

Aus der Abteilung für Neonatologie  
der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

Einfluß des surfactantassoziierten Proteins B auf die Aufnahme  
von Lipiden in Typ II-Zellen im Vergleich mit und ohne das  
surfactantassoziierte Protein A

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae

(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Frau Helena Zerr

aus Frunse

Gutachter:      1. Priv.-Doz. Dr. med. P. A. Stevens  
                         2. Prof. Dr. med. U. Pison  
                         3. Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. Physiol. W. Bernhard

Datum der Promotion: 14.11.2007

# Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	5
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>7</b>
<b>1.1 WAS IST SURFACTANT?</b>	<b>7</b>
<b>1.2 ZUSAMMENSETZUNG DES SURFACTANT</b>	<b>8</b>
<b>1.3 ENDO- UND EXOZYTOSE</b>	<b>11</b>
<b>1.4 SURFACTANTHAUSHALT</b>	<b>15</b>
1.4.1 SURFACTANTSEKRETION	16
1.4.2 SURFACTANTWIEDERAUFNAHME	16
<b>1.5 SP-A</b>	<b>19</b>
1.5.1 STRUKTUR	19
1.5.2 IMMUNOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN	19
1.5.3 BIOPHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN	20
1.5.4 SP-A METABOLISMUS	20
<b>1.6 SP-B</b>	<b>21</b>
1.6.1 STRUKTUR	21
1.6.2 EXTRAZELLULÄRE EIGENSCHAFTEN	22
1.6.3 INTRAZELLULÄRE EIGENSCHAFTEN	22
1.6.4 SP-B METABOLISMUS	23
<b>1.7 SIGNALTRANSDUKTION</b>	<b>25</b>
<b>1.8 ZIELE DER ARBEIT</b>	<b>30</b>
<b>2 MATERIALIEN UND METHODEN</b>	<b>31</b>
<b>2.1 MATERIALIEN</b>	<b>31</b>
<b>2.2 PRÄPARATION VON ALVEOLAR TYP II-ZELLEN</b>	<b>32</b>
<b>2.3 SP-A GEWINNUNG</b>	<b>32</b>
<b>2.4 SP-B GEWINNUNG</b>	<b>33</b>
2.4.1 AUFREINIGUNG VON SP-B	33
2.4.2 BESTIMMUNG DER PROTEINKONZENTRATION	34
<b>2.5 AUFNAHMEVERSUCHE</b>	<b>36</b>
2.5.1 HERSTELLUNG VON LIPOSOMEN	36

2.5.2	PROTEINBESTIMMUNG	37
2.5.3	AUFNAHMEASSAYS	38
2.5.3.1	Aufnahmeversuche zur Konzentrationsabhängigkeit von SP-B	39
2.5.3.2	Aufnahmeversuche unter Kaliumdepletionsbedingungen mit und ohne SP-A	40
2.5.3.3	Aufnahmeversuche mit IBMX, Forskolin, Tubulin, GTP $\gamma$ , Wortmannin, Calphostin C mit und ohne SP-A	41
2.5.3.4	Statistik	41
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>42</b>
<b>3.1</b>	<b>EINFLUß DES SP-B AUF DIE LIPIDAUFNAHME</b>	<b>42</b>
<b>3.2</b>	<b>AUFNAHMEVERSUCHE ZUR KALIUMABHÄNGIGKEIT</b>	<b>44</b>
<b>3.3</b>	<b>AUFNAHMEVERSUCHE MIT NOCODAZOLE</b>	<b>45</b>
<b>3.4</b>	<b>AUFNAHMEVERSUCHE MIT IBMX UND FORSKOLIN</b>	<b>47</b>
<b>3.5</b>	<b>AUFNAHMEVERSUCHE MIT GTP<math>\gamma</math></b>	<b>51</b>
<b>3.6</b>	<b>AUFNAHMEVERSUCHE MIT CALPHOSTIN C</b>	<b>53</b>
<b>3.7</b>	<b>AUFNAHMEVERSUCHE MIT WORTMANNIN</b>	<b>55</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>58</b>
<b>4.1</b>	<b>EINFLUß DES SP-B AUF DIE LIPIDAUFNAHME</b>	<b>59</b>
<b>4.2</b>	<b>LIPIDAUFNAHME MIT SP-B UND DER CLATHRINABHÄNGIGE AUFNAHMEWEG</b>	<b>61</b>
<b>4.3</b>	<b>LIPIDAUFNAHME MIT SP-B UND TUBULIN</b>	<b>63</b>
<b>4.4</b>	<b>LIPIDAUFNAHME UND SIGNALTRANSDUKTION</b>	<b>65</b>
4.4.1	LIPIDAUFNAHME UND CAMP ALS SECOND MESSENGER	65
4.4.2	LIPIDAUFNAHME UND DIE PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE	67
4.4.3	LIPIDAUFNAHME UND DIE PROTEINKINASE C	69
4.4.4	LIPIDAUFNAHME UND G-PROTEINE	70
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>74</b>
	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>86</b>
	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>87</b>
	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>88</b>
	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>89</b>
	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>90</b>
	<b>EIDESTÄTTLICHE ERKLÄRUNG</b>	<b>91</b>