

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

Abb. 1.1.: Schema der Regulation von Blutglukose.....	1
Abb. 1.2.: Prävalenz von Übergewicht BMI ≥ 30 in den USA im Jahr 1991 und 2001[6]	2
Abb. 1.3.: Verbreitung von Diabetes in den USA im Jahr 1991 und 2001[6]	4
Abb. 1.4.: Diagnose des Metabolischen Syndroms nach den NCEP ATPIII- Kriterien[19]	6
Abb. 1.5.: Organisation der murinen PPAR- Rezeptoren.....	9
Abb. 1.6.: Molekularer Mechanismus der Genregulation durch PPAR γ	10
Abb. 1.7.: Differenzierungskaskade der Adipogenese, aus [71].....	12
Abb. 1.8.: Struktur von Rosiglitazon und Pioglitazon.....	14
Abb. 1.9.: Insulinsensitivierung durch TZDs [48].....	15
Abb. 1.10.: RAS mit Angriffspunkt der AT $_1$ -Antagonisten	17
Abb. 1.11.: Strukturformeln der verwendeten AT $_1$ -Antagonisten.....	18
Abb. 1.12.: Einfluss von Irbesartan auf Lipideinlagerung, aus [141].....	20
Abb. 2.1.: Zyklusverlauf zur Ermittlung des linearen Bereiches am Bsp. von aP2.....	30
Abb. 2.2.: Zyklusprogramm einer Standard Real-Time	31
Abb. 2.3.: Real-Time Standardkurvenamplifikation und berechnete Kurve	32
Abb. 2.4.: Genotypisierung der AT2R defizienten MEFs	34
Abb. 2.5.: mRNA- Qualitätskontrolle mittels eines TBE-Agarosegels	35
Abb. 2.6.: Proteinexpression am Beispiel eines His-markierten RXR α und eines PPAR γ -GST	38
Abb. 2.7.: Aufreinigung eines His-markierten Proteines.....	39
Abb. 2.8.: Zeitverlauf der Abspaltung eines His-Restes.....	39
Abb. 2.9.: Zeitschema der Fettzellendifferenzierung in 3T3-L1 Präadipozyten	43
Abb. 3.1.: Markergenexpression während der Differenzierung von 3T3-L1 Präadipozyten.....	49
Abb. 3.2.: Vergleich Triglyzerideinlagerung.....	50
Abb. 3.3.: Einfluss von Irbesartan auf die Differenzierung.....	51
Abb. 3.4.: Dosisabhängiger Einfluss verschiedener AT $_1$ -Antagonisten auf die aP2- Expression	52
Abb. 3.5.: Einfluss von Irbesartan auf die PPAR γ_2 - Expression	53
Abb. 3.6.: Aktivierung von endogenem PPAR γ durch AT $_1$ -Antagonisten.....	54
Abb. 3.7.: PC12W- Zellen der verwendeten Passagen exprimieren keine AT $_1$ - Rezeptoren	55
Abb. 3.8.: Induktion von PPAR γ -Aktivität in PC12W Zellen.....	56
Abb. 3.9.: Adipogener Effekt von Irbesartan, Telmisartan und Pioglitazon auf AT2(-/-) MEFs	57
Abb. 3.10.: Induzierte aP2-Expression in AT2(-/-) MEFs	58
Abb. 3.11.: Aktivierung der PPAR γ - LBD in transient transfizierten PC12- Zellen	59
Abb. 3.12.: PPAR γ - Liganden- abhängige Differenzierung von 3T3-L1 Zellen.....	61
Abb. 3.13.: Inhibierung durch einen PPAR γ - Antagonisten (GW9662).....	62
Abb. 3.14.: Partielle Inhibierung der induzierten aP2-mRNA Expression mit GW9662	63
Abb. 3.15.: Losartan und seine Metaboliten.....	64
Abb. 3.16.: Differenzierung von 3T3-L1.....	64
Abb. 3.17.: PPAR γ - Liganden- abhängige Differenzierung mit Losartan und EXP3179.....	65
Abb. 3.18.: Aktivierung der PPAR γ - LBD in transient transfizierten PC12W- Zellen	66
Abb. 3.19.: Differenzierung humaner Präadipozyten mit Telmisartan und Irbesartan.....	67
Abb. 3.20.: Lipidgehalt der Zellen, differenziert in Anwesenheit der AT $_1$ -Antagonisten	68
Abb. 3.21.: Regulation der Adiponektin- Expression in humanen Adipozyten.....	69
Abb. 3.22.: Telmisartan besitzt partielle agonistische Aktivität.....	70
Abb. 3.23.: Telmisartan aktiviert schwach die PPAR α - LBD.....	72
Abb. 3.24.: Vergleich der partiellen Proteaseverdau von rekomb. [35 S]-hPPAR γ_2 durch Trypsin	74
Abb. 3.25.: Partielle Proteaseverdau in Anwesenheit von Telmisartan und Irbesartan	75
Abb. 3.26.: Konzentrationsverlauf von Telmisartan im partiellen [35 S]-hPPAR γ_2 - Verdau.....	76
Abb. 3.27.: Einfluss von Pioglitazone und den AT $_1$ - Antagonisten auf die PPAR γ - Expression	77
Abb. 3.28.: Zeitverlauf der Supression der PPAR γ_2 - Expression.....	78
Abb. 3.29.: AT $_1$ - Antagonisten vermindern PPAR γ - Proteinexpression	79
Abb. 3.30.: AT $_1$ - Antagonisten vermindern PPAR γ - mRNA Expression in humanen Adipozyten	80
Abb. 3.31.: Organisation des Korepressors NCoR	81
Abb. 3.32.: Einfluss der Liganden auf die Interaktion von PPAR γ mit NCoR.....	82
Abb. 3.33.: Organisation der Koaktivatoren DRIP205 und TIF-2 [195, 196].....	83

Abb. 3.34.: Einfluss der Liganden auf die Interaktion von PPAR γ mit DRIP205 und TIF-2.....	84
Abb. 3.35.: Einfluss von Rosiglitazon auf die Bindung von Kofaktorpeptiden	85
Abb. 3.36.: Einfluss von Telmisartan und Irbesartan auf die Bindung von Kofaktorpeptiden.....	86
Abb. 3.37.: Ligandenabhängige PPAR γ - Aktivität mit ektopischer TIF-2 Expression	87
Abb. 3.38.: Qualitativ gleich regulierte Gene in Adipozyten	89
Abb. 3.39.: Qualitativ unterschiedlich regulierte Gene in Adipozyten.....	90
Abb. 3.40.: Expression gleich regulierter Gene, gemessen mit Real-Time PCR.....	91
Abb. 3.41.: Expression unterschiedlich regulierter Gene, gemessen mit Real-Time PCR.....	92
Abb. 3.42.: Deoxyglukoseaufnahme von 3T3-L1 Adipozyten.....	94
Abb. 3.43.: Erste Kristalle der PPAR γ - LBD nach 3 monatigem Wachstum	95
Abb. 3.44.: Struktur des PPAR γ - LBD Homodimers mit 2x Pioglitazon.....	96
Abb. 3.45.: Bindungen von Pioglitazon in Molekül A und B.....	97
Abb. 4.1.: Korrelation zwischen Potenz der PPAR γ - Aktivierung und der Substanzlipophilie	104
Abb. 4.2.: Hypothetische Rolle der PPAR γ - Aktivierung in der Glukosehomöostase	110

Tabellen:

Tabelle 1.1.: Sezernierte Proteine des Fettgewebes mit auto- para- oder endokriner Wirkung.....	7
Tabelle 1.2.: Pharmakokinetik und Standarddosen der verwendeten AT $_1$ -Antagonisten [116, 128].....	19
Tabelle 2.1.: Verzeichnis der verwendeten Primer	25
Tabelle 2.2.: Verzeichnis aller verwendeten Plasmide	26
Tabelle 2.3.: Bakteriell exprimierte Proteine und Anwendung	37
Tabelle 3.1.: Vergleich von EC $_{50}$ -Werten und Effizienzen der PPAR γ - LBD Aktivierung	60
Tabelle 3.2.: Vergleich von EC $_{50}$ -Werten und Effizienzen der PPAR α - LBD Aktivierung	72