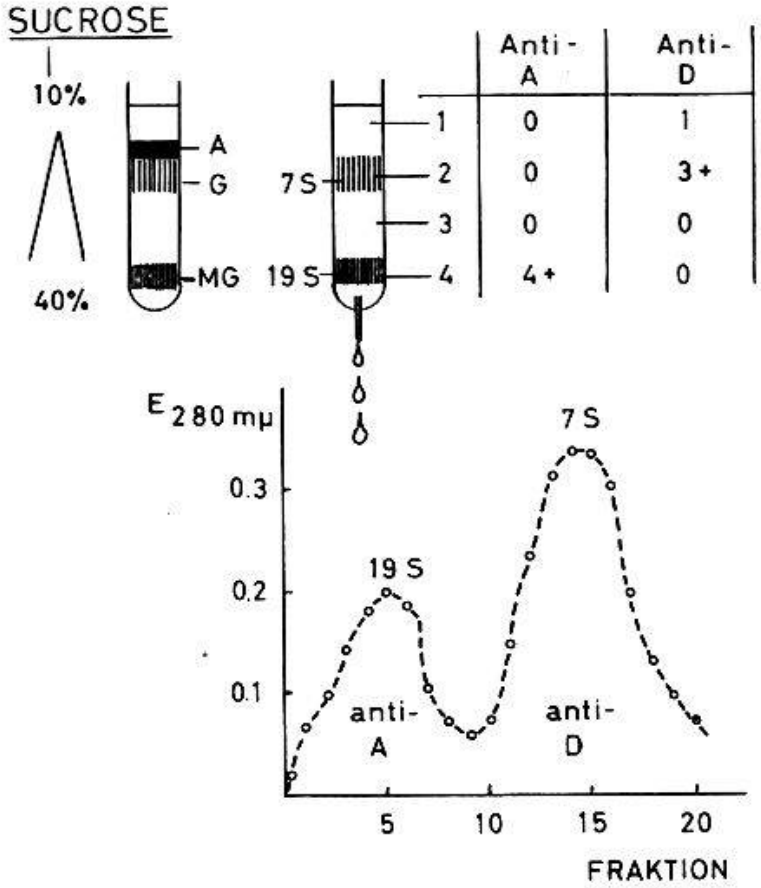

Fig. 1. Centrifugation de sérum dans un gradient de saccharose (sucrose) allant de 10 à 40% (voir texte). A: albumine, G: globuline, MG: macroglobuline. Ordonnée: densité optique des fractions à 280 mμ. Abcisse: numéro du tube dans le collecteur de fractions. Dans cette expérience, les anti-A isoagglutinines sont localisées dans la fraction lourde (19 S), les anticorps anti-D dans la fraction 7 S. Selon *Kunkel* [29].

fractions s'effectue en coupant le tube de plastic congelé en différentes zones, ou en perçant un petit trou à la base du tube; les gouttes sont alors récoltées dans un collecteur de fractions et celles-ci sont analysées, comme dans une opération chromatographique. Le premier pic dans la figure 1 représente la fraction lourde 19 S, exempte de toute fraction à constante de sédimentation moins élevée.

La fraction lourde de 19 S est elle-même composée de deux macroglobulines portant des charges différentes. Elles sont séparées par électrophorèse sur chlorure de polyvinyl [6]. Après concentration par ultrafiltration, on obtient deux fractions, qui se révèlent pures à l'immunoélectrophorèse: une α_2- et une β_2-macroglobulines (α_{2M}- et β_{2M}-globulines).

Les propriétés physico-chimiques

L'α_2-macroglobuline, isolée par *Schultze* [7] et *Kunkel* [6], ressemble, à beaucoup de points de vue, à la β_2-macroglobuline: chacune a une constante de sédimentation de 19 S et contient entre 4 et 6% de glu-

cides. Cependant, l'α_2-macroglobuline contient moins de fucose et considérablement plus d'acide neuraminique que la β_2-macroglobuline [6]. Malgré leurs nombreuses similitudes physico-chimiques, les deux macroglobulines ne possèdent pas de déterminant antigénique commun.

Parmi les propriétés chimiques des macroglobulines, une des plus intéressantes est leur dissociation en présence de substances contenant des groupes thiols. En effet, *Deutsch* [8] démontra que les macroglobulines Waldenström sont scindées, en présence de mercaptoéthanol 0,1 M, en unités d'une seule constante de sédimentation de 6 S. Lorsque ces produits de scission sont dialysés pendant quelques heures contre un tampon quelconque, il se forme spontanément des produits de réaggrégation. Lorsque, dans une autre expérience, on bloque les fragments de 6 S avec de l'iodoacétate, la réaggrégation n'aura pas lieu. Cela indique que dans les macroglobulines, des unités de 6 S sont reliées par des ponts disulfures, qui sont réduits sous l'effet de thiols pour former des groupes sulfhydryles, selon la formule suivante:

$$\underset{\substack{\text{macroglobuline}\\ (19\ S)}}{[(P)-S-S-(P)]\,n} + 2n\ R-SH \rightleftarrows \underset{\substack{\text{monomère}\\ (6\ S)}}{2n\ HS-(P)-SH} + n\ R-S-S-R$$

R—SH = cystéamine

R—S—S—R = cystamine
(P) = unité monomère 6 S

Nous avons étudié l'action de thiols tels que la cystéamine sur les macroglobulines normales. La figure 2a montre que la dissociation n'est qu'incomplète, lorsqu'on part de la totalité des macroglobulines. Si l'on part des β_{2M}-globulines purifiées, la dissociation est complète, tandis que les α_{2M}-globulines ne sont que partiellement scindées. Cette observation suggère un principe différent pour la structure des α_{2M}- et des β_{2M}-globulines. Comme *Schultze* l'a montré, les unités des α_{2M}-globulines sont aussi reliées par des ponts d'hydrogène, qui seront scindés par l'urée [9].

La figure 2b montre un phénomène intéressant: Une scission partielle des macroglobulines peut aussi être réalisée par le produit d'oxydation de la cystéamine: la cystamine. Les composés 18 S disparaissent, ceux de 13 S subsistent. Lorsqu'on ajoute à la cystamine (0,1 M) une trace de thiol (qui, en elle-même, n'effectuerait aucune scission), les macroglobulines 13 S seront aussi scindées. Si, dans une autre expérience, les groupes sulfhydryles des macroglobulines sont bloqués par l'iodoacétamide, la cystamine n'aura aucun effet. En revanche, l'adjonction d'une trace de thiol (0,01 M) fait disparaître toute macroglobuline [10]. Le mécanisme de ces réactions a été étudié dans notre laboratoire par

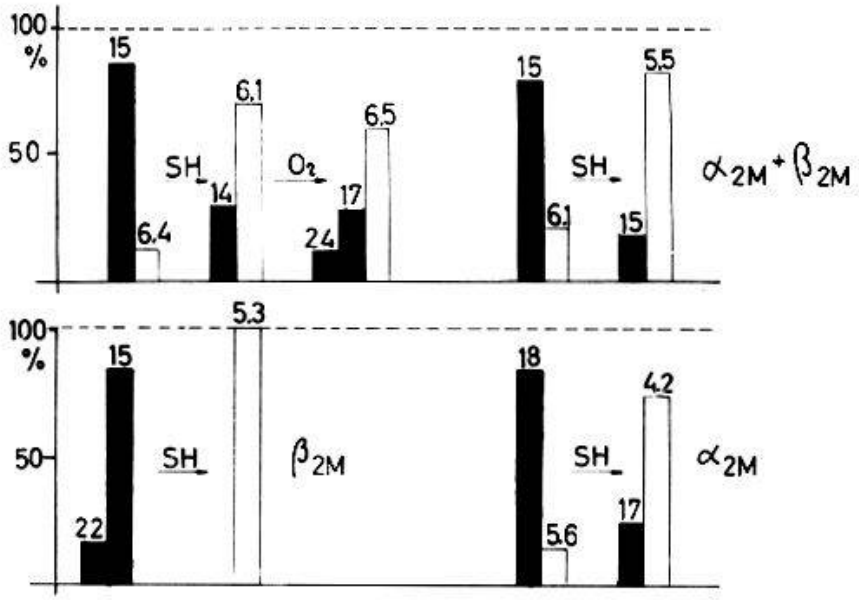

Fig. 2a. Equilibres de dissociation et d'association entre macroglobulines (15–22 S: colonnes en noir) et globulines monomères (4–7 S: colonnes en blanc). Les chiffres sur les colonnes indiquent la constante de sédimentation non corrigée en unités Svedberg. L'ordonnée représente le pourcentage en globulines avant et après le traitement à la cystéamine 0,1 M (SH). L'oxydation est réalisée par dialyse des globulines monomères contre du tampon véronal (O_2).

Wilbrandt [10]: il s'est avéré que les disulfures provoquent un réarrangement intra-intermoléculaire selon l'équation suivante:

$$\underset{\substack{\text{macroglobuline}\\(19\ S)}}{[(P)-S-S-(P)]n} + \underset{\text{(cystamine)}}{n\ R-S-S-R} \rightarrow \underset{\substack{\text{globuline}\\(6\ S)}}{2n\ [RS-(P)-SR]}$$

Cette réaction ne sera amorcée qu'en présence de thiols. Elle est de première importance, puisque déjà des traces de groupes sulfhydryles entraîneront une réaction en chaîne aboutissant à la dissociation de la macroglobuline. Nombre de processus, tels que la mitose, vont de pair avec une libération de groupes sulfhydryles. Il est probable qu'une dissociation de macroglobulines puisse être déclenchée in vivo par un mécanisme semblable. Lors de la réaction antigène-anticorps, une libération de groupes SH a aussi été démontrée [12]. Nous avons pu mettre en évidence que la fixation du complément sur les complexes antigène-anticorps s'effectuait par l'intermédiaire des groupements libérés [13].

En traitant les macroglobulines avec des thiols, nous avons fréquemment observé des fragments à constante de sédimentation de 4 à 5 S. Nous nous sommes alors demandé dans quelle mesure des ponts disulfures contribuent à la structure des γ-globulines humaines 7 S. L'adjonction à ces dernières de cystéamine (0,1 M) n'entraîne aucune modification du poids moléculaire. Un traitement à l'urée (6 M) seule, n'a pas

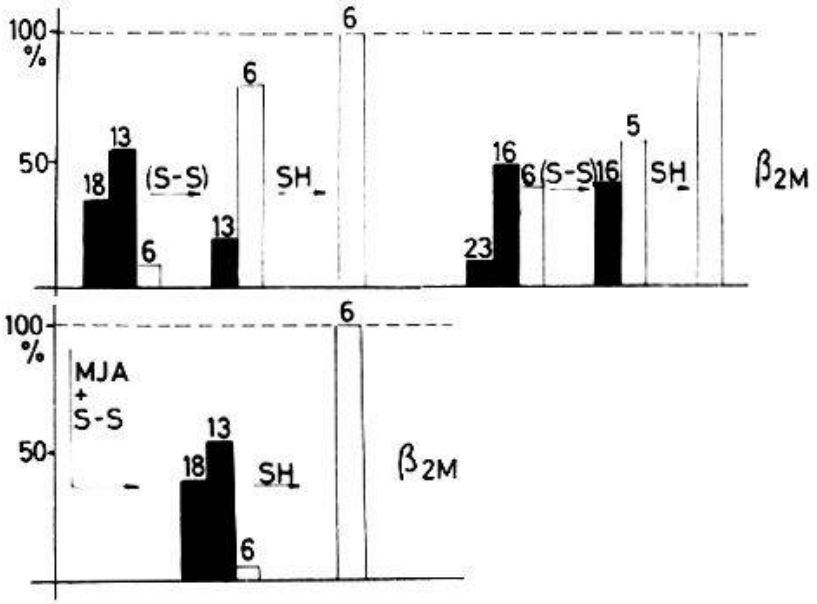

Fig. 2 b. Voir figure 2 a et texte. La scission des macroglobulines est réalisée en présence de cystamine 0,1 M (S—S) et de cystéamine 0,01 M (SH). Dans une seconde expérience, la macroglobuline a été préalablement traitée par l'iodoacétate 0,02 M (MJA).

d'effet, tandis qu'en ajoutant les deux réactifs simultanément, on fait apparaître des produits de scission de 2,3 S [13]. De même, nous avons pu remplacer l'action de l'urée par une digestion rapide de quelques heures à la trypsine (0,1 %), qui ne produit qu'un abaissement de la constante de sédimentation de 7 à 6 S. L'adjonction subséquente de cystéamine (0,1 M) aboutit à la formation de fragments de 3 S. Ces derniers ne sont stables qu'en présence de 0,02 M de iodoacétamide.

Nous en concluons que, dans le cas de γ-globulines, les liaisons disulfures se trouvent cachées à l'intérieur de la molécule native et que c'est le dénaturant ou l'enzyme qui les rend accessibles à l'action dépolymérisante de la cystéamine. Les fragments de scission, isolés par chromatographie sur cellulose (DEAE), ont des caractéristiques semblables à celles des fractions isolées par *Porter* [14], après l'action de la papaïne. Nos fragments diffèrent cependant en ce qu'ils se repolymérisent, à moins qu'ils ne soient traités avec de l'iodoacétamide.

En revanche, dans le cas des β_2-macroglobulines, les liaisons disulfures se trouvent facilement accessibles à la cystéamine et pourront être scindées sans l'intervention d'un dénaturant ou d'un enzyme. Une position intermédiaire est occupée par les α_2-macroglobulines et les haptoglobines du type 2-2 (une macroglobuline aussi) que nous n'avons pu dissocier que partiellement en présence de cystéamine [15]. L'adjonction d'urée rendra la dissociation plus complète [16].

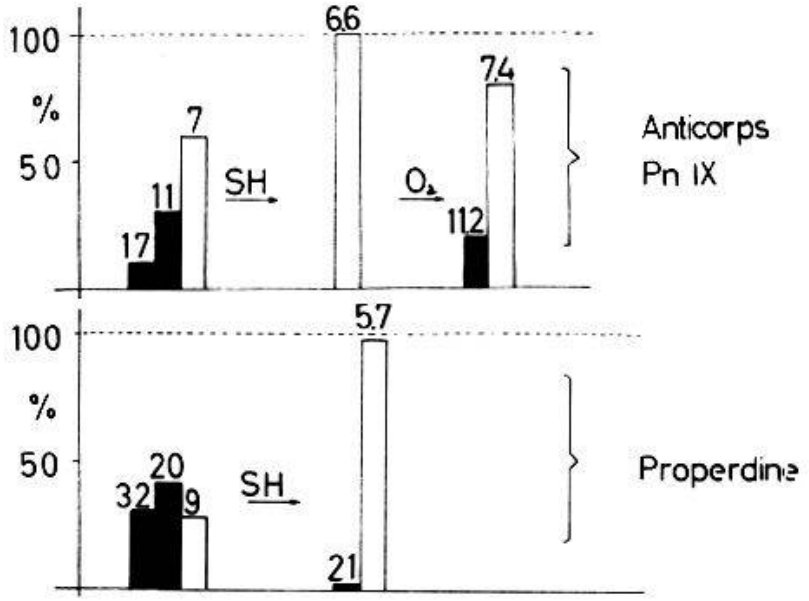

Fig. 2 c. Voir figure 2a et texte. Dissociation d'anticorps antipneumocoques du type IX et de la properdine par de la cystéamine 0,1 M (SH) [13, 19].

Les propriétés biologiques

Les fonctions des α_2-macroglobulines sont encore peu connues. Leur taux plasmatique se trouve élevé en cas de néphrose, et toujours, lorsqu'il y a des processus de régénération intensifiés [17].

Par contre, les fonctions des β_2-macroglobulines sont mieux connues. Elles contiennent des anticorps antipolyosides tels que des isoagglutinines, des agglutinines froides, hétérophiles, certains auto-anticorps antithyroïdiens et de nombreux autres anticorps dirigés contre des éléments cellulaires.

Ce qui nous intéresse en tant que biologistes est l'effet que subit l'activité des macroglobulines au cours de leur scission et de leur réaggrégation. Nous avons mesuré l'activité des isoagglutinines [18], de la properdine [13] et des anticorps antipneumocoques types 9 et 22 [19], qui tous, sont scindés par la cystéamine pour former des composés de 6 S. (fig. 2c). Parallèlement, l'activité biologique disparaît (de 9,5 à 0 unités dans le cas de la properdine). Lorsqu'on dialyse les monomères contre du tampon de véronal, en présence d'oxygène, les macroglobulines se reforment, mais une fraction seulement de l'activité originale réapparaît (dans le cas de la properdine 3–4 unités). Cela n'est pas surprenant, puisqu'il est peu probable que les ponts disulfures scindés se reforment exactement au même endroit que dans la substance originale.

Comme l'indiquent les figures 2 a, b, c, les constantes de sédimentation des produits de réaggrégation diffèrent en général de celles des macroglobulines originales. Il en est de même pour les anticorps anti-

pneumocoques du type 9 et 22, dont les produits de dissociation ne sont que partiellement précipités par les antigènes correspondants [19].

Applications cliniques

La mise en évidence de macroglobulines Waldenström est pratiquée, à l'aide d'une ultracentrifuge, rarement disponible dans les laboratoires cliniques. Pour cette raison, nous avons mis au point une méthode viscosimétrique, qui permet de déceler les macroglobulines pathologiques avec sûreté.

Il s'est avéré que la scission de macroglobulines, en présence de thiol allait de pair avec une réduction importante de leur viscosité [4]. En effet, la forte variation de la constante de sédimentation en fonction de la concentration protidique, parle en faveur d'une molécule très asymétrique. Les produits de scission seront beaucoup plus symétriques et seront ainsi responsables de la chute de la viscosité.

Pour analyser la teneur en macroglobulines, il suffira de mesurer la viscosité du sérum bien centrifugé dans un viscosimètre selon Oswald (0,45 ml de sérum) à 20° C. Après adjonction de 1% de cystéamine (0,05 ml d'une solution de 10%) dans le viscosimètre même, on constatera un abaissement de la viscosité qui sera à peu près proportionnel à la teneur en macroglobulines (fig. 3). Lorsque la diminution de la viscosité ne dépasse pas 10%, il est possible d'exclure la présence de macroglobulines pathologiques en quantités au-dessus de 5% des protéines totales. Si l'on veut connaître les quantités exactes de macroglobulines, il sera toujours possible de procéder à l'ultracentrifugation.

Une augmentation des macroglobulines peut aussi être démontrée par précipitation, avec un immunosérum antimacroglobuline ou à l'aide de l'immunoélectrophorèse [3]. Pour reconnaître la ligne β_{2M}, il sera recommandable d'effectuer une analyse parallèle en gélose contenant 1% de cystamine. Lorsqu'on ajoute au sérum une trace de cystéamine pour catalyser la dissociation [10], la ligne en question sera fortement déplacée vers la cathode [11].

Il importe toutefois de préciser qu'on a trouvé des cas où une augmentation du taux des macroglobulines au dela de 10% n'avait rien à faire avec un Morbus Waldenström. Je ne citerai que quelques affections du foie [20], où les macroglobulines ne sont pas dissociées par les thiols, mais par l'urée.

Dans le cas de l'arthrite rhumatismale, des γ-globulines sont altérées et acquièrent des propriétés auto-antigéniques. Elles produisent des auto-anticorps 19 S qui circulent, soit librement dans le sang, soit sous forme d'un complexe avec les γ-globulines (24 S). Ce facteur, dit «rhumatoïde», peut être décelé par de nombreuses techniques. Il est dissociable par de l'urée pour former des composés 6 S et 19 S. Ces derniers enfin peuvent être dissociés par les thiols [21].

La haute viscosité du sang chez les malades atteints de macroglobulinémie peut avoir des conséquences fâcheuses pour la circulation. C'est

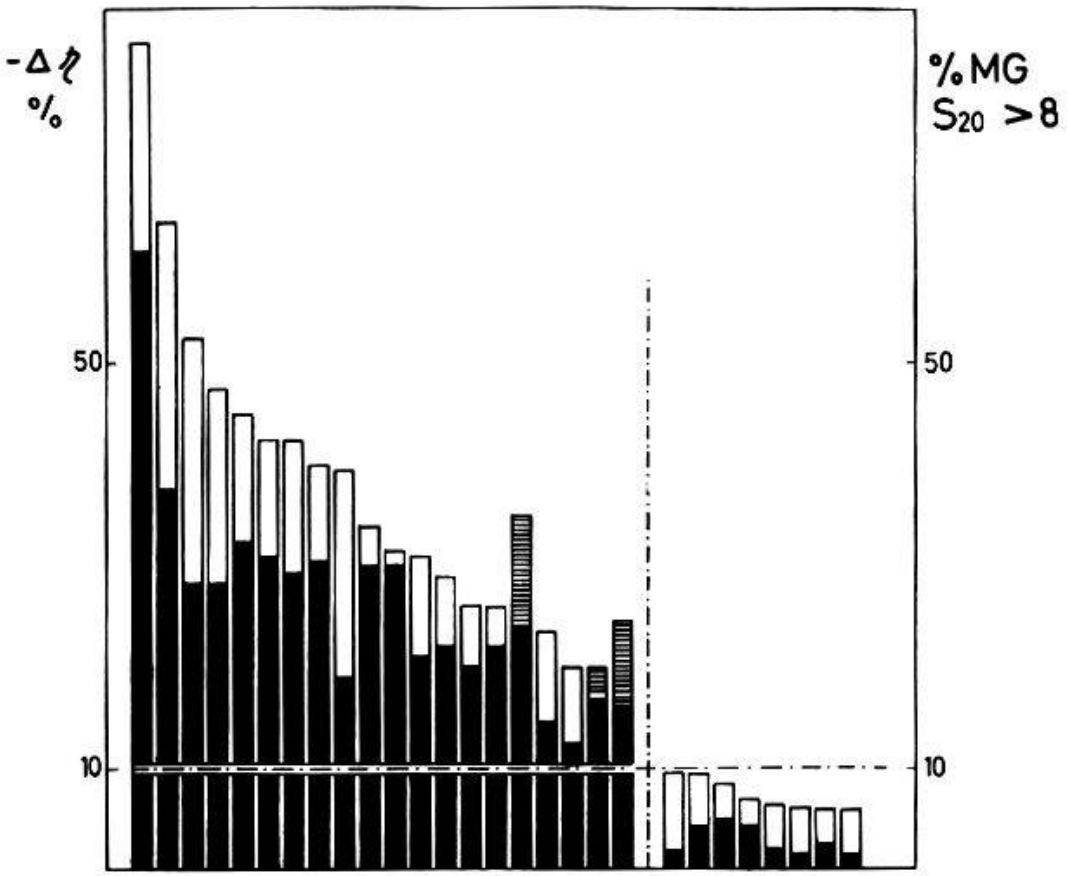

Fig. 3. Taux de différents sérums en macroglobulines (% MG, $S_{20} > 8$: colonnes en noir). Ces valeurs sont opposées à la diminution de la viscosité après l'adjonction de 1% de cystéamine ($-\Delta\eta$ en % de la viscosité du sérum natif: partie noire et blanche de la colonne toute entière). A gauche, sérums pathologiques ($-\Delta\eta > 10\%$); à droite sérums normaux ($-\Delta\eta < 10\%$).

pourquoi, en collaboration avec *Kappeler* [22], nous avons administré de la cystéamine (2 ml d'une solution à 10% de Bécaptan «Labaz» par voie intraveineuse), ainsi que de la cystamine (2 pillules de Bécaptan par voie orale) à une personne souffrant de macroglobulinémie Waldenström. Des prises de sang – après 1 heure et 24 heures – n'ont pas révélé de changement à l'ultracentrifuge. Cependant, l'administration de cystéamine fut suivie d'un abaissement passager de la viscosité. La cystéamine agirait donc temporairement, en induisant la formation de macroglobulines moins asymétriques qu'au début, conformément aux études de *Wilbrandt* [10].

L'administration de thiols a des effets plus spectaculaires dans des cas de cryoglobulinémie: *Ritzmann* [23] prescrit 1 g de pénicillamine par voie orale, pendant 20 jours, à un malade souffrant de troubles circulatoires: dans un cas, la viscosité fut réduite pendant plusieurs semaines après le traitement au thiol. Une infusion i.v. de 10 millions d'unités de pénicilline produisit le même résultat. Il est connu que le soufre de la pénicilline peut être présent sous forme d'un groupe sulfhydryle [24].

Nos expériences sur l'inactivation de la properdine par les thiols ont suscité l'intérêt de plusieurs hématologues américains, qui ont employé ces substances dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Il avait été démontré que la properdine était nécessaire à la lyse de ces érythrocytes pathologiques [25]. En injectant des thiols, la properdine peut être inactivée: l'hémolyse et l'hémoglobinurie cessent.

De nombreux auteurs ont considéré la properdine comme un «anticorps non spécifique», dirigé contre une configuration qui est commune à de nombreux antigènes cellulaires [26, 27]. Il serait aussi concevable que la properdine soit une substance hétérogène, composée de différents anticorps liés les uns aux autres par des ponts disulfures. L'une et l'autre de ces hypothèses tiennent compte du fait que la properdine réagit avec un grand nombre d'éléments cellulaires *gram-négatifs*.

En se ralliant à l'une de ces conceptions, on peut considérer les β-globulines du type 19 S comme substances de défense produites par des antigènes *cellulaires*, tels que des bactéries, des érythrocytes, des leucocytes. Le fait que l'injection de polysaccharides (éléments non cellulaires purifiés de pneumocoques par exemple) puisse donner naissance à des anticorps 19 S, s'expliquerait par l'adsorption bien connue des polysaccharides sur des éléments figurés du sang in vivo [28]. Il existe cependant certaines β_{2M}-globulines, qui réagissent avec des antigènes protidiques non figurés: le facteur rhumatoïde, les anticorps antithyroïdiens, les agglutinines froides, le facteur LE et des anticorps hétérophiles que l'on trouve chez des malades atteints de mononucléose infectieuse [29]. Dans ces cas particuliers, «l'antigène protidique» a été modifié ou dénaturé par des processus pathologiques, acquérant ainsi des propriétés d'auto-antigènes. Selon nos connaissances actuelles, les β_{2M}-globulines contiendraient donc surtout des anticorps dirigés contre des éléments cellulaires ou contre des antigènes en quelque sorte modifiés.

Il existe de nombreux indices, qui font supposer que les anticorps 19 S sont synthétisés par des cellules spéciales qui diffèrent de celles produisant les anticorps 7 S [29]. D'autre part, il est connu qu'un anticorps dirigé contre un seul et unique antigène, peut appartenir aussi bien à la classe des 7 S qu'à celle des 19 S-globulines (par exemple les isoagglutinines et les anticorps antipneumocoques chez le cheval). Ces différences ont été mises sur le compte du mode de voie d'administration de l'antigène et du mode de l'immunisation [30]; elles pourraient être expliquées par la réponse de différentes cellules mises en contact avec le même déterminant antigénique.

Ces conclusions sont en accord avec certaines observations sur le

«turnover» des anticorps. *Taliaferro* [31] a montré que des hémolysines, formées chez le lapin, avaient une demi-durée de vie inversément proportionnelle à leur poids moléculaire: les anticorps 19 S avaient une demi-durée de vie de 3 jours, alors que celle des anticorps 7 S était de 7 à 8 jours. De même, nous avons pu démontrer que la properdine – d'un poids moléculaire de près d'un million – était métabolisée 2 à 3 fois plus rapidement (demi-durée de vie de 2 à 3 jours chez le lapin) que les γ-globulines normales [32]. La vitesse de dégradation étant toujours adaptée à la biosynthèse, il faut en conclure que cette dernière diffère aussi pour les anticorps 7 S et 19 S.

Les propriétés physico-chimiques spéciales des macroglobulines sont responsables de la répartition et du comportement biologique de ces anticorps. Chez l'homme, par exemple, les β_{2M}-globulines ne traversent pas la barrière placentaire. Ainsi, les isoagglutinines du type 19 S ne provoquent pas de maladies hémolytiques chez le nouveau-né. Seuls, les enfants de mères ayant des isoagglutinines 7 S, sont sujets à l'érythroblastose fœtale en cas d'incompatibilité du type sanguin [33]. Alors que les β_{2M}-globulines sont absentes chez le nouveau-né – ou présentes seulement en traces minimes – [34], les α_{2M}-globulines peuvent être démontrées déjà chez le fœtus en quantités appréciables.

Il est bien établi que les γ-globulines normales peuvent se fixer dans les tissus et produire ainsi des réactions d'anaphylaxie cutanée spassives avec les antigènes correspondants. Tout récemment, *Kunkel* et collab. [35] ont pu démontrer que les β_{2M}-globulines ne se fixent pas dans les tissus et ne produisent pas ces réactions. De même, les macroglobulines β_{2M} ne fixent pas de complément en réagissant avec les antigènes correspondants [29]. En revanche, les anticorps antiérythrocytaires du type 19 S sont doués d'un pouvoir hémolysant [36] et agglutinant [29] plus prononcé que les anticorps conventionnels du type 7 S.

Ces différences fondamentales montrent – qu'en parlant d'anticorps – il devient indispensable de spécifier à quelle catégorie ils appartiennent.

Résumé

Le plasma humain normal contient deux protéines à poids moléculaire de près d'un million (19 S): une α_2- et une β_2-macroglobuline qui – bien que semblables dans leurs propriétés physico-chimiques (constante de sédimentation et teneur en glucide) – ne le sont pas en ce qui concerne leur spécificité immunologique et leur activité biologique. Tandis que les fonctions des α_2-macroglobulines ne sont que peu connues, on sait que les β_2-macroglobulines contiennent de nombreux anticorps.

Les travaux de *Deutsch*, selon lesquels, les macroglobulines peuvent être scindées à l'aide de thiols pour former des composés 6 S, méritent un intérêt particulier. Ces composés se reconstituent après oxydation, en formant des macroglobulines semblables aux molécules-mères, sans être toutefois identiques à celles-ci. Ces données sont compatibles avec une scission réversible de liaisons disulfures.

L'activité biologique des produits dissociés (isoagglutinines, properdine) est fortement réduite. Toutefois, elle réapparaît, si l'association est réalisée dans des conditions optimales.

Parmi les applications de ces données en clinique, nous signalons la dissociation de macroglobulines in vivo. En outre, une méthode simple a été mise au point pour révéler la présence de macroglobulines pathologiques sans ultracentrifuge.

Le comportement biologique des anticorps 19 S diffère, à beaucoup de points de vue, de celui des anticorps 7 S: dans leur formation, leur dégradation et leur passage à travers les membranes. En outre, les macroglobulines n'ont pas d'affinité pour les tissus et, de ce fait, ne provoqueront pas de réactions d'anaphylaxie cutanées passives. Bien que les β_2-macroglobulines ne fixent pas le complément, les anticorps antiérythrocytaires 19 S ont un pouvoir hémolysant et agglutinant supérieur aux anticorps du type 7 S.

Zusammenfassung

Das normale menschliche Plasma enthält zwei Proteine mit einem Molekulargewicht von ungefähr einer Million (19 S): ein α_2- und ein β_2-Makroglobulin, die wohl in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften (Sedimentationskonstante, Kohlenhydratgehalt) einander ähnlich sind, nicht aber darin, was ihre immunologische Spezifität und ihre biologische Aktivität betrifft. Während die Funktionen der α_2-Makroglobuline nur wenig bekannt sind, weiß man, daß die β_2-Makroglobuline Antikörper enthalten.

Besonderes Interesse verdienen die Arbeiten von *Deutsch*, wonach Makroglobuline mit Hilfe von Thiolen in Untereinheiten mit einer Sedimentationskonstante von 6 S zerlegt werden können, die nach Oxydation wieder zu Makroglobulinen assoziieren. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der neugeformten Makroglobuline stimmen mit denjenigen der Muttermoleküle nicht völlig überein. Die biologische Aktivität der dissoziierten Produkte (Isoagglutinine, Properdin) ist stark herabgesetzt. Sie tritt teilweise wieder in Erscheinung, wenn die Oxydation unter optimalen Bedingungen durchgeführt wird.

Unter den klinischen Anwendungen dieser Gegebenheiten weisen wir auf die Möglichkeit einer Dissoziation der Makroglobuline in vivo hin. Außerdem wurde eine einfache Methode entwickelt, um die Gegenwart pathologischer Makroglobuline ohne Ultrazentrifugierung nachzuweisen. Das biologische Verhalten der 19 S-Antikörper unterscheidet sich in vielen Gesichtspunkten von dem der 7 S-Antikörper in ihrer Biosynthese, ihrem Abbau und ihrem Verhalten beim Durchtritt durch Membranen. Außerdem werden die Makroglobuline im Gewebe nicht fixiert und rufen daher keine passiven anaphylaktischen Hautreaktionen hervor. Obwohl die β_2-Makroglobuline das Komplement nicht binden, haben Anti-erythrocytenantikörper des 19 S-Typs ein Hämolyse- und Agglutinationsvermögen, das dem der Antikörper vom 7 S-Typ überlegen ist.

Riassunto

Il plasma umano normale contiene due proteine di peso molecolare vicino al millione (19 S): una α_2-macroglobulina ed una β_2-macroglobulina le quali, per quanto simili nelle loro proprietà fisico-chimiche (costante di sedimentazione e tasso di glucidi), non lo sono tuttavia per quanto concerne la loro specificità immunologica e la loro attività biologica. Mentre le funzioni delle α_2-macroglobuline sono poco note, si sa invece che le β_2-macroglobuline contengono numerosi anticorpi.

Interesse particolare meritano i lavori di *Deutsch*, secondo qui le macroglobuline possono essere scisse mediante thioli per formare dei composti 6 S. Questi composti si ricostituiscono dopo ossidazione formando delle macroglobuline simili alle molecole-madri, senza essere tuttavia identiche a queste. Questi dati sono compatibili con una scissione reversibile di legami disulfurici.

L'attività biologica dei prodotti dissociati (isoagglutinine, properdina) è fortemente ridotta. Essa riappare tuttavia quando l'associazione venga realizzata in condizioni ottimali.

Segnaliamo, fra le applicazioni cliniche di questi dati, la dissociazione delle macroglobuline in vivo. E stato inoltre messo a punto un metodo semplice per rivelare la presenza di macroglobuline patologiche senza ricorrere all'ultracentrifugazione.

Il comportamento biologico degli anticorpi 19 S differisce per molti aspetti da quello degli anticorpi 7 S: così quanto alla loro formazione, la loro degradazione ed il loro passaggio attraverso le membrane. Inoltre le macroglobuline non hanno affinità per i tessuti e perciò non provocheranno reazioni di anafilassi cutanea passive. Per quanto le β_2-macroglobuline non fissino il complemento, gli anticorpi anti-eritrocitari 19 S

hanno un potere emolizzante ed agglutinante superiore agli anticorpi del tipo 7 S.

Summary

Normal human plasma contains two macroglobulins with molecular weights of near to a million (19 S): they have been designed as α_{2M}- and β_{2M}-globulins, which, although similar in their physicochemical properties (such as sedimentation constant and content in carbohydrate) are not similar as regards their immunological specificity and their biological activity. While the functions of the α_2-macroglobulins have not been studied extensively, the β_2-macroglobulins are known to contain numerous antibodies.

Of particular interest are the experiments of *Deutsch*, which show that the macroglobulins can be split with thiols to form fragments with a sedimentation constant of 6 S. Upon removal of the thiol the fragments reaggregate to form macromolecules which are similar to but not identical with the parent macroglobulins. These facts are compatible with a partially reversible scission of intramolecular disulphide linkages.

The biological activity of the dissociated fragments (e.g. in the case of isoagglutinins and properdine) is strongly reduced. However, it reappears if reaggregation is realized under optimal conditions.

Amongst the clinical applications, cases are discussed where macroglobulins may be dissociated in vivo. Furthermore, a simple method has been designed to demonstrate the presence of pathological macroglobulins without resort to an ultracentrifuge.

The biological behaviour of 19 S-antibodies differs in many ways from that of 7 S-antibodies: in their biosynthesis, their turnover and their passage through membranes. Furthermore, the macroglobulins have no affinity to tissues and, therefore, do not induce passive cutaneous anaphylactic reactions. Although the β_2-macroglobulins do not fix complement, the 19 S-anti-erythrocyte antibodies have a haemolytic and agglutination activity which is superior to that of the 7 S-type antibodies.

1. *Heidelberger M.* and *Pedersen K. O.:* J. exp. Med. **65,** 393 (1937). – 2. *Oncley J. L.: Scatchard G.* and *Brown A.:* J. Phys. Chem. **51,** 184 (1947). – 3. *Hässig A.:* Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **17,** 162 (1961). – 4. *Isliker H.:* Helv. med. Acta **25,** 41 (1958). – 5. *Edelmann G. M., Kunkel H. G.* and *Franklin E. C.:* J. exp. Med. **108,** 236 (1958). – 6. *Müller-Eberhard H. J., Kunkel H. G.* and *Franklin E. C.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **93,** 146 (1956). – 7. *Schultze H. E., Göllner I., Heide K., Schönenberger M.* und *Schwick, G.:* Z. Naturforsch. **10** b, 463 (1955). – 8. *Deutsch H. F.* and *Morton J. I.:* Science **125,** 600 (1957). – 9. *Schönenberger M., Schmidtberger R.* und *Schultze H. E.:* Z. Naturforsch. **13** b, 761 (1958). – 10. *Wilbrandt R.* et *Isliker H.:* Travail en préparation. – 11. *Hitzig*

W. et *Isliker H.:* 7e Colloque de l'Hôpital de St-Jean, Bruges 1959, p. 368. Elsevier Publishing Co., Amsterdam. – 12. *Robert B.* et *Grabar P.:* Ann. Inst. Pasteur **92,** 56 (1957). – 13. *Isliker H.:* non-publié. – 14. *Porter R. R.:* Biochem. J. **73,** 119 (1959). – 15. *Kluthe R.* und *Isliker H.:* Helv. physiol. pharmacol. Acta **18,** 1 (1960). – 16. *Smithies O.* and *Connell G. E.:* Ciba Foundation Symposium on Biochemistry of Human Genetics, 1959, p. 178. – 17. *Schultze H. E.* und *Schwick G.:* Clin. chim. Acta **4,** 15 (1959). – 18. *Fudenberg H. H.* and *Kunkel H. G.:* J. exp. Med. **106,** 689 (1957); *Jacot H.* et *Isliker H.:* Travail en préparation. – 19. *Heidelberger M.* et *Isliker H.:* Travail en préparation. – 20. *Imhof J. W.* et *Baars H.:* 6e Colloque de l'Hôpital St-Jean, Bruges 1958, p. 136. Elsevier Publishing Co., Amsterdam. – 21. *Kunkel H. G.*, *Franklin E. C.* and *Müller-Eberhard H. J.:* J. clin. Invest. **38,** 424 (1959). – 22. *Kappeler R.* et *Isliker H.:* non publié (1959). – 23. *Ritzmann S. E.*, *Coleman S. L.* and *Levin W. C.:* J. clin. Invest. **39,** 1320 (1960). – 24. *De Weck A.* et *Eisen H. N.:* Travail en préparation. – 25. *Hinz C. F.* and *Pillemer L.:* J. clin. Invest. **34,** 912 (1955). – 26. *Isliker H.:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **62,** 197 (1956). – 27. *Nelson R. A.:* Acta haemat. (Basel) **20,** 275 (1958). – 28. *Boyden S. V.:* J. exp. Med. **93,** 107 (1951). – 29. *Kunkel H. G.:* The Plasma Proteins, édité par *F. W. Putnam.* Academic Press, New York 1960, p. 279. – 30. *Isliker H.:* Advanc. Protein Chem. **12,** 387 (1957). – 31. *Taliaferro W. H.* and *Talmage D. W.:* J. infect. Dis. **99/100,** 21 (1956/57). – 32. *Keller H.*, *Aebi H.* und *Isliker H.:* Z. Immun.-Forsch. **118,** 415 (1959). – 33. *Fudenberg H. H.* and *Kunkel H. G.:* Trans. Internat. Congr. Blood Transfusion, VIIe Congr., Rome 1958. – 34. *Hitzig W.:* Das Bluteiweißbild im Säuglingsalter. Thèse d'habilitation, Zurich 1960. – 35. *Ovary Z.*, *Fudenberg H. H.* and *Kunkel H. G.:* J. exp. Med. **112,** 953 (1960). – 36. *Talmage D. W.:* J. cell. comp. Physiol. **50,** Suppl. 1, 229 (1957).

Prof. Dr. H. Isliker, Medizinisch-chemisches Institut der Universität, Bühlstr. 28, Bern.