

Hyun Soo Ko
Dr. med.

Effekte von Hypoxie auf die Natrium/Kalium-Adenosintri-phosphatase in der Lunge

geboren am 26.08.1973 in Ludwigshafen am Rhein

Reifeprüfung am 27.06.1992

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis SS 2000

Physikum am 29.03.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg und Montpellier, Frankreich

Praktisches Jahr in Heidelberg, New York City, USA und Montpellier, Frankreich

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz.Dr.phil. H. Mairbörl

Um den Gasaustausch in der Lunge zu gewährleisten, muß der alveoläre Flüssigkeitsfilm möglichst dünn gehalten werden. Dies wird durch eine ausreichende Resorptionsleistungen des Alveolarepithels ermöglicht. Die Flüssigkeitsresorption wird zum Großteil durch den Na^+ -Transport apikaler Na^+ -Kanäle und der basolateral lokalisierten Na/K-ATPase geregelt. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit Mechanismen der Hypoxie-bedingten Hemmung der in der Plasmamembran lokalisierten Na/K-ATPase, insbesondere dem Aspekt der Regelung über die Pumpkapazität und der Menge an Protein. Hierzu wurden Normoxie- und Hypoxie-Versuche an humanen A549-Zellen und, um diese auf in vivo-Experimenten übertragen zu können, auch aus intakten Lungengewebe von Ratten durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe eines ATPase-Assays und Western Blots ausgewertet und erlauben Aussagen zur Aktivität und α 1-Untereinheit-Expression der Pumpe. Auch wurde ATP, ADP und Pi als allgemeine Parameter des Energiestatus von Rattenlungenzellen gemessen.

An A549-Zellen wird eine Hemmung der Na/K-ATPase-Aktivität unter 1,5 % O_2 auf ca. 40 % im Vergleich zu den normoxischen Kontrollen beobachtet. Unter 3 % O_2 zeigen die Messungen der Enzymaktivität keinen einheitlichen Trend. In beiden Fällen wird eine deutliche Abnahme der Expression der α 1-Untereinheit auf ca. 60 % (nach 24 h) gesehen.

In Lungenzellen von Ratten zeigen die Aktivitätsmessungen des Enzyms keine eindeutige Tendenz, während es in den Western Blots eine Abnahme von bis zu ca. 50 % beobachtet wird. Der Energiestatus der Lungenzellen ist weitestgehend

unverändert, auch besteht weder eine Korrelationen zur Aktivität noch zur Menge der Na/K-ATPase.

Mögliche Regulationsmechanismen der Hemmung der Na/K-ATPase-Aktivität und der verminderten Präsenz an α 1-Untereinheit in der Plasmamembran sind eine Phosphorylierung des Enzyms, induziert durch second messenger. Ebenso wäre eine Degradation und Abbau, sowie Internalisierung und sich eventuell anschließender Phagozytierung in intrazellulären Vesikeln, z.B. durch eine ATP-Mangelsituation ausgelöst, denkbar.

Die Ergebnisse zeigen, daß diese Abnahme der Menge an Protein der Na/K-ATPase die in vergleichbaren Arbeiten umschriebene Hemmung der Pumpleistung erklären kann, jedoch nur bei einer Hypoxie-Expositionszeit von mehr als 4 h. Da die Pumpaktivität aber bereits nach ca. 30 min gehemmt ist, müssen neben der Verminderung der Anzahl an Na/K-ATPase noch andere Mechanismen der Regulation angenommen werden.

Diese Resultate werden im Gegensatz zu Fluxmessungen nicht nur im Zellkulturmodell, sondern auch an intakten Lungengewebe in vivo beobachtet. Dadurch haben diese Befunde eine grundlegende Bedeutung für das Verständnis der Pathomechanismen des hypoxischen Lungenödems, was demzufolge die Voraussetzungen für die Prävention und Therapie dieses Krankheitsbildes schafft.