

HORMONE!!!

LIGANDENGESTEUERTER KANAL!!

Diese Ionenkanäle öffnen oder schließen
nach der Bindung des Hormons.

Sie vermitteln die schnellste Reaktion auf Hormone.
(Acetylcholin, GABA, Glutamat, Serotonin, Chlorid.)

HORMONE!!!

G-Protein-gekoppelter Kanal!!

3 Untereinheiten: alpha

beta

gama

Intrazellulär – Membrangebunden

G_s = STIMULIERENDES PROTEIN

G_i = INHIBIERENDES PROTEIN (*senkt die Aktivität der Adenylatzyklase*)

Transduktion gewährleistet wird, wurde oben schon eingegangen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß verschiedene Rezeptoren auf den gleichen intrazellulären Botenstoff (**Second messenger**) konvergieren können. Mehr noch: Es kommen zwei Arten von G-Proteinen vor, fördernde, davon war eben die Rede, und hemmende (inhibierende, G_i) G-Proteine. So kann von fördernden

nismus, der zum Öffnen von Chloridkanälen in der luminalen Membran des Ileums und des Kolons und damit zu Chlorid- und letztlich auch Na^+ - und Wasserverlust (Diarrhö) führt, so erklärt werden, daß das eigentliche Toxin das G_s - α -Untereinheit in der GTP-bindenden Form ribosyliert, so daß keine spontane Inaktivierung mehr eintritt und die Adenylylcyclase maximal aktiviert wird. Im Fall von Pertussis-(Keuchhusten-)Toxin kommt der Effekt da-

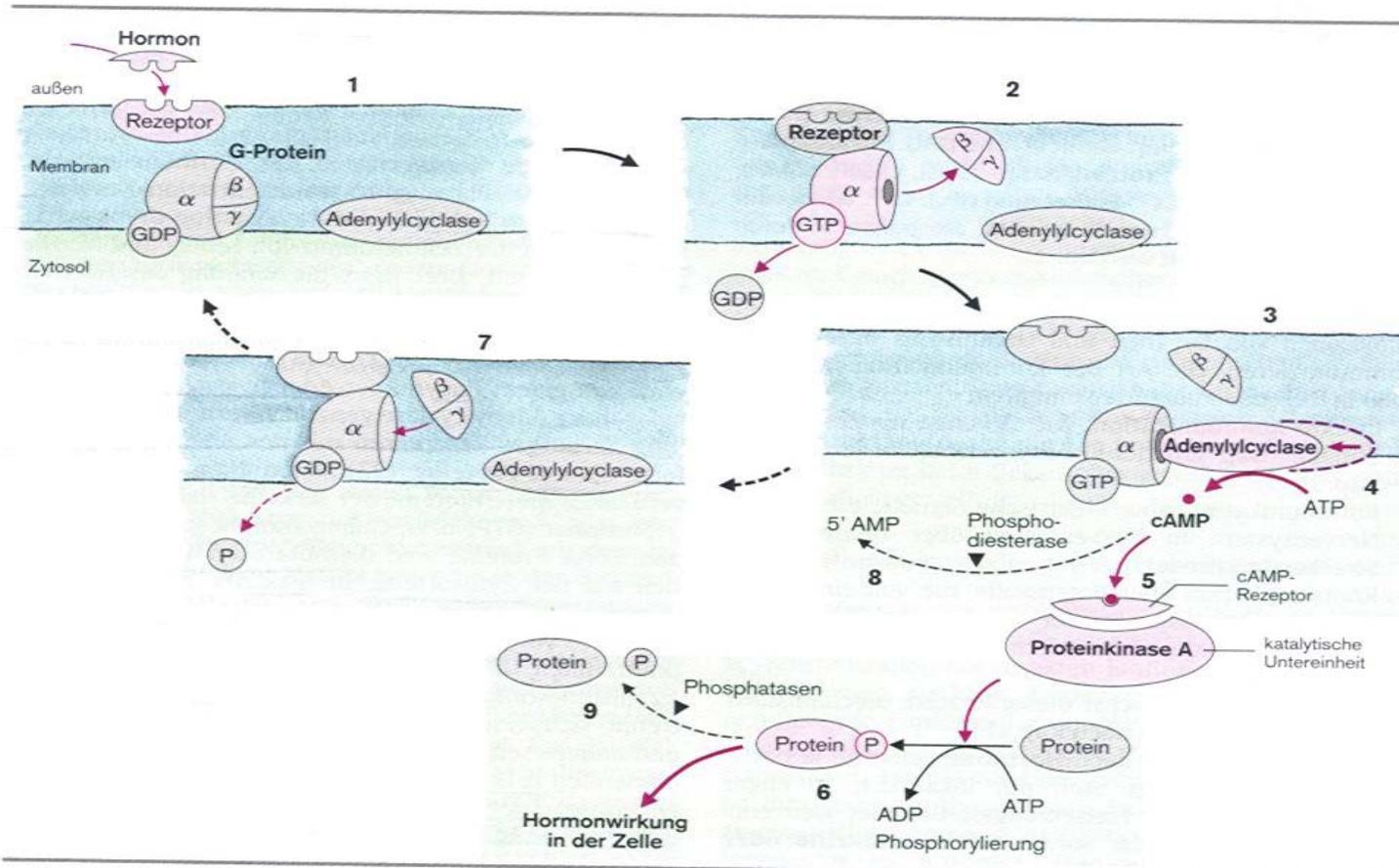


Abb. 2.17 **Hormonale Steuerung über zykliches Adenosinmonophosphat (cAMP).** Die Hormonbindung führt zur Dissoziation des G-Proteins in die α -Untereinheit und die β - und γ -Untereinheiten (1). Hierbei bindet die α -Untereinheit GTP und ersetzt dabei GDP (2). Die GTP-bindende α -Untereinheit reagiert nunmehr mit der eigentlichen Adenylylcyclase (auch Adenyl- oder Adenylatcyclase genannt), wodurch diese aktiviert wird und aus ATP (Mg^{2+} -abhängig) cAMP bildet (4).

cAMP seinerseits aktiviert eine Proteinkinase vom Typ A (5), die durch Phosphorylierung eines Proteins die eigentliche Hormonwirkung in der Zelle auslöst (6). Die cAMP-Produktion wird dadurch unterbrochen, daß GTP wieder zu GDP hydrolysiert wird (7). Darüber hinaus wird cAMP durch Phosphodiesterase zu AMP gespalten (8), und unabhängig davon werden die phosphorylierten Proteine durch Phosphatasen wieder dephosphoryliert (9, Phosphatasen).

(V_2 -Rezeptor),
tin, Prostaglan
(α_1); Dopamin
mone (Kap. 17)
hemmende G-
Dopamin (D_2 -R
Acetylcholin (N
jedoch auch B
Hormons nach
Insulin die Bin
Aktivierung von
S. 35). Durch d
nicht geklärten
Membran z. B.
muskelzellen e
Zelle aufgenom

Die ho

Ein anderer Tra
Hormonen bei
Acetylcholin (I
Rezeptor), Serot
tor) und Angiot
toren von den
Dieser zweite T
relle Bedeutung
Botenstoff **Ino**
Phospholipid P
phosphodiesterase
neben IP_3 au
(Abb. 2.19). Äh
auch hier G-Pro
Rezeptor-Komp
wirkt in der Z
Ca²⁺-Speicher
der tertiäre B
Sekretesvikeln
IP₃ wird mit e
zu Tetrakispho
wieder in Phos
wird es immer
ten, z. B. IP_4 . S
weise die **Ca**
regulieren.
Auch das ar
hat die Funkti
liert eine Pro
Kinase phosph

HORMONE!!!

G-Protein-gekoppelter Kanal!!

Dieses Protein liegt im inaktiven Zustand vor, an dem ein **GDP** gebunden ist.

Bindet nun ein Hormon an den Rezeptor, so wird dieses *GDP* abgespalten.

Transduktion gewährleistet wird, wurde oben schon eingegangen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß verschiedene Rezeptoren auf den gleichen intrazellulären Botenstoff (**Second messenger**) konvergieren können. Mehr noch: Es kommen zwei Arten von G-Proteinen vor, fördernde, davon war eben die Rede, und hemmende (inhibierende, G_i) G-Proteine. So kann von fördernden

nismus, der zum Öffnen von Chloridkanälen in der luminalen Membran des Ileums und des Kolons und damit zu Chlorid- und letztlich auch Na^+ - und Wasserverlust (Diarrhö) führt, so erklärt werden, daß das eigentliche Toxin das G_s - α -Untereinheit in der GTP-bindenden Form ribosyliert, so daß keine spontane Inaktivierung mehr eintritt und die Adenylylcyclase maximal aktiviert wird. Im Fall von Pertussis-(Keuchhusten-)Toxin kommt der Effekt da-

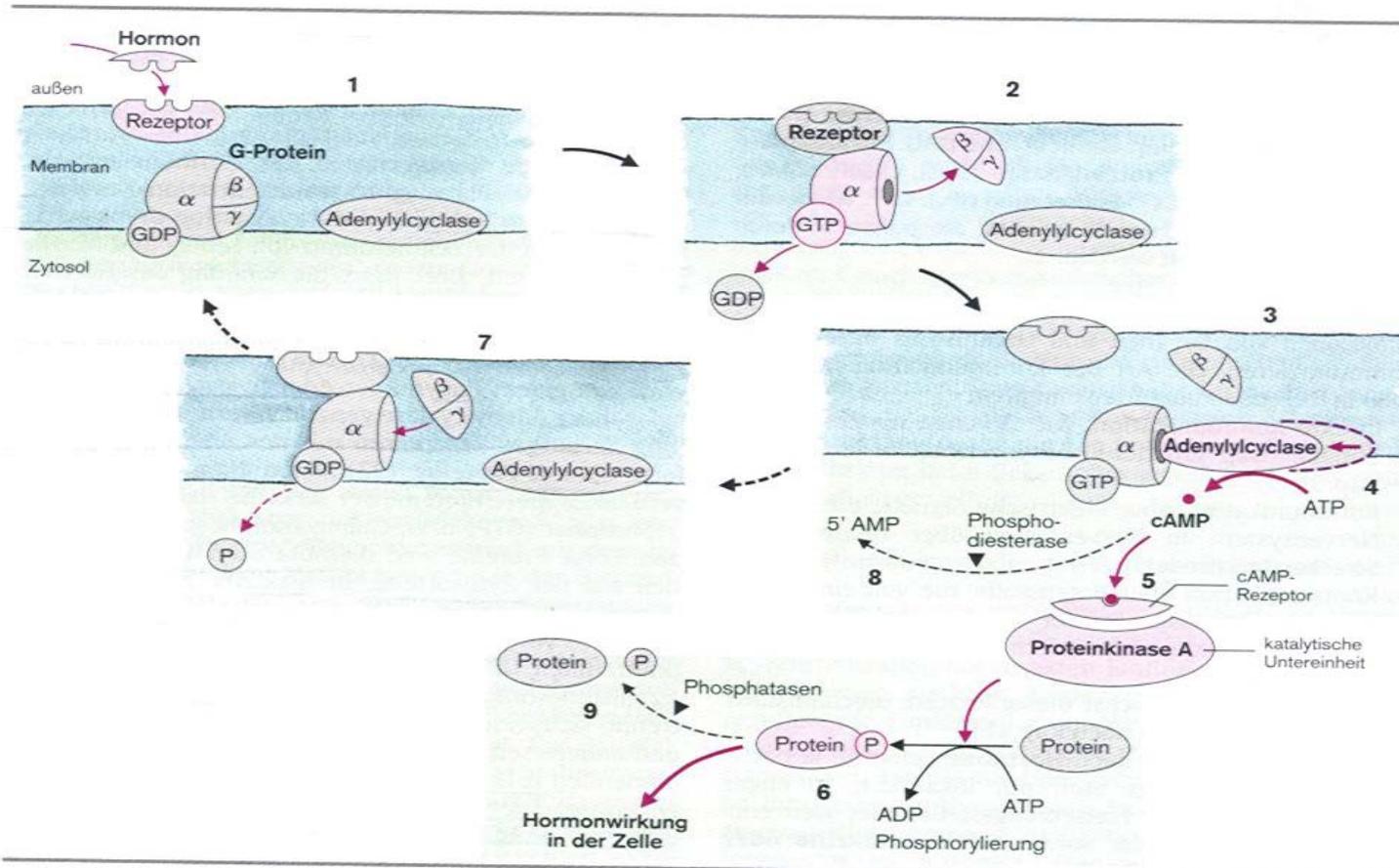


Abb. 2.17 **Hormonale Steuerung über zykliches Adenosinmonophosphat (cAMP).** Die Hormonbindung führt zur Dissoziation des G-Proteins in die α -Untereinheit und die β - und γ -Untereinheiten (1). Hierbei bindet die α -Untereinheit GTP und ersetzt dabei GDP (2). Die GTP-bindende α -Untereinheit reagiert nunmehr mit der eigentlichen Adenylylcyclase (auch Adenyl- oder Adenylatcyclase genannt), wodurch diese aktiviert wird und aus ATP (Mg^{2+} -abhängig) cAMP bildet (4).

cAMP seinerseits aktiviert eine Proteinkinase vom Typ A (5), die durch Phosphorylierung eines Proteins die eigentliche Hormonwirkung in der Zelle auslöst (6). Die cAMP-Produktion wird dadurch unterbrochen, daß GTP wieder zu GDP hydrolysiert wird (7). Darüber hinaus wird cAMP durch Phosphodiesterase zu AMP gespalten (8), und unabhängig davon werden die phosphorylierten Proteine durch Phosphatasen wieder dephosphoryliert (9, Phosphatasen).

(V_2 -Rezeptor),
tin, Prostaglan
(α_1); Dopamin
mone (Kap. 17)
hemmende G-
Dopamin (D_2 -R
Acetylcholin (N
jedoch auch B
Hormons nach
Insulin die Bin
Aktivierung von
S. 35). Durch d
nicht geklärten
Membran z. B.
muskelzellen e
Zelle aufgenom

Die ho

Ein anderer Tra
Hormonen bei
Acetylcholin (I
Rezeptor), Serot
tor) und Angiot
toren von den
Dieser zweite T
relle Bedeutung
Botenstoff **Ino**
Phospholipid P
phodiesterase
neben IP_3 au
(Abb. 2.19). Äh
auch hier G-Pro
Rezeptor-Komp
wirkt in der Z
Ca²⁺-Speicher
der tertiäre B
Sekretesvikeln
IP₃ wird mit e
zu Tetrakispho
wieder in Phos
wird es immer
ten, z. B. IP_4 . S
weise die **Ca**
regulieren.
Auch das ar
hat die Funkti
liert eine Pro
Kinase phosph

HORMONE!!!

G-Protein-gekoppelter Kanal!!

Dieses Protein liegt im inaktiven Zustand vor, an dem ein **GDP** gebunden ist.

Bindet nun ein Hormon an den Rezeptor, so wird dieses *GDP* abgespalten.

Da das *GDP* – **freie** - G-Protein eine hohe Affinität zum **GTP** hat, wird jetzt schnell...schnell-schnell eins gebunden.

Somit ist das G-Protein

AKTIVIERT

und für seine Schandtaten bereit!

Transduktion gewährleistet wird, wurde oben schon eingegangen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß verschiedene Rezeptoren auf den gleichen intrazellulären Botenstoff (**Second messenger**) konvergieren können. Mehr noch: Es kommen zwei Arten von G-Proteinen vor, fördernde, davon war eben die Rede, und hemmende (inhibierende, G_i) G-Proteine. So kann von fördernden

nismus, der zum Öffnen von Chloridkanälen in der luminalen Membran des Ileums und des Kolons und damit zu Chlorid- und letztlich auch Na^+ - und Wasserverlust (Diarrhö) führt, so erklärt werden, daß das eigentliche Toxin das G_s - α -Untereinheit in der GTP-bindenden Form ribosyliert, so daß keine spontane Inaktivierung mehr eintritt und die Adenylylcyclase maximal aktiviert wird. Im Fall von Pertussis-(Keuchhusten-)Toxin kommt der Effekt da-

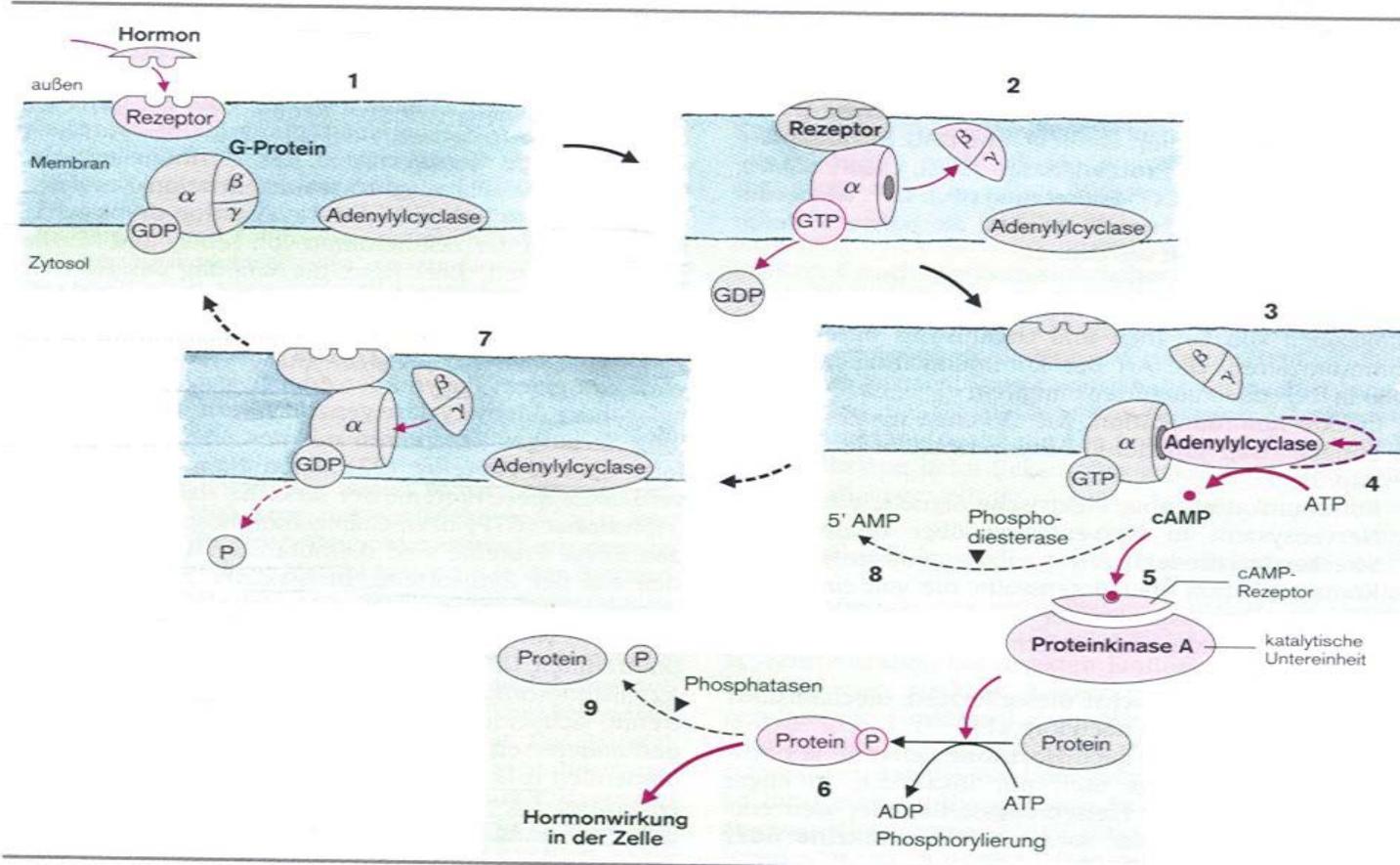


Abb. 2.17 **Hormonale Steuerung über zykliches Adenosinmonophosphat (cAMP).** Die Hormonbindung führt zur Dissoziation des G-Proteins in die α -Untereinheit und die β - und γ -Untereinheiten (1). Hierbei bindet die α -Untereinheit GTP und ersetzt dabei GDP (2). Die GTP-bindende α -Untereinheit reagiert nunmehr mit der eigentlichen Adenylylcyclase (auch Adenyl- oder Adenylatcyclase genannt), wodurch diese aktiviert wird und aus ATP (Mg^{2+} -abhängig) cAMP bildet (4).

cAMP seinerseits aktiviert eine Proteinkinase vom Typ A (5), die durch Phosphorylierung eines Proteins die eigentliche Hormonwirkung in der Zelle auslöst (6). Die cAMP-Produktion wird dadurch unterbrochen, daß GTP wieder zu GDP hydrolysiert wird (7). Darüber hinaus wird cAMP durch Phosphodiesterase zu AMP gespalten (8), und unabhängig davon werden die phosphorylierten Proteine durch Phosphatasen wieder dephosphoryliert (9, Phosphatasen).

(V_2 -Rezeptor),
tin, Prostaglan
(α_1); Dopamin
mone (Kap. 17)
hemmende G-
Dopamin (D_2 -R
Acetylcholin (N
jedoch auch B
Hormons nach
Insulin die Bin
Aktivierung vor
S. 35). Durch d
nicht geklärten
Membran z. B.
muskelzellen e
Zelle aufgenom

Die ho

Ein anderer Tra
Hormonen bei
Acetylcholin (I
Rezeptor), Serot
tor) und Angiot
toren von den
Dieser zweite T
relle Bedeutung
Botenstoff **Ino**
Phospholipid P
phodiesterase
neben IP_3 au
(Abb. 2.19). Äh
auch hier G-Pro
Rezeptor-Komp
wirkt in der Z
Ca²⁺-Speicher
der tertiäre B
Sekretesvikeln
IP₃ wird mit e
zu Tetrakispho
wieder in Phos
wird es immer
ten, z. B. IP_4 . S
weise die **Ca**
regulieren.
Auch das ar
hat die Funkti
liert eine Pro
Kinase phosph

HORMONE!!!

G-Protein-gekoppelter Kanal!!

Dieses Protein liegt im inaktiven Zustand vor, an dem ein **GDP** gebunden ist.

Bindet nun ein Hormon an den Rezeptor, so wird dieses *GDP* abgespalten.

Da das *GDP* – **freie** - G-Protein eine hohe Affinität zum **GTP** hat, wird jetzt schnell...schnell-schnell eins gebunden.

Somit ist das G-Protein

AKTIVIERT

und für seine Schandtaten bereit!

Das G-Protein bleibt nun so lange aktiv, bis das **GTP** zum *GDP* hydrolysiert wird (*GTPase* des G-Proteins)

Transduktion gewährleistet wird, wurde oben schon eingegangen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß verschiedene Rezeptoren auf den gleichen intrazellulären Botenstoff (**Second messenger**) konvergieren können. Mehr noch: Es kommen zwei Arten von G-Proteinen vor, fördernde, davon war eben die Rede, und hemmende (inhibierende, G_i) G-Proteine. So kann von fördernden

nismus, der zum Öffnen von Chloridkanälen in der luminalen Membran des Ileums und des Kolons und damit zu Chlorid- und letztlich auch Na^+ - und Wasserverlust (Diarrhö) führt, so erklärt werden, daß das eigentliche Toxin das G_s - α -Untereinheit in der GTP-bindenden Form ribosyliert, so daß keine spontane Inaktivierung mehr eintritt und die Adenylylcyclase maximal aktiviert wird. Im Fall von Pertussis-(Keuchhusten-)Toxin kommt der Effekt da-

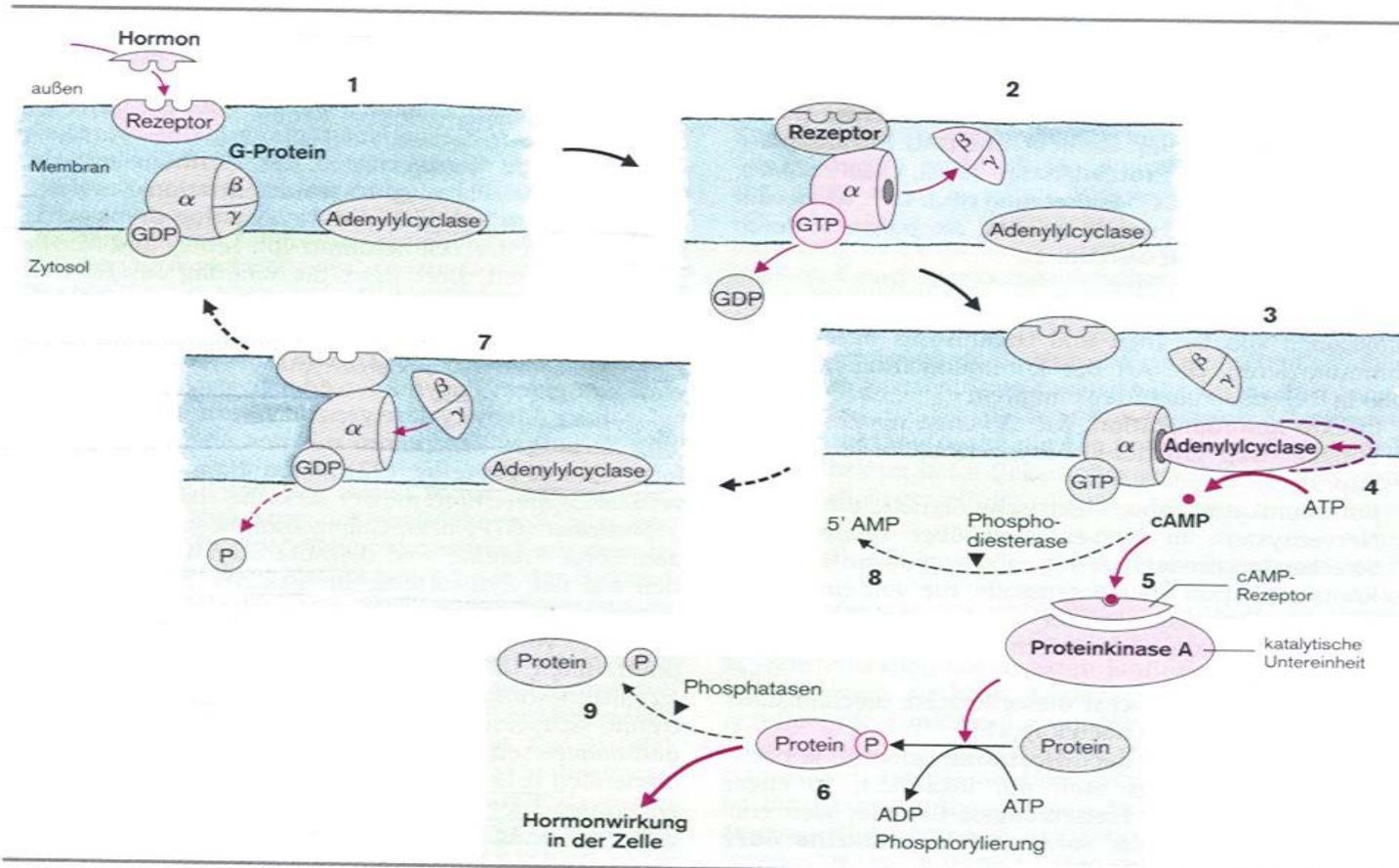


Abb. 2.17 **Hormonale Steuerung über zykliches Adenosinmonophosphat (cAMP).** Die Hormonbindung führt zur Dissoziation des G-Proteins in die α -Untereinheit und die β - und γ -Untereinheiten (1). Hierbei bindet die α -Untereinheit GTP und ersetzt dabei GDP (2). Die GTP-bindende α -Untereinheit reagiert nunmehr mit der eigentlichen Adenylylcyclase (auch Adenyl- oder Adenylatcyclase genannt), wodurch diese aktiviert wird und aus ATP (Mg^{2+} -abhängig) cAMP bildet (4).

cAMP seinerseits aktiviert eine Proteinkinase vom Typ A (5), die durch Phosphorylierung eines Proteins die eigentliche Hormonwirkung in der Zelle auslöst (6). Die cAMP-Produktion wird dadurch unterbrochen, daß GTP wieder zu GDP hydrolysiert wird (7). Darüber hinaus wird cAMP durch Phosphodiesterase zu AMP gespalten (8), und unabhängig davon werden die phosphorylierten Proteine durch Phosphatasen wieder dephosphoryliert (9, Phosphatasen).

(V_2 -Rezeptor),
tin, Prostaglan
(α_1); Dopamin
mone (Kap. 17)
hemmende G-
Dopamin (D_2 -R
Acetylcholin (N
jedoch auch B
Hormons nach
Insulin die Bin
Aktivierung von
S. 35). Durch d
nicht geklärten
Membran z. B.
muskelzellen e
Zelle aufgenom

Die ho

Ein anderer Tra
Hormonen bei
Acetylcholin (I
Rezeptor), Serot
tor) und Angiot
toren von den
Dieser zweite T
relle Bedeutung
Botenstoff **Ino**
Phospholipid P
phodiesterase
neben IP_3 au
(Abb. 2.19). Äh
auch hier G-Pro
Rezeptor-Komp
wirkt in der Z
Ca²⁺-Speicher
der tertiäre B
Sekretvesikeln
IP₃ wird mit e
zu Tetrakispho
wieder in Phos
wird es immer
ten, z. B. IP_4 . S
weise die **Ca**
regulieren.
Auch das ar
hat die Funkti
liert eine Pro
Kinase phosph

Was ist falsch?

cAMP

- a) Wird aus ATP durch die Adenylatcyklase gebildet.
- b) Stimuliert die Ca- und Phospholipid-abhängige Proteinkinase (PKC).
- c) Hemmt die Glykolyse durch Aktivierung der Fructose-1,6-Bisphosphatase.
- d) Ist der intrazelluläre Bote für Glukagon.
- e) Bindet an die regulatorische Untereinheit der cAMP-Abhängigen Proteinkinase.

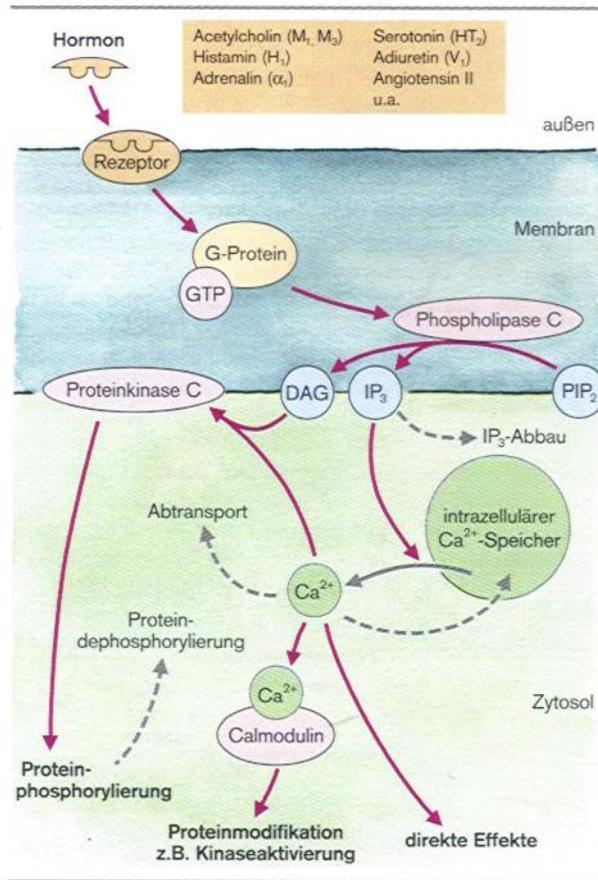


Abb. 2.19 Kaskade der Hormonwirkung über den Phosphatidylinositol-Metabolismus. Rezeptoraktivierung löst über Bindung von GTP die Aktivierung eines G-Proteins aus, das nicht identisch ist mit den G-Proteinen, die die katalytische Untereinheit der Adenylcyclase regulieren. Das aktive G-Protein aktiviert seinerseits die Phospholipase C (PIP₂-Phosphodiesterase), die Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) in Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃) und Diacylglycerin (DAG) spaltet. IP₃ setzt Ca²⁺ aus seinen intrazellulären Speichern frei. Ca²⁺ seinerseits hat zum einen direkte Wirkungen, z.B. die Erhöhung einer K⁺-Leitfähigkeit. Es kann seine Effekte aber auch indirekt dadurch erzielen, daß es an Calmodulin bindet. Der Ca²⁺-Calmodulin-Komplex gibt das Signal weiter, indem er z.B. calmodulinabhängige Proteinkinasen aktiviert. Schließlich aktivieren DAG und Ca²⁺ gemeinsam eine Proteinkinase C. Die Wirkung des Hormons wird limitiert durch 1. Inaktivierung des G-Proteins, 2. Abbau von IP₃ und Resynthese von PIP₂, 3. Abtransport von Ca²⁺ aus dem Zytosol und 4. Phosphatasen, die Phosphatreste der phosphorylierten Proteine absalten.

Calcium als Botenstoff

Im vorausgehenden Abschnitt wurde gezeigt, daß Ca²⁺ ein wichtiger Botenstoff für die Übermittlung der IP₃-induzierten Hormonantwort ist. Generell ist Ca²⁺ notwendig für die Sekretion von Vesikeln (28), also auch für die Freisetzung von Neurotransmittern. Ca²⁺ reguliert in vielen Zellen die K⁺-Leitfähigkeit derart, daß eine erhöhte zytosolische Ca²⁺-Aktivität die K⁺-Kanäle öffnet (35). Auf einige Ca²⁺-vermittelte Prozesse und auf die Mechanismen der Ca²⁺-Homöostase wurde schon weiter oben verwiesen. Viele der Ca²⁺-vermittelten Prozesse werden nicht durch das Ca²⁺-Ion selbst, sondern durch ein Ca²⁺-bindendes Protein, **Calmodulin** (13), ausgelöst. Calmodulin ist ein zytosolisches Protein mit 148 Aminosäuren. Es hat vier Bindungsstellen für Ca²⁺ und ändert durch die Ca²⁺-Bindung seine Konfiguration. In dieser geänderten Konfiguration kann der Ca²⁺-Calmodulin-Komplex dann andere Proteine (Enzyme) binden und deren Aktivität (calmodulinabhängige Kinasen) steuern (Abb. 2.19).

Besondere Transduktionsmechanismen vermitteln die Einflüsse äußerer Reize in dafür spezialisierten Sinnesorganen. Die Energie des Reizes muß letztlich in ein elektrisches Signal umgewandelt werden, das dann an das Zentralnervensystem weitergegeben wird. Große Fortschritte wurden in den vergangenen Jahren im Verständnis des Transduktionsprozesses in den Stäbchen und Zapfen der **Retina** erzielt. Hier konnte gezeigt werden, daß der Lichtreiz zur Konzentrationsabnahme des Botenstoffes **zyklisches GMP** (cGMP) führt. Zyklisches GMP wirkt an der Stäbchenmembran direkt als zweiter Botenstoff und löst dort die Öffnung von cGMP-gesteuerten, nichtselektiven Ionenkanälen und damit eine Depolarisation aus. Der Lichtreiz führt zu einer Abnahme von cGMP und somit zur Hyperpolarisation (37). Dieser Mechanismus und seine Einbindung in den Sehvorgang wird in Kapitel 23 ausführlich besprochen.

Demnach sind Transduktionsprozesse Mechanismen der Verstärkung und der Feinkontrolle. Inzwischen werden immer vielfältigere Mechanismen erkannt. Die zur Zeit bekannten wichtigsten intrazellulären Botenstoffe sind cAMP, cGMP, IP₃, DAG, zyklische ADP-Ribose (cADPR) und Ca²⁺. Häufig bestehen komplexe Wechselbeziehungen derart, daß verschiedene Hormone an einer Zelle auf einen Botenstoff konvergieren, daß sie einen Botenstoff in gegensätzlicher Weise beeinflussen oder daß mehrere Transduktionsmechanismen miteinander interferieren. So ist Ca²⁺ einerseits Botenstoff, modifiziert aber andererseits die DAG-induzierte Kinase-C-Aktivierung und steuert

auch seine Entschlüsselung. So wurde bei der Untersuchung der Endothelzellen festgestellt, daß eine erhöhte zytosolische Ca²⁺-Aktivität die K⁺-Kanäle öffnet (35). Auf einige Ca²⁺-vermittelte Prozesse und auf die Mechanismen der Ca²⁺-Homöostase wurde schon weiter oben verwiesen. Viele der Ca²⁺-vermittelten Prozesse werden nicht durch das Ca²⁺-Ion selbst, sondern durch ein Ca²⁺-bindendes Protein, **Calmodulin** (13), ausgelöst. Calmodulin ist ein zytosolisches Protein mit 148 Aminosäuren. Es hat vier Bindungsstellen für Ca²⁺ und ändert durch die Ca²⁺-Bindung seine Konfiguration. In dieser geänderten Konfiguration kann der Ca²⁺-Calmodulin-Komplex dann andere Proteine (Enzyme) binden und deren Aktivität (calmodulinabhängige Kinasen) steuern (Abb. 2.19).

Wachstum

Die bisher beschriebenen Mechanismen der Zellwachstumsregulation auf der Ebene der Zellmembran und des Zytosols sind nur die Spitze des Eisbergs. Die eigentliche Steuerung des Zellwachstums erfolgt auf der Ebene des Zellkerns. Hier spielen die Transkriptionsfaktoren eine zentrale Rolle. Die Aktivierung dieser Faktoren wird durch verschiedene Signale, darunter auch durch Ca²⁺ und Calmodulin, reguliert. Die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren führt zur Expression von Wachstumsfaktoren, die wiederum die Zellteilung und Differenzierung steuern.

Was ist falsch?

cAMP

- a) Wird aus ATP durch die Adenylatcyklase gebildet.
- b) Stimuliert die Ca- und Phospholipid-abhängige Proteinkinase (PKC).
- c) Hemmt die Glykolyse durch Aktivierung der Fructose-1,6-Bisphosphatase.
- d) Ist der intrazelluläre Bote für Glukagon.
- e) Bindet an die regulatorische Untereinheit der cAMP-Abhängigen Proteinkinase.

KOHLLENHYDRATE

GLUCONEOGENESE!!

Schlüsselenzyme:

Reaktion:

-Pyruvatcarboxylase

- Pyruvat \longrightarrow Oxalacetat

-Phosphoenolpyruvatcarboxykinase

- Oxalacetat \longrightarrow Phosphoenolpyr.

-Fructose-1,6-bisphosphatase

- F-1,6-BP \longrightarrow F-6-P

-Glucose-6-Phosphatase

- Glucose-6-P \longrightarrow Glucose

Was ist falsch?

cAMP

- a) Wird aus ATP durch die Adenylatcyklase gebildet.
- b) Stimuliert die Ca- und Phospholipid-abhängige Proteinkinase (PKC).
- c) Hemmt die Glykolyse durch Aktivierung der Fructose-1,6-Bisphosphatase.
- d) Ist der intrazelluläre Bote für Glukagon.
- e) Bindet an die regulatorische Untereinheit der cAMP-Abhängigen Proteinkinase.

B!