

## Biochemie des prostata-spezifischen Antigens

# 3

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Glykoprotein, das ursprünglich im Seminalplasma nachgewiesen wurde. Die biologische Funktion der Kallikrein-ähnlichen Serinprotease scheint in der Verflüssigung des Samens zu bestehen. PSA wird unter Androgeneinfluss synthetisiert und von den Epithelzellen der Prostata freigesetzt.

Die Aminosäuresequenz von PSA wurde geklärt [1, 2]. Es besteht bei einem Molekulargewicht von 26.079 Da aus 237 Aminosäuren (Abb. 3.1) für den Peptidanteil des Moleküls [3]. Das humane PSA besteht vermutlich zu 7–12 % aus Kohlenhydraten und enthält, wie es Abbildung 3.1 zeigt, eine N-gebundene Kette in Position Asp45 des Moleküls. Das PSA-Molekül enthält eine charakteristische katalytische Dreiergruppe von Aminosäuren, welche für die enzymatische Reaktion essenziell sind [4]. Die katalytische Triade von PSA korrespondiert mit His41, Asp96 und Ser189 (Abb. 3.1).

Bleanger et al. [3] bestimmten mittels Eisenspray-Massenspektroskopie zur Analyse der Molekularmasse für das vorherrschende PSA-Molekül ein Molekulargewicht von 28.430 Da, was darauf hinweist, dass der Kohlenhydratrest von PSA 2351 Da groß ist, bei einem prozentualen Gesamtkohlenhydratanteil von 8,3 %.

PSA ist gemeinsam mit Gewebekallikrein (KLK1) und humanem glandulärem Kallikrein (hGK1) Teil der hGK-Genfamilie.

Die Sequenz des hGK1-Proteins stimmt zu mehr als 80 % mit derjenigen von PSA überein [5]. Die Gene der glandulären Kallikreingenfamilie liegen auf Chromosom 19q 13.2–13.4 in der Anordnung KLK1–PSA–KLK2. Der Abstand zwischen dem KLK1- und dem PSA-Gen beträgt 31 kb und zwischen dem PSA- und dem KLK2-Gen 12 kb [6]. Die Genomsequenz aus 7130 Nukleotiden des PSA-Gens wurde geklärt [7]. Das PSA-Gen ist in fünf Exons unterteilt, die identisch mit denen der Gene anderer glandulärer Kallikreine sind [3]. Es wurde entdeckt, dass die

## Biochemie des prostataspezifischen Antigens



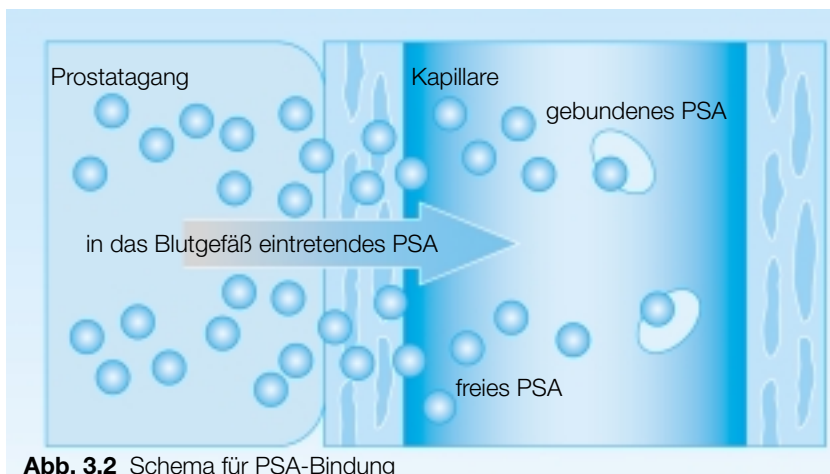
### Anzahl der Moleküle der jeweiligen Aminosäure im PSA

Alanin (Ala)	12	Histidin (His)	11	Prolin (Pro)	16
Arginin (Arg)	10	Isoleucin (Ile)	8	Serin (Ser)	19
Asparagin (Asp)	16	Leucin (Leu)	26	Threonin (Thr)	13
Cystein (Cys)	10	Lysin (Lys)	12	Tryptophan (Trp)	7
Glutamin (Gln)	23	Methionin (Met)	5	Tyrosin (Tyr)	5
Glycin (Gly)	20	Phenylalanin (Phe)	5	Valine (Val)	22

**Abb. 3.1** Aminosäuresequenz von 240 PSA-Resten (nach Oesterling, J Urol 1991; 145: 907)

PSA-Genexpression komplexen Kontrollmechanismen unterliegt und die mitochondriale RNA für PSA durch Androgene vergrößert sowie durch epidermalen Wachstumsfaktor und Aktivierung der Proteinkinase C verkleinert wird [3].

Sobald PSA die Prostata verlässt und in den Blutkreislauf gelangt, bildet ein großer Teil der Moleküle stabile Komplexe mit extrazellulären Proteaseinhibitoren, den Serpinen. Dazu gehören  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin, Antichymotrypsin, PCI, AMG- $\alpha_2$ -Makroglobulin und das „Pregnancy zone protein“, welches ähnlich dem  $\alpha_2$ -Makroglobulin ist (Abb. 3.2). Die biologisch signifikanten Komplexe sind solche mit Antichymotrypsin und  $\alpha_2$ -Makroglobulin, da PCI und das „Pregnancy zone protein“ im Serum in



**Abb. 3.2** Schema für PSA-Bindung

weitaus niedrigeren Konzentrationen von weniger als 1 % der Konzentrationen von Antichymotrypsin und  $\alpha_2$ -Makroglobulin vorkommen [8, 9].

Aus unbekanntem Gründen wird das von Prostatakarzinomzellen freigesetzte PSA im Serum stärker an Antichymotrypsin und AMG gebunden. Antichymotrypsin besitzt ein Molekulargewicht von etwa 58 kDa, sodass sich für den PSA-Antichymotrypsin-Komplex ein Gewicht von 75 kDa ergibt. Das Molekulargewicht von AMG beträgt etwa 72,5 kDa, sodass der PSA-AMG-Komplex ein Gewicht von etwa 100 kDa aufweist. Sobald PSA an Antichymotrypsin oder AMG gebunden wird, werden einige oder sämtliche seiner Epitope infolge der Bindung verdeckt. Bei der Bindung an Antichymotrypsin sind die meisten der PSA-Epitope nicht verdeckt, während bei der Bindung an AMG die meisten der wichtigen Epitope verdeckt sind. Dies hat potenziell wichtige Auswirkungen auf die PSA-Immunoassays, da die Maskierung der Epitope in einigen der Immunoassays den PSA-Nachweis behindern kann.

Durch die Identifikation der vorzugsweisen Bindung von aus Prostatakarzinomzellen freigesetztem PSA wurde das Konzept der Messung des „freien“ PSA, ergänzend zur Erfassung des Gesamt-PSA, zum Nachweis von Prostatakarzinomen eingeführt, was in einem anderen Kapitel dieses Buches erörtert wird.

## Literatur

1. Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett* 1987; 214: 317–22.
2. Schaller J, Akujamam K, Tsuda R, Hara M, Marti T, Rickli EE. Isolation, characterization and amino acid sequence of  $\alpha$ -seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma. *Eur J Biochem* 1987; 170: 111–20.
3. Bleanger A, Van Halbeek H, Graves HCB et al. Molecular mass and carbohydrates structure of prostate specific antigen: studies for establishment of an international PSA standard. *The Prostate* 1995; 27: 187–97.
4. Neurath H. Evolution of proteolytic enzymes. *Science* 1984; 224: 350–7.
5. Lilja H. Structure function, and regulation of the enzyme activity of prostate-specific antigen. *World J Urol* 1993; 11: 188–91.
6. Reigman PH, Vlietstra RJ, Suurmeijer L, Cleutjens CB, Trapman J. Characterization of the human kallikrein locus. *Genomics* 1992; 14: 6–11.
7. Lundwell A. Characterization of the gene for prostate-specific antigen, a human glandular kallikrein. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 1151–9.
8. Suzuki K, Nishioka J, Kusumoto H, Hashimoto S. Mechanism of inhibition of activated protein C by protein C inhibitor. *J Biochem* 1984; 95: 187–95.
9. Sottrup-Jenson L.  $\alpha$ -Macroglobulins: structure, shape, and mechanism of proteinase complex formation. *J Biol Chem* 1989; 264: 11 539–42.