

## VI ANHANG

### 1 Zusammenfassung

Das Lipopolysaccharid-Binde-Protein (LBP) ist ein Akute-Phase-Protein, das Endotoxine gramnegativer Bakterien bindet und an Zellen des angeborenen Immunsystems transferiert. Dadurch löst es eine Entzündungsreaktion aus, die im lokalen Rahmen vorteilhaft ist für die Bekämpfung des Krankheitserregers. Bei der systemischen Endotoxinämie kann es aber zu einer unkontrollierten, überschießenden Immunreaktion kommen, die zum schweren Krankheitsbild der Sepsis führen kann.

LBP gehört zur Familie der LPS-Bindungs- / Lipid-Transfer-Proteine, einer Gruppe von vier Proteinen, die untereinander große Ähnlichkeit in der Aminosäuresequenz und der Form haben. Bei anderen Vertretern der Gruppe wurden apolare Lipid-Binde-Taschen entdeckt, die funktionell wichtig sind für den Transfer des jeweiligen proteinspezifischen Lipidmoleküls. Daher stellte sich die Frage, ob diese Taschen auch Bedeutung haben für den Transfer von Lipopolysaccharid und Phospholipiden durch LBP. Dazu wurden fünf Mutanten von LBP hergestellt, wobei an jedem Mutanten eine Aminosäure im Bereich der apolaren Taschen ausgetauscht wurde. Mit diesen Mutanten wurden dann funktionelle Tests durchgeführt: Es wurde untersucht, ob die Mutanten genauso gut wie Wildtyp-LBP an drei verschiedene Arten von LPS in Aggregatform binden. Außerdem wurde der Transfer von einzelnen LPS-Monomeren an CD14 durch die LBP-Mutanten betrachtet. Bei allen Untersuchungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den LBP-Mutanten und dem LBP-Wildtyp. Hieraus läßt sich schließen, daß die apolaren Lipid-Binde-Taschen wahrscheinlich keine Bedeutung besitzen für den Transfer von Lipopolysaccharid durch LBP.

Zusätzlich sollte untersucht werden, ob sich die durchgeführten Mutationen auf die Bindung von LBP an Phospholipide auswirken und auf den Transfer von Lipopolysaccharid an Phospholipidmembranen. Diese Fragen konnten nicht

beantwortet werden, da das Zellkulturmedium, in dem die LBP-Mutanten gelöst waren, die Bindung zwischen LBP und Phospholipiden blockierte. Eine Trennung von LBP und Kulturmedium durch Ionen-Austausch-Chromatographie mißlang.

## **2 Erklärung an Eides Statt**

Hiermit erkläre ich, Johannes Christoph Amberger, an Eides Statt, daß die vorliegende Dissertationsarbeit von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfaßt wurde. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Die benutzten Hilfsmittel sowie die verwendete Literatur sind vollständig angegeben.

### 3 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ralf R. Schumann für die Bereitstellung dieses interessanten Themas. Seine ausgezeichnete Betreuung und Offenheit gegenüber Fragen waren mir eine große Stütze.

Herrn Dr. Eicke Latz möchte ich besonders danken für das geduldige Beibringen sowohl der praktischen Laborarbeit als auch der Vermittlung des theoretischen Hintergrundes. Einen besseren Tutor kann ich mir nicht vorstellen.

Für vielfältige Hilfe in allen Bereichen möchte ich außerdem der ganzen Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Schumann ganz herzlich danken, insbesondere Fränzi und Werner.

#### 4 Lebenslauf

**Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen  
des Datenschutzes nicht enthalten.**

#### **Veröffentlichung:**

*Schroder NW, Pfeil D, Opitz B, Michelsen KS, Amberger J, Zahringer U, Gobel UB,  
Schumann RR.:*

Activation of mitogen-activated protein kinases p42/44, p38, and stress-activated  
protein kinases in myelo-monocytic cells by Treponema lipoteichoic acid.  
( J Biol Chem. 2001 Mar 30;276(13):9713-9. )