

## „Lot’s wife’s problem“ gelöst?

# Regulation der biologischen Calcifizierung

Willi Jahnen-Dechent, IZKF BIOMAT, Universitätsklinikum, RWTH Aachen

Täglich werden in klinisch-chemischen Labors vieltausendfach die Serum-Elektrolyte Calcium und Phosphat bestimmt. Kaum jemand nimmt daran Anstoß, dass das Produkt der gemessenen Konzentrationen weit über dem Löslichkeitsprodukt liegt und eigentlich ständig Calciumphosphate ausfallen müssten. Im Körper verhindern systemische Inhibitoren zuverlässig, dass unlösliche Verbindungen ausfallen. Neben intrazellulären, niedermolekularen Verbindungen stoppen extrazelluläre mineralbindende Proteine die ektope Calcifizierung. Solche Protein-Inhibitoren wurden durch genetische Experimente mit knockout-Mäusen verifiziert. Die Phänotypen der Mangelmutanten, Calcifizierungsdefekte von milder bis zu letaler Ausprägung, belegen eindrucksvoll, dass Serum-Bindeproteine maßgeblich dazu beitragen, die zum Leben notwendige hohe extrazelluläre Calciumkonzentration aufrecht zu erhalten. Dieser Beitrag gibt einen kurzen Überblick über Regulatoren der Calcifizierung und über ihre Rolle bei der physiologischen Knochenmineralisation sowie bei der pathologischen Calcifizierung.

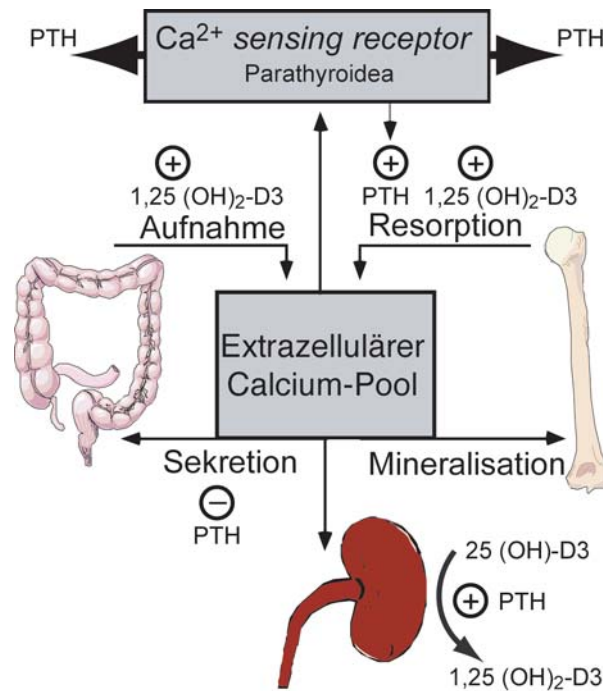


Abb. 2: Homöostase des extrazellulären Calciums. Die Aufnahme von Calcium aus der Nahrung geschieht im Darmepithel. Calcium wird im Knochen gespeichert und über die Nieren ausgeschieden. Aufnahme, Speicherung und Ausscheidung werden von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 (1,25D3) und Parathormon (PTH), reguliert. Der extracelluläre Calcium-Spiegel wird vom calcium sensing receptor gemessen.



Abb. 1: Die Vernichtung von Sodom und Gomorra. Im Vordergrund die Überlebenden: Lot und seine Töchter. Im Hintergrund (eingekreist): Die versteinerte Frau Lot vor dem brennenden Sodom und Gomorra. (aus unserer Hausbibel, ohne Verlagsangabe)

► Terrestrische Tiere müssen einen großen Vorrat an extrazellulärem Calcium mit sich tragen, damit stets genügend Calcium für vitale Zellfunktionen zur Verfügung steht. Calcium wird über spezifische Bindeproteine, die Calbindine, im Darm resorbiert und gelangt in den Blutkreislauf. Die Synthese der Calbindine und damit die Calcium-Resorption werden durch 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 (1,25D3) stimuliert. Calcium wird im Skelett gespeichert oder über die Nieren ausgeschieden. Die Homöostase des extrazellulären Calciums wird vom calcium sensing receptor in der Nebenschilddrüse (Parathyroidea) und in der Niere sowie hormonell hauptsächlich durch 1,25D3 und Parathormon reguliert. Der Calcium-Transport erfolgt über den Blutstrom und die extrazelluläre Flüssigkeit, die gemeinsam den „extrazellulären Calcium-Pool“ bilden (Abb. 2).

Neben hohen Konzentrationen an Calcium muss stets auch genügend Phosphat im

Körper vorhanden sein, weil nahezu der gesamte Energiestoffwechsel auf energiereichen Phosphaten beruht. Weitere Phosphatverbindungen sind DNS, RNS und regulatorische Phosphoproteine, allesamt essentielle Komponenten vitaler Zellfunktionen. Die hohen Konzentrationen von Calcium und Phosphat stellen den Körper aus anorganisch-chemischer Sicht jedoch vor ein fundamentales Problem.

### Wir leben über unsere Verhältnisse!

Überschreiten sie einen Schwellenwert, so entsteht über mehrere Zwischenstufen in der Regel (Hydroxy)Apatit (HAP;  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ ). Das nominale Löslichkeitsprodukt von HAP, ( $\sim 10^{-53} \text{M}^9$ , Brown 1975, Colloq. International du CNRS 230) sollte sich durch Einsetzen der Serum-Konzentrationen für  $[\text{Ca}^{2+}]$ ,  $[\text{PO}_4^{3-}]$  und  $[\text{OH}^-]$  in Gleichung (1) mit den tatsächlichen Gegebenheiten vergleichen lassen.

$$K_{sp} = [Ca^{2+}]_5 \cdot [PO_4^{3-}]_3 \cdot [OH^-] \quad (1)$$

Bei einer Serum-Konzentration von  $[Ca^{2+}] \sim 1,2 \text{ mM}$ ,  $[PO_4^{3-}] \sim 1,3 \text{ mM}$  und  $[OH^-] \sim 10^{-7} \text{ M}$  ergibt sich rechnerisch ein Löslichkeitsprodukt von ca.  $5,47 \cdot 10^{-22} \text{ M}$ , das heißt, wir leben weit über dem chemischen Equilibrium! William Neuman [1] hat es auf den Punkt gebracht, indem er sagte, dass wir alle an „Lot’s wife’s problem“ leiden, nach der biblischen Frau Lot, die ihren Blick entgegen göttlicher Weisung über das brennende Sodom und Gomorra schweifen ließ und darob zur Salzsäule erstarrte (Abb. 1).

Leben wir wirklich 22 Zehnerpotenzen über dem chemischen Equilibrium? Nicht ganz. Nur ein ganz geringer Teil (weniger als 0,01 %) des Phosphats kommt bei neutralem pH-Wert tatsächlich in Form von  $[PO_4^{3-}]$  vor. Außerdem beeinflusst die Gegenwart weiterer Elektrolyte (NaCl) die chemische Aktivität der konstituierenden Ionen. Allerdings kann man auch mit diesen Korrekturen die Lücke nicht schließen. Aus praktischen Gründen hat man sich im täglichen Umgang auf das so genannte Ionenprodukt geeinigt. Bei physiologischem pH-Wert, Ionenstärke und Körpertemperatur sind Lösungen mit einem  $[Ca^{2+} \cdot P_i]$ -Ionenprodukt größer  $6 \cdot 10^{-4} \text{ M}$  instabil und fallen spontan aus. Wie wird das verhindert?

### Die Entdeckung von Regulatoren der Calcifizierung mit Hilfe der Mausgenetik

Genetische Experimente mit *knockout-Mäusen* haben entscheidende Hinweise auf Mechanismen der (Nicht-)Calcifizierung geliefert. Ein Ungleichgewicht im Mineralstoffwechsel und dauerhaft erhöhte Calcium-

und Phosphatkonzentrationen führen zu „metastatischer Calcifizierung“. Reste apoptotischer und nekrotischer Zellen rufen „dystrophe Calcifizierung“ hervor [2]. Krankheiten mit beschleunigter Zellerterung oder Gewebnekrosen begünstigen daher die Calcifizierung. In Tabelle 1 sind transgene Mäuse mit Calcifizierungen nach dem (vermuteten) Pathomechanismus sortiert. Die natürliche Knochenbildung (Ossifikation) schließt bekanntlich mit Calcifizierung ab. Folglich führt auch die ektopische Knochenbildung letztendlich zur Calcifizierung der betroffenen Gewebe. Die Tatsache, dass viele Knochen-assoziierte Genprodukte auch in calcifizierenden atherosklerotischen Plaques nachweisbar sind, führte sogar zur Annahme, jede Art von Calcifizierung, insbesondere Arterienverkalkung sei die Folge ektopischer Ossifikation. Calcifizierung tritt aber auch ohne Knochenbildung auf und man sollte Calcifizierung (Ablagerung von Calciumsalzen in Geweben) sauber von Ossifikation (Bildung von Knochengewebe mit oder ohne Knochenmark) trennen. Mittlerweile wird kontrovers diskutiert, ob die Expression von Knochen-Markerproteinen Ursache oder Folge der Calcifizierung ist [3,4].

Sowohl innerhalb als auch außerhalb von Zellen gibt es niedermolekulare Inhibitoren der Kristallbildung. Pyrophosphat ist ein besonders wirksamer Inhibitor, wie Arbeiten mit den Mausmutanten *ttw* (*tiptoe walking*) und *Ank* (*Ankylosis*) zeigen. In *ttw*-Mäusen verursacht eine Mutation im Gen ENNP-1 (Ecto-Nukleotidpyrophosphatase) ektopische Calcifizierung im Innern von Wirbelkörpern [5]. Die resultierende Kompression des Rückenmarks geht mit einer starken Myopathie einher. Mäuse mit Mutationen im Gen *Ank* entwickeln Calcifizierungen im

Gelenkspalt [6]. In beiden Mausmutanten ist der Pyrophosphat-Stoffwechsel gestört: bei *ttw*-Mäusen die Synthese, bei *Ank*-Mäusen der Transport [7].

Phosphorylierte Substrate und das erwähnte Pyrophosphat werden im Verlauf der Knochenmineralisierung durch Phosphatasen inaktiviert. Das erhöht gleichzeitig die Konzentration vom freiem Phosphat, das die Calcifizierung antreibt. Der Doppel-*Knockout* für TNAP (tissue non specific alkaline phosphatase) und ENNP-1, ist phänotypisch normal, wohingegen die Einfach-*knockouts* Hypo-Calcifizierung (TNAP) bzw. Hyper-Calcifizierung (ENNP-1) zeigen. Diese Ergebnisse illustrieren, dass sich Calcifizierung fördernde und hemmende Mechanismen die Waage halten.

Die extrazelluläre Matrix enthält Inhibitoren, wo sie nicht calcifizieren soll. Besonders eindrucksvoll zeigt sich das in der Aortenwand. Die Deletion des Gens für Matrix-GLA-Protein (MGP) führt zu ausgehnter arterieller Calcifizierung. Die Bauchaorta ruptiert wenige Wochen nach der Geburt wie ein verkalktes Heizungsrohr, und die Tiere versterben an inneren Blutungen [8]. Abbildung 3 fasst die gerade besprochenen Calcifizierungs-Regulatoren zusammen.

Auch die Extrazellulärflüssigkeit und das Blut enthalten Inhibitoren. Serumproteine sind als systemische Inhibitoren der Calcifizierung schon früh beschrieben worden [9]. Man nahm allgemein an, dass Serum-Albumin (ALB) das Hauptbindepotein für Calcium in Serum und daher ein potenter Inhibitor spontaner Calcifizierung ist. Tatsächlich bestimmt ALB maßgeblich die Homöostase des extrazellulären Calciums und dessen Verteilung zwischen dem so genannten

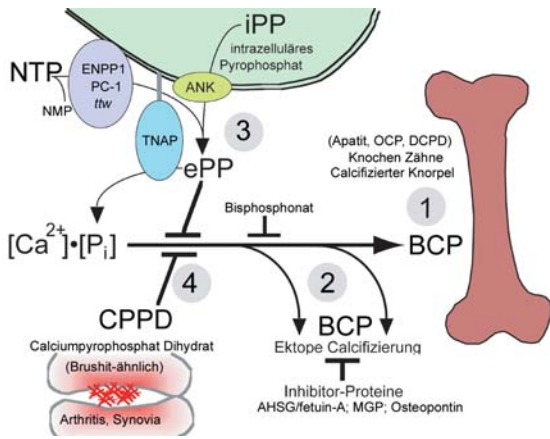
Tab. 1: Mausstämme mit Calcifizierungs-Phänotypen

Gen	Wirkebene	Mausmutante	Calcifizierungs-Phänotyp	Ref.
1 Klotho Desmin	Zellintegrität, -alterung Zytoskeletstabilität	<i>Klotho</i> -/- <i>Desmin</i> -/-	Lunge, (generell beschleunigte Alterung) Herz, Septen und rechte Ventrikelwand	[1] [2]
2 Osteoprotegerin Smad6/Madh6	Osteogenese, Remodelling Osteogenese	<i>Opg</i> -/- <i>Madh6</i> -mutant	Blutgefäße, mit Osteoporose verbunden Aorta	[3] [4]
3 Matrix-Gla protein Osteopontin	Mineralbildung, Remodelling Mineralbildung, Remodelling	<i>Mgp</i> -/- <i>Opn</i> -/-	Aorta media, Herzklappen, Knorpel Biomaterial-Implantate, verstärkt Phänotyp von <i>Mgp</i> -/-	[5], [6] [7], [8]
4 Carbonic Anhydrase II	Mineral, pH-Wert, Ionenaktivität	<i>Car2</i> -/-	Kleine Arterien, Nierentubuli	[9]
5 ENPP1, PC-1, Nucleotide pyrophosphatase Ank TNAP, TNSAP; tissue non-specific alkaline phosphatase	Mineral, Pyrophosphatproduktion Mineral, Pyrophosphattransport Mineral, Pyrophosphatpaltung	<i>ttw</i> <i>tip-toe walking</i> <i>Ank</i> , <i>ankylosis spondylitis</i> <i>Tnap</i> -/-	Gelenkknorpel, Arterien Gelenke Calcium Pyrophosphatedihydrate Ablagerung im Gelenkknorpel, Osteomalzie	[10] [11] [12], [13]
6 $\alpha_2$ -HS glycoprotein/fetuin-A	Mineral, Kolloidbildung Transport (Remodelling?)	<i>Ahsg</i> -/-	generalisiert, systemisch, interstitiell und intravaskulär	[14]

[1] Suga, T., et al. (2000) *Am J Respir Cell Mol Biol* 22, 26-33  
 [2] Thornell, L., et al. (1997) *J Mol Cell Cardiol* 29, 2107-2124  
 [3] Bucay, N., et al. (1998) *Genes Dev.* 12, 1260-1268  
 [4] Galvin, K. M., et al. (2000) *Nat Genet* 24, 171-174

[5] Luo, G., et al. (1997) *Nature* 386, 78-81  
 [6] Zebboudj, A. F., et al. (2002) *J. Biol. Chem.* 277, 4388-4394  
 [7] Steitz, S. A., et al. (2002) *Am J Pathol* 161, 2035-2046  
 [8] Speer, M. Y., et al. (2002) *J. Exp. Med.* 196, 1047-1055  
 [9] Spicer, S. S., et al. (1989) *Am J Pathol* 134, 947-954

[10] Okawa, A., et al. (1998) *Nat. Genet.* 19, 271-273  
 [11] Ho, A. M., et al. (2000) *Science* 289, 265-270  
 [12] Tesch, W., et al. (2003) *J Bone Miner Res* 18, 117-125  
 [13] Fedde, K. N., et al. (1999) *J Bone Miner Res* 14, 2015-2026  
 [14] Schäfer, C., et al. (2003) *J. Clin. Invest.* 112, 357-366



**Abb. 3: Aktivatoren und Inhibitoren der Calcifizierung.** Calcium und Phosphat bilden unter physiologischen Bedingungen basische Calciumphosphate (BCP) in Knochen und Zähnen (Reaktion 1). Ähnliche Verbindungen können auch Weichgewebe calcifizieren, wenn Inhibitoren fehlen (2). Pyrophosphat (und die verwandten Bisphosphonate) sind effiziente Hemmstoffe der Calcifizierung in Gelenken und im Wirbelkanal (3). Sehr selten führt ein Überangebot an Pyrophosphat zum Ausfällen von saurem Calciumphosphat z.B. Brushit in Gelenkknorpel (4, Pseudogicht).

freien, ionisierbaren, ultrafiltrierbaren Pool von Calcium und den komplexierten, Protein-gebundenen oder nicht ultrafiltrierbaren Pool von Serum-Calcium. Die Annahme, dass ALB der Haupt-Inhibitor der spontanen Apatitbildung in Serum ist, trifft aber nicht zu. Vielmehr sind die „ $\alpha_2$ -HS-Glycoproteine“ oder „Fetuiine“, eine Familie saurer Sialoglycoproteinen die stärksten bekannten Inhibitoren der Calcifizierung im Serum.

**Fetuin-A/ $\alpha_2$ -HS-Glykoprotein – ein systemischer Inhibitor der Calcifizierung**

Humanes  $\alpha_2$ -HS-Glycoprotein (genetisches Symbol *AHSG*) ist synonym bekannt als  $\alpha_2$ -HS, A2HS, AHS, HSGA und Fetuin-A. Der Name „Fetuin“ spiegelt die Tatsache wider, dass die höchste Serumkonzentration des Proteins während der Fetalperiode erreicht wird<sup>[10]</sup>. Fetuin-A ist in einer Kopie im Genom vorhanden. Kürzlich wurde im Mensch-, Ratten- und Mausgenom das eng verwandte Fetuin-B entdeckt. Wie Fetuin-A wird Fetuin-B überwiegend von der Leber sezerniert, aber auch von einer Reihe weiterer, meist epithelialer, sekretorischer Organe<sup>[11,12]</sup>. Fetuin-homologe Proteine gibt es in allen bisher untersuchten Wirbeltier-Genomen.

Ursprünglich auf Grund zellbiologischer und biochemischer Daten hatten wir postuliert, dass Fetuin-A ein extrazellulärer Inhibitor der Calcifizierung im Serum ist<sup>[13]</sup>. Einen relativ milden Calcifizierungsphänotyp erzeugten wir dann durch Gen-*knockout* von Fetuin-A in Mäusen<sup>[14]</sup>. Die Verfütterung einer mineralreichen Diät rief in diesen Mäusen Calcifizierung in Lunge, Herz und Nieren hervor<sup>[15]</sup>. Drastische Ausmaße erreichte die Calcifizierung auch ohne mineralreiche Diät, als wir den Fetuin-A-*knockout* mit dem genetischen Hintergrund DBA/2 kombinierten<sup>[15]</sup>. Abbildung 4 zeigt Röntgenbilder dieser Mäuse. Eine erste klinische Studie erbrachte, dass Fetuin-A Mangel ein



**Abb. 4: Röntgenbilder einer Wildtyp-Maus und einer Fetuin-A knockout Maus.** Der Mangel an Fetuin-A führt auf dem genetischen Hintergrund DBA/2 zu systemischer Calcifizierung der Weichgewebe.

hochsignifikanter Mortalitätsfaktor für Dialysepatienten ist<sup>[16]</sup>.

**Kolloidal einfach: unlöslich und doch gelöst.**

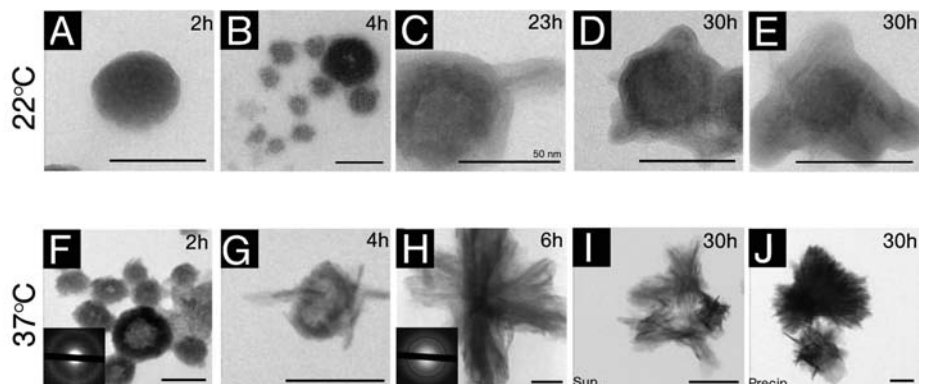
Wie schafft es Fetuin-A, die Präzipitation unlöslicher Calciumphosphate zu verhindern? Einen ersten Einblick lieferten elektronen-

mikroskopische Bilder von Präzipitaten, die mal mit und mal ohne Fetuin-A im Präzipitationsansatz ausgefällt waren<sup>[17]</sup>. Mit Fetuin-A im Ansatz wurde erheblich weniger Präzipitat gebildet, und außerdem erschien das gebildete Präzipitat deutlich aufgelockert. Wo aber blieb der Rest des Calciumphosphats, das nicht präzipitierte? Die Analyse des löslichen Reaktionsüberstandes zeigte, dass unmittelbar nach Mischung des Präzipitationsansatzes Kolloide entstanden, ca. 50–100 nm große Sphären, die Calcium, Phosphat und Fetuin-A enthielten. Bei Körpertemperatur und der Nominalkonzentration, blieben die Kolloide über mehr als 24 Stunden stabil, fielen also nicht aus. Biologisch gesprochen macht Fetuin-A also nichts anderes, als Calciumphosphate für einen Tag kolloidal in Lösung zu halten. Das reicht aus, um diese unlöslichen und damit potenziell gefährlichen Verbindungen im Körper zu entsorgen.

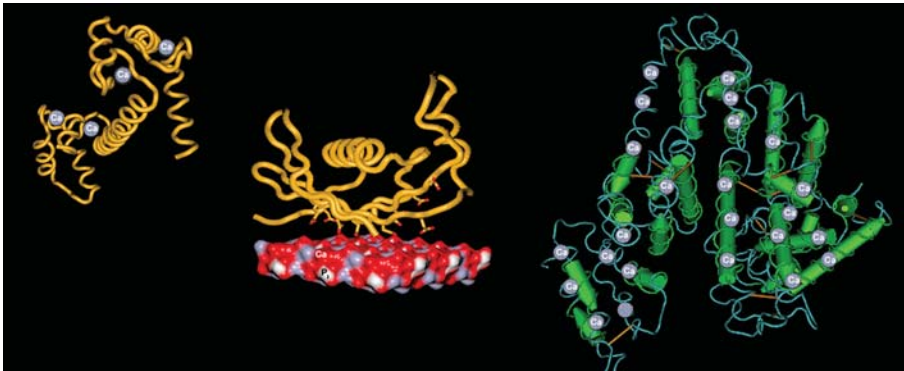
Neuesten Untersuchungen zu Folge macht Fetuin-A derlei Ablagerungen zusätzlich noch besonders schmackhaft für Phagozyten und wirkt als Vermittler der zellulären Aufnahme<sup>[18]</sup>.

**Molekularer Mechanismus der Mineralbindung durch Fetuin-A**

In einer ausführlichen Struktur-Funktionsanalyse testeten wir eine Reihe verkürzter und rekombinant hergestellter Fetuin-A-Fragmente in einem Calcifizierungstest. Wir fanden, dass die aminoternale, Cystatin-ähnliche Protein-Domäne D1 unter den gewählten Versuchsbedingungen das Ausfällen von Calciumphosphat aus übersättigten Lösungen zuverlässig hemmte, während Fetuin-A mit zerstörter oder denaturierter Domäne D1 unwirksam war. Computermodelle (Abb. 5) zeigen, wie die Inhibition der spontanen Calciumphosphat-Präzipitation auf molekularer Ebene ablaufen könnte. Am



**Abb. 5: Bildung von Calciprotein-Partikeln.** Calcium, Phosphat und Fetuin-A bilden kolloidale Nanosphären von ca. 50 nm Durchmesser. Zeit- und Temperatur-abhängig durchlaufen diese sog. Calciprotein-Partikel eine morphologische Transformation von löslichen, amorphen Partikeln (A-I) zu unlöslichen, kristallinen Phasen (J)<sup>[17]</sup>.



**Abb. 6: Mechanismen bekannter Calcium-Bindung und Hemmung der Calcifizierung durch Fetuin-A.** Calmodulin (links) bindet ionisches Calcium mit hoher Affinität aber in geringer Anzahl durch EF-Hand-Motive. Serumalbumin bindet pH-abhängig und mit geringer Affinität über saure Aminosäuren große Mengen ionisches Calcium als Gegenionen. Fetuin-A bindet Calciumphosphate (BCP) – nicht Calcium – als Kolloid und verhindert so trotz 100-fach geringerer Serumkonzentration ca. 10-fach effektiver als Albumin das Wachstum und Ausfällen unlöslicher Calciumphosphate.

Beispiel mineralbindender Proteine aus Muscheln postulierten Addadi und Weiner, dass  $\beta$ -Faltblattstrukturen mit sauren Aminosäuren für die feste Bindung von Proteinen an Mineral verantwortlich sind<sup>[19]</sup>. Diese Strukturen finden wir auf der nach außen gerichteten Seite des  $\beta$ -Faltblattes in der Domäne D1 des Fetuin-A (Abb. 6, Mitte). Serumalbumin (Abb. 6, rechts) und Calmodulin (Abb. 6, links), die bekanntlich beide ebenfalls Calcium binden, haben keine  $\beta$ -Faltblattstrukturen. Sie binden ionisiertes Calcium mit hoher Affinität aber in geringer Menge (Calmodulin) bzw. mit niedriger Affinität aber in großen Mengen (Albumin). Fetuin-A bindet Calciumphosphat, nicht Calcium! So bewirkt es, dass neu gebildetes Calciumphosphat sofort kolloidal stabilisiert wird und im Kreislauf entfernt oder im Knochen abgelagert werden kann.

### Die Moral von der Geschichte

1. Das Löslichkeitsprodukt und damit ein fundamentales Prinzip der anorganischen Chemie gilt auch für „uns höhere“ Lebewesen.
2. Unsere Ur-Urahnen haben noch zu Zeiten „des großen Ozeans“ Mechanismen entwickelt, wie man Unmengen von Mineral mit sich herumschleppen kann, ohne darin eingemauert zu werden.
3. Die Grenzen zwischen den klassischen Formen der dystrophischen Calcifizierung (nach Gewebeverletzung OHNE Erhöhung des  $\text{Ca}\cdot\text{Pi}$ -Produkts) vs. metastatische Calcifizierung (mit erhöhtem  $\text{Ca}\cdot\text{Pi}$ -Produkt einhergehend) verschwimmen in dem Maß, wie molekulare Mechanismen bekannt werden.

### Literatur

[1] Neuman, W. F. (1980): Bone material and calcification mechanisms. In *Fundamental and clinical bone physiology* (Urist, M. R., ed) pp. 83–107, Lippincott Co., Philadelphia

[2] Ghadially, F. N. (2001): As you like it, Part 3: A critique and historical review of calcification as seen with the electron microscope. *Ultrastruct Pathol* 25, 243–267

[3] Doherty, T. M., Asotra, K., Fitzpatrick, L. A., Qiao, J. H., Wilkin, D. J., Detrano, R. C., Dunstan, C. R., Shah, P. K., and Rajavashisth, T. B. (2003): Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 11201–11206

[4] Rutsch, F., and Terkeltaub, R. (2003): Parallels between arterial and cartilage calcification: what understanding artery calcification can teach us about chondrocalcinosis. *Curr Opin Rheumatol* 15, 302–310

[5] Okawa, A., Nakamura, I., Goto, S., Moriya, H., Nakamura, Y., and Ikegawa, S. (1998): Mutation in Npps in a mouse model of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Nat. Genet.* 19, 271–273

[6] Ho, A. M., Johnson, M. D., and Kingsley, D. M. (2000): Role of the mouse ank gene in control of tissue calcification and arthritis. *Science* 289, 265–270

[7] Terkeltaub, R. A. (2001): Inorganic pyrophosphate generation and disposition in pathophysiology. *Am J Physiol Cell Physiol* 281, C1–C11

[8] Luo, G., Ducey, P., McKee, M. D., Pinero, G. J., Loyer, E., Behringer, R. R., and Karsenty, G. (1997): Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386, 78–81

[9] Blumenthal, N. C., Betts, F., and Posner, A. S. (1975): Effect of carbonate and biological macromolecules on formation and properties of hydroxyapatite. *Calcif. Tissue Res.* 18, 81–90

[10] Pedersen, K. O. (1944): Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature* 154, 575

[11] Olivier, E., Soury, E., Ruminy, P., Husson, A., Parmentier, F., Daveau, M., and Salier, J. P. (2000): Fetuin-B, a second member of the fetuin family in mammals. *Biochem. J.* 350, 589–597

[12] Denecke, B., Gräber, S., Schäfer, C., Heiss, A., Wöltje, M., and Jahnen-Dechent, W. (2003): Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J* 376, 135–145

[13] Schinke, T., Amendt, C., Trindl, A., Pöschke, O., Müller-Esterl, W., and Jahnen-Dechent, W. (1996): The serum protein  $\alpha$ 2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. A possible

role in mineralization and calcium homeostasis. *J. Biol. Chem.* 271, 20789–20796

[14] Jahnen-Dechent, W., Schinke, T., Trindl, A., Müller-Esterl, W., Sablitzky, F., Kaiser, S., and Blessing, M. (1997): Cloning and targeted deletion of the mouse fetuin gene. *J. Biol. Chem.* 272, 31496–31503

[15] Schäfer, C., Heiss, A., Schwarz, A., Westenfeld, R., Ketteler, M., Floege, J., Müller-Esterl, W., Schinke, T., and Jahnen-Dechent, W. (2003): The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J. Clin. Invest.* 112, 357–366

[16] Ketteler, M., Bongartz, P., Westenfeld, R., Wildberger, J., Mahnen, A., Böhm, R., Metzger, T., Wanner, C., Jahnen-Dechent, W., and Floege, J. (2003): Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *The Lancet* 361, 827–833

[17] Heiss, A., Du Chesne, A., Denecke, B., Grötzinger, J., Yamamoto, K., Renné, T., and Jahnen-Dechent, W. (2003): Structural basis of calcification inhibition by  $\alpha$ 2-HS glycoprotein / fetuin-A: formation of colloidal calciprotein particles. *J. Biol. Chem.* 278, 13333–13341

[18] Jersmann, H. P., Dransfield, I., and Hart, S. P. (2003): Fetuin/alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and macropinocytosis by human macrophages. *Clin Sci (Lond)* 105, 273–278

[19] Addadi, L., and Weiner, S. (1985 Jun): Interactions between acidic proteins and crystals: stereochemical requirements in biomineralization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82, 4110–4114

### Korrespondenzadresse:

**Prof. Dr. Willi Jahnen-Dechent**  
**IZKF BIOMAT. (Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung, Biomaterialien und Material-Gewebsinteraktionen)**  
**Universitätsklinikum der RWTH**  
**Pauwelsstrasse 30**  
**D-52074 Aachen**  
**Tel.: 0241-80-80163**  
**Fax: 0241-80-82573**  
**willi.jahnen@rwth-aachen.de**



**Willi Jahnen-Dechent**

geboren 1958 Studium der Biologie in Mainz; 1986 Promotion bei Prof. K. Hahlbrock in Köln; 1987–1989 Postdoc bei Prof. A.E. Clarke in Melbourne; 1989 Postdoc bei Prof. R. Simpson in Melbourne;

1990 Research Fellow bei Prof. R. Bernatzky, Amherst, Massachusetts; 1990–1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Hochschulassistent am Institut für Physiologische Chemie, Universität Mainz (Leiter: Prof. W. Müller-Esterl); 1998 Habilitation im Fach Physiologische Chemie und Pathobiochemie an der Universität Mainz; seit 1999 C3-Professor am IZKF BIOMAT. des Klinikums der RWTH Aachen