

## 8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungen

Abbildung 1.1: Signalweg der extrinsischen apoptotischen Kaskade.....	5
Abbildung 1.2: Signalweg der intrinsischen apoptotischen Kaskade. ....	9
Abbildung 1.3: Aufbau der Bcl-2-Familien-Mitglieder. ....	10
Abbildung 1.4: Verknüpfung zwischen den Signalwegen der extrinsischen und intrinsischen apoptotischen Kaskade. ....	11
Abbildung 1.5: Modell des „wechselnden Regelwiderstandes“ der Bcl-2-Familien- Proteine. ....	12
Abbildung 1.6: Aufbau von HMWK und LMWK. ....	15
Abbildung 1.7: Einfluß- und Risikofaktoren bei der Entstehung von AAA.....	20
Abbildung 2.1: mRNA-Qualitätskontrolle mittels eines 1,5%igen TBE-Agarose-Gels. .....	34
Abbildung 2.2: Beispiel einer Amplifizierungskurve in der Real-Time PCR. ....	37
Abbildung 2.3: Beispiel einer Schmelzkurve in der Real-Time PCR. ....	39
Abbildung 2.4: pCEP4-Vektor. ....	42
Abbildung 2.5: Zellkernveränderung im Verlauf der Apoptose.....	48
Abbildung 2.6: UV-Spektrum von HMWK vor und nach der Fluoreszenzmarkierung. .....	49
Abbildung 3.1: Vaskuläre glatte Gefäßmuskelzellen.....	57
Abbildung 3.2: Konzentrationsabhängiger und substanzabhängiger Effekt auf die Apoptoseinduktion in VSMC.....	59
Abbildung 3.3: Konzentrationsabhängiger inhibitorischer Effekt von HMWK auf die Apoptoseinduktion in VSMC.....	60
Abbildung 3.4: Inhibierung der Cleaved Caspase-3 durch HMWK. ....	61
Abbildung 3.5: Vergleich der inhibitorischen Wirkung von HMWK und HKa auf Cleaved Caspase-3. ....	62
Abbildung 3.6: Vergleich der Caspase-3 Aktivität in VSMC.....	63
Abbildung 3.7: Bestimmung des apoptotischen Indexes in Wistar, BN und BN/Ka....	64
Abbildung 3.8: Bestimmung des apoptotischen Indexes unter Ko-Stimulation mit HKa. .....	65

---

Abbildung 3.9: Bestimmung des apoptotischen Indexes in humanen VSMC. ....	66
Abbildung 3.10: Inhibierung der Caspase-8-Aktivität durch HMWK. ....	68
Abbildung 3.11: Keine Regulation von Fas in VSMC. ....	69
Abbildung 3.12: Inhibierung der Cleaved Caspase-9 durch HMWK. ....	71
Abbildung 3.13: Inhibierung der Cytochrom C Freisetzung durch HMWK. ....	72
Abbildung 3.14: Inhibierung der Cathepsin B Freisetzung durch HMWK. ....	73
Abbildung 3.15: Regulation der Cathepsin B-Aktivität in VSMC. ....	75
Abbildung 3.16: Regulation von Bcl-X <sub>L</sub> durch HMWK. ....	77
Abbildung 3.17: Keine Regulation von Bcl-2 in VSMC. ....	78
Abbildung 3.18: Regulation von Phospho-42/44-MAPK durch HMWK. ....	79
Abbildung 3.19: Vergleich der basale mRNA Expression in VSMC von BN und BN/Ka. .....	80
Abbildung 3.20: Einfluß von HMWK auf die Procaspase-3 mRNA Expression. ....	81
Abbildung 3.21: Einfluß von HMWK auf die Bcl-X <sub>L</sub> mRNA Expression. ....	82
Abbildung 3.22: HMWK mRNA Expression in Leber, Aorta und VSMC. ....	83
Abbildung 3.23: HMWK mRNA Expression in Leber und VSMC. ....	84
Abbildung 3.24: HMWK mRNA Expression in Leber und stimulierten VSMC. ....	85
Abbildung 3.25: HMWK mRNA Expression in Leber und VSMC nach Stimulation mit LPS. ....	86
Abbildung 3.26: T-Kininogen mRNA Expression in Leber, Aorta und VSMC. ....	87
Abbildung 3.27: Inhibitorischer Effekt von HMWK auf den apoptotischen Index in VSMC. ....	89
Abbildung 3.28: Inhibitorischer Effekt von HMWK-Vektor auf die Apoptoseinduktion in VSMC. ....	90
Abbildung 3.29: HMWK mRNA Expression in hAoSMC mit HMWK- Expressionsvektor. ....	91
Abbildung 3.30: Zeitabhängige Aufnahme von HMWK in VSMC von BN/Ka. ....	92
Abbildung 3.31: Zeitabhängige Aufnahme von HMWK in VSMC von BN. ....	93
Abbildung 3.32: Repräsentatives Beispiel der Negativkontrolle für die Aufnahme von HMWK in VSMC. ....	94
Abbildung 3.33: Zeitabhängige Aufnahme von HKa in VSMC von BN/Ka. ....	96
Abbildung 3.34: Zeitabhängige Aufnahme von HKa in VSMC von BN. ....	97

Abbildung 3.35: Repräsentatives Beispiel der Negativkontrolle für die Aufnahme von HKa in VSMC.....	98
Abbildung 3.36: Reversibilität der Aufnahme von HMWK in VSMC von BN und BN/Ka .....	99
Abbildung 3.37: Blockierung der zellulären Aufnahme von HMWK mit dem Endozytose-Inhibitor Phenylarsin Oxid.....	101
Abbildung 3.38: Kolokalisation von HMWK mit Caspase-3 bzw. Cathepsin B.....	102
Abbildung 3.39: Überlappungskoeffizienten der Kolokalisation von HMWK mit Caspase-3 bzw. Cathepsin B .....	104
Abbildung 4.1: Interaktive Mechanismen die zur Apoptose der VSMC und somit zur Entstehung der AAA beitragen.....	108
Abbildung 4.2: Apoptotische Kaskade in VSMC nach Stimulation mit dem Apoptoseinduktions-Cocktail und inhibitorische Angriffspunkte von HMWK.....	112
Abbildung 4.3: Transkriptionelle Kontrolle von Bcl-X <sub>L</sub> durch Phosphorylierung der 42/44 MAPK.....	114

## Tabellen

Tabelle 1.1: Übersicht über die physiologischen Cystein-Proteasen-Inhibitoren.....	14
Tabelle 1.2: Funktionen der Domänen von Kininogen [ <sup>119</sup> , <sup>118</sup> ]. .....	16
Tabelle 2.1: Zusammensetzung des Real-Time PCR Mastermixes.....	26
Tabelle 2.2: Verzeichnis der verwendeten Primer. (semi = semiquantitative PCR)...	27
Tabelle 2.3: Verzeichnis der verwendeten primären und sekundären Antikörper.....	29
Tabelle 2.4: Zusammensetzung des RT-Reaktionansatzes zur cDNA-Synthese.....	35
Tabelle 2.5: PCR-Reaktionsansatz und Temperaturprogramm.....	36
Tabelle 2.6: Real-Time PCR Reaktionsansatz.....	39
Tabelle 2.7: Protokoll zum Restriktionsverdau von Plasmid-DNA.....	42
Tabelle 2.8: Protokoll zur Ligation.....	43
Tabelle 2.9: Zusammensetzung eines SDS-Polyacrylamidgels.....	46
Tabelle 2.10: Zusammensetzung Enzymlösungen zur Isolierung von VSMC.....	51

Tabelle 2.11: Zusammensetzung Apoptoseinduktions-Cocktails zur Induktion der Apoptose in VSMC.....	53
Tabelle 2.12: Zusammensetzung des Transfektionsmixes.....	53