

„Regulation und Bedeutung der kardialen Bradykinin-Rezeptoren unter patho- physiologischen Bedingungen“

**Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
des Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)**

**eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin**

vorgelegt von

Christine Altmann

aus Berlin

Juli, 2006

1. Gutachter: PD Dr. Carsten Tschöpe
2. Gutachter: Prof. Volker A. Erdmann

Disputation am **19. Januar 2007**

Danksagung

Im Besonderen möchte ich mich bei PD Dr. Carsten Tschöpe bedanken, sein Engagement, seine immerwährende Diskussionsbereitschaft, sein Fachwissen und seine Motivation haben kontinuierlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Meinen herzlichsten Dank für die fruchtbaren Diskussionen und Erklärungen, sowie für die Möglichkeit, im Rahmen der DFG-Projekte Ts 64-1 und 64-2, an Konferenzen teilzunehmen, um die Ergebnisse meiner Arbeit präsentieren zu können. Auch bei allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe möchte ich mich für die nette und produktive Zusammenarbeit bedanken. Besonders möchte ich mich bei Dr. Frank Spillmann und Dirk Westermann für die Hilfe bei der *in vivo*-Charakterisierung, und bei Dr. Nasser Dayhat, Dr. Samir Dayhat und Dr. Marc Dorenkamp für ihre Unterstützung bei der immunohistochemischen Charakterisierung bedanken.

Herrn Prof. Volker A. Erdmann danke ich für die Bereitschaft als Gutachter zu fungieren und die Arbeit vor der Fakultät für Biologie, Chemie und Pharmazie der Freien Universität Berlin zu vertreten.

Herrn Prof. Heinz-Peter Schultheiss, dem Leiter der Kardiologie, danke ich für die Möglichkeit die Arbeit in seiner Abteilung durchzuführen. Prof. Schultheiss hat neben der Schaffung sehr guter Forschungsbedingungen, auch immer aufmunternde Worten gefunden. Im Speziellen möchte ich mich für seine finanzielle Unterstützung und für das entgegengebrachte Vertrauen ganz herzlich bedanken.

Bei Prof. Thomas Walther bedanke ich mich für seinen wissenschaftlichen Rat und seine Unterstützung. Auch sein Engagement, seine Diskussionsbereitschaft und sein Fachwissen waren ein hilfreicher Beitrag zu dieser Arbeit. Meinen Dank auch an alle Mitarbeiter seiner Arbeitsgruppe, sie schafften durch ihre Einsatzbereitschaft und Unterstützung eine produktive Arbeitsatmosphäre. Besonderer Dank gilt hier Florian Gemhardt und Helmut Würdemann die mir jederzeit bei der Arbeit und in allen Lebenslagen zur Seite gestanden haben.

Auch bei Herrn Prof. Michael Bader und seinen Mitarbeitern am Max-Delbrück-Centrum (MDC) möchte ich mich dafür bedanken, dass sie mir am Anfang dieser Arbeit bei der Aneignung neuer Techniken und Methoden mit ihrer großen Erfahrung unterstützend zur Seite gestanden und dort wesentlich zu einer produktiven und angenehmen Arbeitsatmosphäre beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt hierbei Dr. Natalia Alenina, Monika Nitz und Adelheid Böttger, die auch nach meinem Weggang vom MDC ebenso selbstverständlich immer für Fragen offen waren.

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AA/BAA	Acrylamid/ bis-Acrylamid
AC	Adenylatcyklase
ACE	Angiotensin-,Converting'-Enzym
ACE2	Angiotensin-,Converting'-Enzym 2
ACEI	Angiotensin-,Converting'-Enzym-Inhibitor
AF	Gewebefläche
Amp	Ampicillin
ANG (1-7)	Angiotensin (1-7)
ANG (1-9)	Angiotensin (1-9)
ANG I	Angiotensin I; Angiotensin (1-10)
ANG II	Angiotensin II; Angiotensin (1-8)
ANG III	Angiotensin III; Angiotensin (2-8)
ANG IV	Angiotensin IV; Angiotensin (3-8)
AOGEN	Angiotensinogen
AK	Antikörper
AP-1	,activator'-Protein-1
APS	Ammoniumpersulfat
AS	Aminosäuren
AT ₁ R	Angiotensin II Rezeptor AT ₁
AT ₂ R	Angiotensin II Rezeptor AT ₂
B ₁ R	Bradykinin B ₁ -Rezeptor
B ₂ R	Bradykinin B ₂ -Rezeptor
BD	Blutdruck
bidest.	bidestilliertes Wasser
BK	Bradykinin
BKR	Bradykininrezeptor
BNP	,Brain' Natriuretisches Peptid
bp	Basenpaar
BSA	bovines (Rinder-) Serumalbumin
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CAT	Chloramphenicol-Acetyltransferase
cDNA	Copy-Desoxyribonukleinsäure
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
chrom.	chromosomal
CIAA	Chloroform/Isoamylalkohol
CMC	Kardiomyozyt
Col I	Kollagen I
COX	Cyclooxygenase
CPM	Carboxypeptidase M
CPN	Carboxypeptidase N
Da	Dalton
DAG	Diacylglycerol
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DEPC	Diethylpyrokarbonat
DMEM	,Dulbecco's modifiziertes Eagle's Medium'

DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNase	Desoxyribonuklease
dP/dt_{\max}	maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit
dP/dt_{\min}	minimale linksventrikuläre Druckabfallsgeschwindigkeit
DTT	Dithiothreitol
E	Exon
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EC	Endothelzellen
EDHF	„Endothelium-derived Hyperpolarizing Factor“
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eNOS	endotheliale Stickstoffoxid-Synthase
EOX	Epoxygenase
E-Puffer	Elektrophoresepuffer
EtBr	Ethidiumbromid
Fa.	Firma
FB	Fibroblast
FCS	fötale Kälberserum
G418	Neomycin
GAPDH	Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase
GPgR	G-Protein gekoppelter Rezeptor
GTE	Glukose-Tris-EDTA
Hoe	Hoe 140 (Icatibant)
HS	Homo sapiens
I	Intron
ICE	Interleukin-Konversionsenzym
ICEI	Interleukin-Konversionsenzym-Inhibitor
IL1 β	Interleukin-1 β
IP ₃	Inositol-1,4,5-Trisphosphat
IPTG	Isopropylthiogalactosid
Irb	Irbesartan
kb	Kilobase(n)
kD	Kilodalton
KKS	Kallikrein-Kinin-System
KL	Kallidin
KLK	Kallikrein
KO	„knockout“
LB	Luria „Broth“
LV	linker Ventrikel
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVP	linksventrikulärer (Spitzen-) Druck
MI	Myokardinfarkt
MM	Mus musculus
mRNA	Messenger-RNA
MW	Mittelwert
NEP	Neutrale Endopeptidase

NF κ B	,nuclear factor- κ B'
NO	Stickstoffoxid
NOS	Stickstoffoxid-Synthase
n.s.	nicht signifikant
OD	Optische Dichte
OP	Operation
P	Promotor
PAA	Polyacrylamid
PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	PD 123319
PEG	Polyethylenglycol
PGI ₂	Prostaglandin 2; Prostazyklin
PIP ₂	Phosphatidylinosit-4,5-Bisphosphat
PKC	Proteinkinase C
PLA ₂	Phospholipase A ₂
PLC	Phospholipase C
Qui	Quinapril
r	Ratte
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAS	Renin-Angiotensin-System
RE	Restriktions-Enzym
RIVA	Ramus interventriculares anterior
RN	Rattus norvegicus
RNA	Ribonukleinsäure
RNase	Ribonuklease
RPA	,RNase-Protection-Assay'
rpm	Umdrehungen pro Minute
rT	reverse Transkription
RT	Raumtemperatur
RV	rechter Ventrikel
SAS	,Splice-Acceptor-Site'
Sham	schein-operiert
SD	Sprague Dawley-Ratte(n)
SDS	Sodium (Natrium-) Dodecylsulfat
SEM	Standardabweichung
SHR	spontan hypertensive Ratte(n)
SHRSP	schlaganfallgefährdete spontan hypertensive Ratte(n)
STZ	Streptozotocin
SVAB	supravalvuläres Aortenbanding
TAE	Tris-Acetat-EDTA-Puffer
TE	Tris-EDTA-Puffer
TEMED	N, N, N',N'-Tetramethylethyldiamin
TF	Transkriptionsfaktor
TNF- α	Zytokin-Tumor-Nekrose-Faktors- α
Tris	Trishydroxymethylaminomethan
TSS	Transkriptionsstartpunkt

U	Unit(s)
üN	über Nacht
UTR	untranslatierter Bereich
UV	Ultraviolett
Vol	Volumen
VSMC	vaskuläre glatte Muskelzellen
WKY	Wistar Kyoto Ratte(n)
X-Gal	5-Bromo-4-chloro-3-indolyl- β -D-galactosid
ZNS	zentrales Nervensystem

Die Abkürzungen zur Bezeichnung der Aminosäuren und Nukleotide entsprechen der Drei- bzw. Einbuchstaben-Nomenklatur.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Das Kallikrein-Kinin-System	1
1.1.1.	Geschichte des Kallikrein-Kinin-Systems.....	1
1.1.2.	Das Plasma- und das Gewebe-Kallikrein-Kinin-System.....	2
1.1.2.1.	Das plasmatische Kallikrein-Kinin-System	2
1.1.2.2.	Das Gewebe-Kallikrein-Kinin-System	2
1.1.2.3.	Das endotheliale und das kardiale Kallikrein-Kinin-System	3
1.1.3.	Bestandteile und Organisation des Kallikrein-Kinin-Systems.....	3
1.2.	Die Bradykinin-Rezeptoren	6
1.2.1.	Der Bradykinin B ₁ -Rezeptor	7
1.2.2.	Der Bradykinin B ₂ -Rezeptor	8
1.3.	Genomische Organisation, Struktur und Expression des Bradykinin B ₁ - und B ₂ -Rezeptors	8
1.3.1.	Lokalisation auf dem Genom.....	8
1.3.2.	Die Exon-Intron-Struktur	9
1.3.3.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren in verschiedenen Spezies und Geweben	10
1.3.4.	Die Promotorregion und die Regulationsmechanismen	11
1.3.5.	Die Proteinstruktur des B ₁ - und B ₂ -Rezeptors.....	12
1.4.	Bradykinin-Rezeptoren als Mitglieder der Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren.....	13
1.4.1.	Allgemeine Merkmale der G-Protein gekoppelten Rezeptoren	13
1.4.2.	Die Signaltransduktion von G-Protein gekoppelten Rezeptoren	14
1.4.3.	Die Signaltransduktion des B ₁ - und B ₂ -Rezeptors	16
1.5.	Interaktion des Kallikrein-Kinin- und des Renin-Angiotensin- Systems	17
1.5.1.	Das Renin-Angiotensin-System	18
1.5.2.	Kardiovaskuläre Bedeutung der Interaktion der Systeme	19
1.6.	Pathophysiologie des Herzens.....	22
1.6.1.	Linksventrikuläre Hypertrophie.....	22
1.6.2.	Diabetische Kardiomyopathie.....	23
1.6.3.	Ischämische Kardiomyopathie	24
1.6.4.	Zytokine in der kardialen Pathophysiologie	25
1.6.4.1.	Die Zytokine	25
1.6.4.2.	Pathophysiologische Bedeutung der Zytokine im kardialen System	25
1.7.	Ziel der Arbeit.....	27
2.	Material	28
2.1.	Synthetische Oligonukleotid-Primer	28
2.2.	Verwendete Bakterien	29
2.3.	Vektoren.....	29
2.3.1.	Vektoren zur Klonierung.....	29
2.3.2.	Vektoren mit einklonierten Fragmenten	30
2.4.	Antikörper.....	32

2.5.	Zelllinien	32
2.6.	Tierversuche	33
2.6.1.	Tierstämme	33
2.6.2.	Chirurgische Verbrauchsmaterialien	33
2.6.3.	Chirurgische Instrumente und Geräte	34
2.6.4.	Pharmaka.....	34
2.7.	Enzyme und Radiochemikalien.....	35
2.8.	Geräte und Materialien zur Dokumentation.....	35
2.9.	Medien.....	36
2.9.1.	Bakterienkultur	36
2.9.2.	Zellkultur.....	36
2.10.	Stammlösungen, Puffer und Gele	37
2.10.1.	Stammlösungen und Puffer.....	37
2.10.2.	Gele	38
2.11.	Chemikalien	38
2.12.	Gebrauchsfertige Reaktionssysteme	39
3.	Methoden	40
3.1.	DNA.....	40
3.1.1.	Techniken zur Klonierung	40
3.1.2.	Ligation von DNA-Fragmenten.....	40
3.1.3.	DNA-Transformation in Bakterien	40
3.1.4.	Präparation von Plasmid-DNA	41
3.1.5.	Präparation von genomischer DNA.....	41
3.1.6.	Southern-Blot-Technik	42
3.1.6.1.	Radioaktive Markierung von DNA-Sonden.....	42
3.1.6.2.	Auftrennung der DNA im Agarosegel und Kapillar-Blot.....	43
3.1.6.3.	Hybridisierung	43
3.1.7.	DNA-Sequenzierung und Sequenzanalyse.....	43
3.1.8.	Herstellung und Klonierung von PCR-Fragmenten	44
3.1.8.1.	Herstellung von PCR-Fragmenten	44
3.1.8.2.	Klonierung von PCR-Fragmenten	45
3.1.9.	PCR zur Genotypisierung	45
3.2.	RNA	46
3.2.1.	RNA-Extraktion aus Organen und Zellen	46
3.2.2.	Reverse Transkription	47
3.2.3.	Amplifizierung von B ₁ R- und B ₂ R-RNA-Enden	47
3.2.4.	„RNase-Protection-Assay“	48
3.3.	Proteine.....	49
3.3.1.	Immunhistochemie	49
3.3.1.1.	Präparation der Organe	49
3.3.1.2.	Immunhistochemischer Proteinnachweis	50
3.4.	Zellkultur	51
3.4.1.	Kultivierung von neonatalen Kardiomyozyten	51
3.4.2.	Behandlung der neonatalen Kardiomyozyten.....	51
3.5.	Tierversuche	52
3.5.1.	Chirurgische Behandlung der Tiere.....	52

3.5.1.1.	Narkose und Beatmung	52
3.5.1.2.	Aortenbanding.....	52
3.5.1.3.	Scheininfarkt und Myokardinfarkt.....	53
3.5.2.	Induktion von Diabetes mellitus Typ I.....	53
3.5.3.	Pharmakologische Behandlung der Tiere	54
3.5.4.	Messung physiologischer Herzparameter	55
3.6.	Statistische Auswertung.....	55
4.	Ergebnisse.....	56
4.1.	Genstruktur der Bradykinin-Rezeptoren.....	56
4.1.1.	Genstruktur der Bradykinin B ₁ -Rezeptoren	57
4.1.1.1.	Sequenzvergleiche der B ₁ -Rezeptorbasenpaarfolge	57
4.1.1.1.1.	Sequenzvergleiche der Rattesequenzen	57
4.1.1.1.2.	Sequenzvergleiche der Mausequenzen	57
4.1.1.1.3.	Sequenzvergleiche der humanen Sequenzen	58
4.1.1.1.4.	Gegenüberstellung der Sequenzen von Ratte, Maus und Mensch	59
4.1.1.2.	Analyse des Ratten-B ₁ -Rezeptorgens auf weitere Promotoren.....	59
4.1.1.3.	Analyse des alternativen Spleißens im B ₁ -Rezeptorgen	62
4.1.1.3.1.	Design der Sonde	62
4.1.1.3.2.	Alternatives Spleißen des B ₁ -Rezeptorgens im Herzen	63
4.1.1.4.	Schematische Darstellung der Genstruktur des B ₁ -Rezeptors.....	64
4.1.2.	Genstruktur der Bradykinin B ₂ -Rezeptoren	65
4.1.2.1.	Sequenzvergleiche der B ₂ -Rezeptorbasenpaarfolge	65
4.1.2.1.1.	Sequenzvergleiche der Rattesequenzen	65
4.1.2.1.2.	Sequenzvergleiche der Mausequenzen	66
4.1.2.1.3.	Sequenzvergleiche der humanen Sequenzen	66
4.1.2.1.4.	Gegenüberstellung der Sequenzen von Ratte, Maus und Mensch	67
4.1.2.2.	Analyse des Ratten-B ₂ -Rezeptorgens auf weitere Promotoren.....	68
4.1.2.3.	Analyse des alternativen Spleißens im B ₂ -Rezeptorgen	70
4.1.2.3.1.	Design der Sonde	70
4.1.2.3.2.	Alternatives Spleißen des B ₂ -Rezeptorgens im Herzen	71
4.1.2.4.	Schematische Darstellung der Genstruktur des B ₂ -Rezeptors.....	72
4.2.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren unter physiologischen Bedingungen.....	72
4.2.1.	B ₁ -Rezeptor Expression unter physiologischen Bedingungen	73
4.2.1.1.	Organspezifische Expression des B ₁ -Rezeptors.....	73
4.2.1.2.	Ontogenetischer Verlauf der Expression des B ₁ -Rezeptors.....	74
4.2.2.	B ₂ -Rezeptor Expression unter physiologischen Bedingungen	74
4.2.2.1.	Organspezifische Expression des B ₂ -Rezeptors.....	74
4.2.2.2.	Ontogenetischer Verlauf der Expression des B ₂ -Rezeptors.....	75
4.3.	Rezeptorregulation unter pathophysiologischen Bedingungen	76
4.3.1.	Modell der linksventrikulären Hypertrophie nach Induktion einer supravalvularen Aortenstenose.....	76
4.3.1.1.	Kardiale Charakterisierung des Modells der LVH.....	76
4.3.1.2.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren im Modell der LVH	77
4.3.2.	Kardiale und molekulare Charakterisierung der Tiere mit diabetischer Kardiomyopathie	78

4.3.2.1.	Genotypisierung der KLK-transgenen Tiere	78
4.3.2.2.	Blutzucker und Gewicht der diabetischen Tiere	79
4.3.2.3.	Kardiale Charakterisierung der Wildtyp- und TGR(hKLK1)-Ratten	79
4.3.2.4.	Expression von Kallikrein, den Bradykinin-Rezeptoren und von Interleukin 1 β im linken Ventrikel	80
4.3.2.5.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren und von Interleukin 1 β im rechten Ventrikel	83
4.3.3.	Modell des Myokardinfarktes.....	84
4.3.3.1.	Kardiale Charakterisierung der wildtypischen Ratten.....	85
4.3.3.2.	Charakterisierung der wildtypischen Ratten ohne Behandlung	87
4.3.3.2.1.	Charakterisierung der Tiere 6 Stunden nach Myokardinfarkt	87
4.3.3.2.2.	Charakterisierung der Tiere 6 Tage nach Myokardinfarkt	89
4.3.3.2.3.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren im linken Ventrikel 3 Wochen nach Myokardinfarkt.....	91
4.3.3.2.4.	Expression von Kollagen und Interleukin 1 β im linken Ventrikel 3 Wochen nach Myokardinfarkt.....	95
4.3.3.2.5.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren im rechten Ventrikel 3 Wochen nach Myokardinfarkt.....	96
4.3.3.3.	Effekte der pharmakologischen Behandlung nach Myokardinfarkt.....	97
4.3.3.3.1.	Behandlung mit ACE-Inhibitor bzw. AT ₁ -Rezeptor-Antagonist	97
4.3.3.3.1.1.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren im linken Ventrikel 6 Tage nach Myokardinfarkt.....	97
4.3.3.3.1.2.	Expression von Interleukin 1 β im linken Ventrikel 6 Tage nach Myokardinfarkt.....	100
4.3.3.3.1.3.	mRNA-Expression der Bradykinin-Rezeptoren im linken Ventrikel 3 Wochen nach Myokardinfarkt.....	100
4.3.3.3.1.4.	Protein-Expression der Bradykinin-Rezeptoren im linken Ventrikel 3 Wochen nach Myokardinfarkt.....	103
4.3.3.3.1.5.	Expression von Kollagen im linken Ventrikel 3 Wochen nach Myokardinfarkt.....	106
4.3.3.3.1.6.	Expression von ACE im linken Ventrikel 3 Wochen nach Myokardinfarkt.....	107
4.3.3.3.2.	Behandlung mit AT ₂ -Rezeptor-Antagonist.....	110
4.3.3.3.2.1.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren und von Kollagen 6 Tage nach Myokardinfarkt.....	110
4.3.3.3.2.2.	Expression des B ₂ -Rezeptors 3 Wochen nach Myokardinfarkt	112
4.3.3.3.3.	Behandlung mit ICE-Inhibitor	112
4.3.3.3.3.1.	Kardiale Charakterisierung 6 Stunden nach Myokardinfarkt	112
4.3.3.3.3.2.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren 6 Stunden nach Myokardinfarkt.....	113
4.3.3.3.3.3.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren 3 Wochen nach Myokardinfarkt.....	114
4.3.3.4.	Induktion des Myokardinfarktes bei AT ₁ -transgenen Tiere	114
4.3.3.4.1.	Kardiale Charakterisierung 6 Tage nach Myokardinfarkt	115
4.3.3.4.2.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren 6 Tage nach Myokardinfarkt	115

4.3.3.4.3.	Expression von Interleukin 1 β und des AT ₁ -Rezeptors 6 Tage nach Myokardinfarkt.....	117
4.3.3.4.4.	Kardiale Charakterisierung 3 Wochen nach Myokardinfarkt	118
4.3.3.4.5.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren 3 Wochen nach Myokardinfarkt	119
4.3.3.4.6.	Expression von Interleukin 1 β und des AT ₁ -Rezeptors 3 Wochen nach Myokardinfarkt	120
4.3.3.5.	KLK-transgene Tiere 3 Wochen nach Myokardinfarkt.....	122
4.3.3.5.1.	Kardiale Charakterisierung der infarzierten Tiere.....	122
4.3.3.5.2.	Expression von Kollagen.....	122
4.4.	Regulation der Bradykinin-Rezeptoren in anderen Tiermodellen	123
4.4.1.	Charakterisierung von AT ₁ -Rezeptor-defizienten Tieren	124
4.4.2.	Charakterisierung von B ₁ -Rezeptor-defizienten Tieren.....	125
4.4.2.1.	Expression des B ₂ -Rezeptors bei 5 Monate alten Tieren.....	125
4.4.2.2.	Expression des B ₂ -Rezeptors und von BNP bei 15 Monate alten Tieren.....	126
4.4.3.	Charakterisierung von B ₂ -Rezeptor-defizienten Tieren.....	127
4.4.3.1.	Expression des B ₁ -Rezeptors bei 5 Monate alten Tieren.....	128
4.4.3.2.	Expression des B ₁ -Rezeptors und von BNP bei 15 Monate alten Tieren.....	128
4.5.	Regulation der Bradykinin-Rezeptoren in neonatalen Kardiomyozyten	129
4.5.1.	Einfluss von ANG II auf die Expression der Bradykinin- Rezeptoren.....	130
4.5.2.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren bei pharmakologischer Behandlung.....	131
5.	Diskussion.....	134
5.1.	Genstruktur der Bradykinin-Rezeptoren.....	134
5.1.1.	Genstruktur des B ₁ -Rezeptors	134
5.1.2.	Genstruktur des B ₂ -Rezeptors	138
5.2.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren unter physiologischen Bedingungen.....	143
5.2.1.	Gewebespezifische und zeitabhängige Expression des B ₁ - Rezeptors unter physiologischen Bedingungen	143
5.2.2.	Gewebespezifische und zeitabhängige Expression des B ₂ - Rezeptors unter physiologischen Bedingungen	145
5.3.	Regulation der Bradykinin-Rezeptoren unter pathophysiologischen Bedingungen.....	146
5.3.1.	Modell der Bluthochdruck-induzierten linksventrikulären Hypertonie.....	146
5.3.2.	Modell der diabetischen Kardiomyopathie	148
5.3.2.1.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren beim diabetischen Wildtyp ..	149
5.3.2.2.	Expression der Bradykinin-Rezeptoren bei diabetischen Tieren mit aktiviertem Kallikrein-Kinin-System	151
5.3.3.	Der Myokardinfarkt.....	153
5.3.3.1.	Expression des B ₁ -Rezeptors beim Myokardinfarkt	154

5.3.3.2.	Expression des B ₂ -Rezeptors beim Myokardinfarkt	156
5.3.3.3.	Der Einfluß des AT ₁ -Rezeptors auf die Bradykinin-Rezeptoren beim Myokardinfarkt.....	160
5.3.3.4.	Der Einfluß des AT ₂ -Rezeptors auf die Bradykinin-Rezeptoren beim Myokardinfarkt.....	163
5.3.3.5.	Der Einfluß von IL1 β auf die Expression des B ₁ -Rezeptors beim Myokardinfarkt.....	166
5.3.3.6.	Der Einfluß von IL1 β auf die Expression des B ₂ -Rezeptors beim Myokardinfarkt.....	167
5.3.3.7.	Der Einfluß des ICE-Inhibitors auf die Bradykinin-Rezeptoren beim Myokardinfarkt.....	169
5.3.3.8.	Das kardiale ‚Remodeling‘ beim Myokardinfarkt	170
5.4.	Die Genetische Defizienz der Bradykinin-Rezeptoren	172
5.4.1.	Die Defizienz des B ₁ - Rezeptors bei Mäusen.....	172
5.4.2.	Die Defizienz des B ₂ - Rezeptors bei Mäusen.....	174
6.	Zusammenfassung	176
7.	Literatur	180
8.	Anlagen	224
8.1.	B ₁ - und B ₂ -Rezeptorsequenzen	224
8.2.	Karten der RPA-Sonden-tragenden Plasmide.....	236
8.3.	Graphische Zusammenfassung der Promotoranalyse	247
8.4.	Blutzucker und Körpergewicht der diabetischen Ratten.....	250
8.5.	Dimensionierung der Elektrophorese-Marker.....	252