

6. Zusammenfassung

Die 11 β -HSD ist ein Enzym, das die Interkonversion zwischen aktiven und inaktiven GCS katalysiert. Es sind zwei Isoformen des Enzyms bekannt:

Die 11 β -HSD Typ I ist u.a. in Leber und Lunge anzutreffen und katalysiert im menschlichen Körper *in vivo* überwiegend die Reduktion des biologisch inaktiven GCS Cortison zu dessen aktiven Hydroxy-Metaboliten Cortisol.

Die 11 β -HSD Typ II findet sich u.a. in Plazenta und Niere und fungiert *in vivo*, im Gegensatz zur 11 β -HSD Typ I, vor allem als Oxidase.

Die 11 β -HSD Typ I spielt eine wichtige Rolle bei der fetalen Lungenreifung durch die Bildung aktiver GCS, die mittelbar die Surfactant-Synthese und damit die Lungenreifung angeregen.

Wir gehen in dieser Arbeit der Frage nach, ob Fettsäuren und Phospholipide als Bestandteile des Surfactants einen regulierenden Einfluss auf die 11 β -HSD der Lunge ausüben können. Parallel dazu wurde Nieren- und Plazenta-Gewebe untersucht, um Anhaltspunkte für einen möglicherweise nicht nur auf die Lunge beschränkten Steuerungsmechanismus der 11 β -HSD-Aktivität zu gewinnen.

Bei unseren Untersuchungen konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden:

1. In Homogenaten und Mikrosomen von humanem Nieren-, Plazenta- und Lungen-Gewebe führt die Zugabe von langkettigen, gesättigten Fettsäuren (Palmitinsäure C16, Stearinsäure C18) tendenziell zu einer Zunahme der oxidativen (11 β -HSD Typ I, 11 β -HSD Typ II) und reduktiven (11 β -HSD Typ I) Aktivität der 11 β -HSD.
2. Langkettige, ungesättigte Fettsäuren (Linolsäure C18:cisdelta^{9,12}, Ölsäure C18:delta⁹) haben eine überwiegend hemmende Wirkung auf beide Isoenzyme der 11 β -HSD in Homogenaten und Mikrosomen der von uns untersuchten Organe.
3. Die Hemmwirkung korreliert positiv mit der Anzahl der Doppelbindungen der Fettsäuren (Linolsäure > Ölsäure), wohingegen eine negative Korrelation zwischen Hemmwirkung und Kettenlänge der Fettsäuren (Stearinsäure < Palmitinsäure < Ölsäure bzw. Linolsäure) festgestellt wurde. Die Wirkung der Na⁺-Salze übertrifft zumeist die der entsprechenden freien Fettsäuren.
4. Die Hemmung von Linolsäure-Na⁺ auf beide Isoenzyme der 11 β -HSD ist vom „allosterischen Typ“. Analog dazu kann angenommen werden, dass die beobachtete Hemmung bzw. Aktivierung der 11 β -HSD durch die übrigen untersuchten Fettsäuren ebenfalls vom allosterischen Typ sind.
5. Das Phospholipid PG entfaltet in Gewebshomogenaten und Mikrosomen aller untersuchten Organe, wahrscheinlich aufgrund der in Homogenaten und Mikrosomen beeinhalteten PLA₂ und der von diesem Enzym katalysierten Freisetzung von Fettsäuren, eine hemmende Wirkung auf die Aktivität beider Isoenzyme der 11 β -HSD.

Die gewonnenen Ergebnisse unterstreichen, zusammen mit vorangegangenen Forschungsergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die mögliche Bedeutung von Fettsäuren und Phospholipiden bei der Steuerung der 11 β -HSD-Aktivität während der fetalen Lungenreifung, im Sinne eines positiven feedback-

Mechanismus bzw. einer entsprechenden down-Regulation in der nachgeburtlichen Phase.

In wieweit die Mechanismen, die bei der Lungenreifung wesentlich sind, auch auf andere Organe übertragbar sind, müssen zukünftige Untersuchungen klären.