

## Einleitung

Die zellulären Funktionen höherer Organismen müssen genau reguliert werden. Eine entscheidende Rolle hierbei spielt das endokrine System. Es besteht aus endokrinen Drüsen, welche Hormone in die Blutbahn abgeben, die dort ihre Zielzellen finden. Entwicklungsgeschichtlich älter ist das System der Gewebshormone und Zytokine, die für autokrine und parakrine Signalvermittlung zuständig sind. Die Identifizierung und Charakterisierung der von Hormonen und Zytokinen benutzten Signaltransduktionswege haben in jüngster Zeit neue Erkenntnisse über die Regulation des Zellstoffwechsels erbracht.


Störungen der Funktion des endokrinen Systems führen zu klinisch gut definierten Krankheitsbildern. In zunehmendem Maße stellen sich darüber hinaus viele scheinbar nicht endokrine Krankheitsbilder als Konsequenzen einer gestörten Regulation durch Zytokine oder Gewebshormone dar, so dass diesem System eine besondere klinische Bedeutung zukommt.

### LERNZIELE

- ▶ Hormone als extrazelluläre Botenstoffe
- ▶ Regulation von Wachstum und Differenzierung
- ▶ Regulation des Intermediärstoffwechsels
- ▶ Regulation des Calcium- und Phosphatstoffwechsels
- ▶ Regulation des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels
- ▶ Peptidhormone des Hypophysenhinterlappens
- ▶ Gewebshormone

## Extrazelluläre Botenstoffe: Einteilung und Signaltransduktion

### Extrazelluläre Botenstoffe regulieren in vielzelligen Organismen Stoffwechsellleistungen, Wachstum und Differenzierung.

Mit der Entstehung vielzelliger Organismen und der immer weitergehenden Spezialisierung von Zellgruppen zu Organen und Geweben mit spezifischen Funktionen ergab sich die Notwendigkeit der Signalübermittlung von Zelle zu Zelle. Diese humorale Signalübermittlung bedient sich chemischer Verbindungen als materieller **Signalüberträger**, die auch als **Hormone** oder allg. als **extrazelluläre Botenstoffe** bezeichnet werden. Die bei der Signalübertragung prinzipiell realisierten Möglichkeiten sind in  Abb. 17.1 zusammengestellt:

- ▶ Um **parakrine Signalübermittlung** handelt es sich, wenn der Signalstoff durch Diffusion von der sezernierenden auf die benachbarte Zelle gelangt, die über einen spezifischen Rezeptor verfügen muss. Derartige Signalstoffe werden auch als **Gewebshormone** bezeichnet.
- ▶ Um **juxtakrine Signalübermittlung** handelt es sich, wenn der Signalstoff in der Plasmamembran der produzierenden Zelle verankert ist und für die Wechselwirkung mit dem entsprechenden Rezeptor auf der Zielzelle ein direkter Zell-Zell-Kontakt nötig ist.

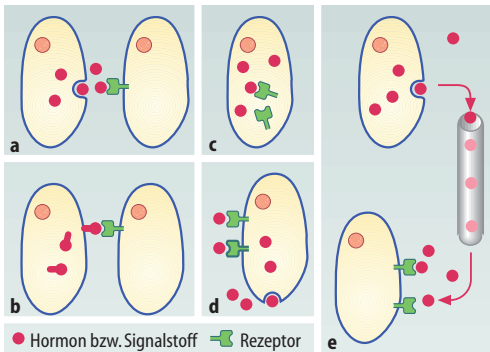


Abb. 17.1 a–e Möglichkeiten der interzellulären Signalübermittlung. a Parakrin; b juxtakrin; c intern autokrin; d extern autokrin; e endokrin

- ▶ Um **endokrine Signalübermittlung** handelt es sich, wenn der Signalstoff von einer endokrinen Drüse in die Blutbahn abgegeben wird, um seine Funktion an einer weiter entfernten Zelle auszuüben. Man spricht in diesem Fall auch von glandulären **Hormonen**.
- ▶ Bei der **autokrinen Signalübermittlung** wirken die von einer sezernierenden Zelle gebildeten Signalmoleküle auf diese Zelle selbst zurück.

## Extrazelluläre Botenstoffe lassen sich nach funktionellen Gesichtspunkten einteilen.

Hormone oder extrazelluläre Botenstoffe lassen sich nach dem Typ der sezernierenden Zelle einteilen:

- ▶ **Glanduläre Hormone** werden von spezifischen, in endokrinen Drüsen lokalisierten sekretorischen Zellen synthetisiert. Sie wirken i. allg. **endokrin**.
- ▶ **Gewebshormone** werden von in den verschiedensten Geweben lokalisierten endokrin aktiven Zellen gebildet und abgegeben. Sie wirken i. allg. **parakrin**.
- ▶ **Zytokine** werden von den verschiedensten Zellen gebildet und regulieren meist als **parakrine** Faktoren Proliferation bzw. Differenzierung und Funktion ihrer Zielzellen. Von besonderer Bedeutung sind die Zytokine, die Proliferation und Differenzierung der zellulären Bestandteile des Blutes regulieren (S. 542).

Alternativ zur Einteilung nach den produzierenden Zellen können Hormone bzw. Botenstoffe auch nach funktionellen Aspekten eingeteilt werden (👁️ Abb. 17.2). Bei der Besprechung der einzelnen Hormone (S. 489 ff.) wird nach dieser Einteilung vorgegangen.

## Der molekulare Mechanismus der Wirkung von extrazellulären Botenstoffe beruht auf der Wechselwirkung mit einem Rezeptorprotein.

Ein schon zu Beginn des letzten Jahrhunderts formuliertes Konzept über den Mechanismus der Hormonwirkung postuliert, dass diese ihre Funktion nur in solchen Zellen erfüllen können, die über einen entsprechenden, spezifischen **Rezeptor** verfügen. Man kann im Prinzip zwei Typen von Rezeptoren für Hormone oder allg. extrazelluläre Botenstoffe unterscheiden:

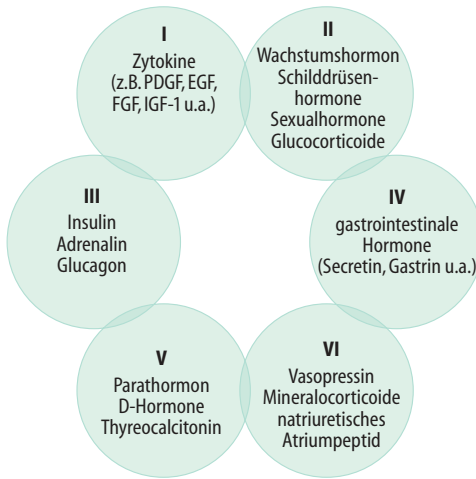



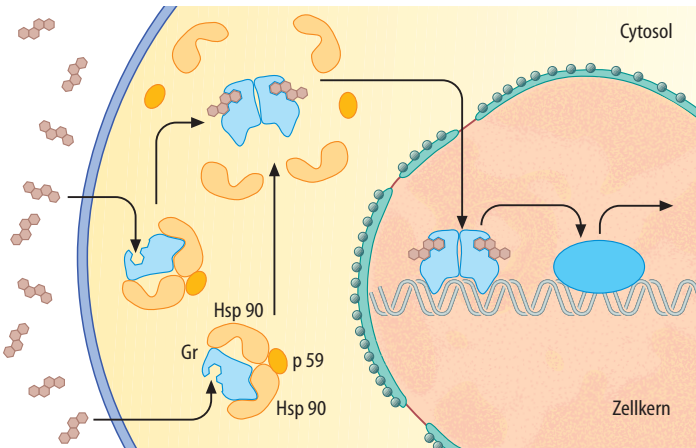
Abb. 17.2 Einteilung der Hormone nach funktionellen Zusammenhängen. (Einzelheiten s. Text)

- ▶ Die Wechselwirkung der **intrazellulären Rezeptoren** mit dem Botenstoff setzt seine Aufnahme in die Zielzelle voraus.
- ▶ Bei den **Plasmamembranrezeptoren** erzeugt die Bindung des Botenstoffs an den Rezeptor ein **intrazelluläres Signal**, das gelegentlich auch als **zweiter Botenstoff** (engl. 2<sup>nd</sup> messenger) bezeichnet wird.

### Intrazellulär lokalisierte Rezeptoren für Hormone und Botenstoffe sind ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren.

Eine Reihe von Hormonen, v.a. die Steroidhormone, die Schilddrüsenhormone, die Vitamin D-Hormone, aber auch die Vitamin A-Säure (Retinsäure) wirken durch Änderung der **Transkription** spezifischer Gene. Ihr Wirkungsmechanismus beruht generell darauf, dass sie Liganden und Aktivatoren spezifischer **Transkriptionsfaktoren** sind. Die meisten von ihnen bilden die Familie der Steroidrezeptoren. Das Prinzip ihres Wirkungsmechanismus ist in  Abb.17.3 am Beispiel der Aktivierung des Glucocorticoid-Rezeptors (S.399) dargestellt:

- ▶ Glucocorticoide sind gut durch die Plasmamembran ihrer Zielzellen permeabel.




**Abb. 17.3** Aktivierung intrazellulärer Hormonrezeptoren durch Liganden. Die Abbildung zeigt den bei Glucocorticoiden aufgedeckten Mechanismus. *Gr* Glucocorticoidrezeptor; *Hsp 90* Hitzeschockprotein Hsp 90; *p59* Protein p59. (Einzelheiten s. Text)

- ▶ Glucocorticoide binden im Cytosol der Zielzellen an den **Glucocorticoid-Rezeptor**, der dort inaktiv im Komplex mit dem Hitzeschockprotein Hsp 90 und einem Protein p 59 vorliegt.
- ▶ Bindung des Glucocorticoids an den Rezeptor löst die Abdissoziation von Hsp 90 und p 59 sowie die **Dimerisierung** des Rezeptors aus.


**Tabelle 17.1** Hormone und Botenstoffe als Aktivatoren von ligandenaktivierten Transkriptionsfaktoren (Auswahl)

Gruppe	Hormone	Seite
Steroidhormone	Glucocorticoide	509
	Mineralocorticoide	531
	Progesteron	506
	Estrogene	506
	Androgene	503
Schilddrüsenhormone	Trijodthyronin	498
Vitamin D-Hormone	1,25-Dihydroxycholecalciferol	624
Retinoate	all-trans-Retinoat	623
	9-cis-Retinoat	623

- ▶ Der dimere, durch das Glucocorticoid aktivierte Rezeptor wird in den Zellkern transloziert und bindet in der Promotorregion entsprechend regulierter Gene an spezifische Basensequenzen, sog. **Enhancer-Sequenzen**.
- ▶ Dies führt zu Änderungen der **Expression** der entsprechend regulierten Gene.

In  Tabelle 17.1 findet sich eine Zusammenstellung von Botenstoffen, die den geschilderten Wirkungsmechanismus benutzen.

## Bindung von Hormonen oder extrazellulären Botenstoffen an Rezeptoren in der Plasmamembran löst die Bildung intrazellulärer Signalkaskaden aus.

Die Mehrzahl von Hormonen bzw. Botenstoffen wirkt über in der **Plasmamembran** lokalisierte Rezeptoren. Diese lassen sich in die Gruppen einteilen, die in  Tabelle 17.2 dargestellt sind:

**Ligandenaktivierte Ionenkanäle** ▶ Entsprechende Ionenkanäle werden durch die jeweiligen Liganden (Hormone, Transmitter etc.) geöffnet oder geschlossen. Eine Signalweiterleitung in den intrazellulären Raum ist nicht notwendig.


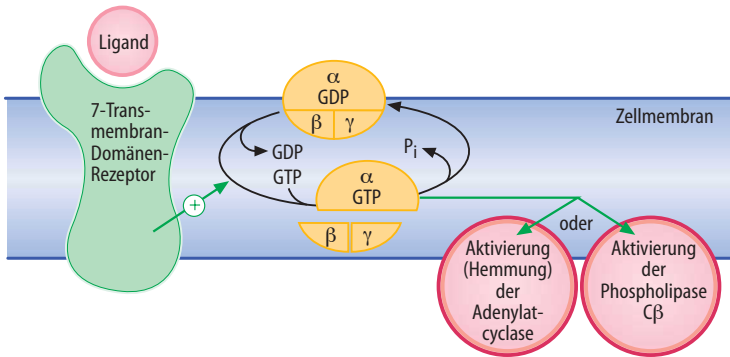
**Rezeptoren mit sieben Transmembrandomänen** ▶ Derartige Rezeptoren haben als Gemeinsamkeit, dass sie mit 7 **Transmembrandomänen** in der Plasmamembran verankert sind. Für ihre Signaltransduktion benötigen sie immer **heterotrimere G-Proteine** ( Abb. 17.4):

Tabelle 17.2 Einteilung der Plasmamembranrezeptoren

Rezeptortyp	Signaltransduktion	Beispiel	Seite
Ligandenaktivierte Ionenkanäle	Keine	Nicotinischer Acetylcholinrezeptor, IP <sub>3</sub> -Rezeptor	725, 486
7-Transmembrandomänen-Rezeptoren	Heterotrimere G-Proteine	β-adrenerge Rezeptoren α <sub>1</sub> -adrenerger Rezeptor	515 515
Tyrosinkinase-Rezeptoren	Proteine mit SH <sub>2</sub> -Domänen	Insulinrezeptor Wachstumsfaktorrezeptoren	521 490
Zytokinrezeptoren	JAK's, STAT's	Wachstumshormonrezeptor	496
Guanylatcyclasen	Keine	ANP-Rezeptor	534

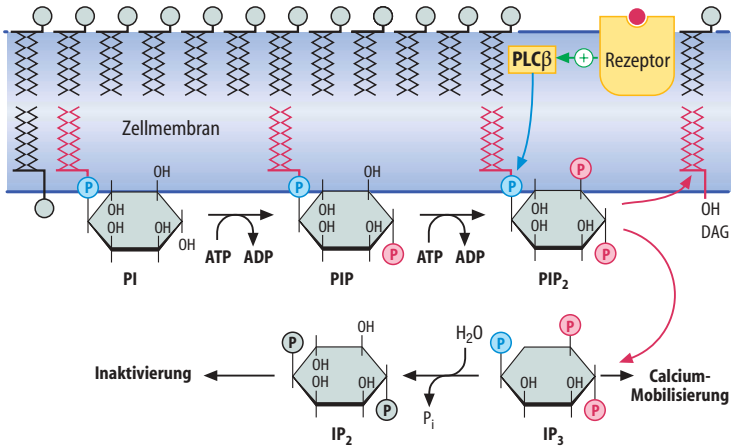


**Abb. 17.4** Molekularer Mechanismus der Signaltransduktion von 7 Transmembrandomänen-Rezeptoren. (Einzelheiten s. Text)

- ▶ Der durch das Hormon aktivierte Rezeptor führt an dem aus einer  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Untereinheit bestehenden G-Protein zum Austausch von GDP gegen GTP an der  $\alpha$ -Untereinheit sowie zur Dissoziation.
- ▶ Die GTP-beladene  $\alpha$ -Untereinheit kann, je nach ihrer Spezifität entweder die *Adenylatcyclase* aktivieren oder hemmen oder aber die *Phospholipase C $\beta$*  aktivieren.
- ▶ Als intrazelluläre Signale (zweite Botenstoffe) entstehen dabei entweder *cAMP* oder durch Spaltung von Phosphatidylinositol-bisphosphat *Inositoltrisphosphat* (InsP<sub>3</sub>, IP<sub>3</sub>) und *Diacylglycerin* (👁 Abb. 17.5).

Die biologischen Effekte der genannten intrazellulären Botenstoffe sind in 👁 Tabelle 17.3 zusammengestellt.

G-Proteine wirken also als molekulare Schalter. In der GTP-beladenen Form führen sie zur Aktivierung biochemischer Prozesse, in der GDP-beladenen haben sie diese Wirkung nicht. Außer den oben besprochenen heterotrimeren G-Proteinen kommen auch sog. kleine G-Proteine vor, die nur aus einer Untereinheit bestehen, die GTP bzw. GDP binden kann. Das an der Signaltransduktion von Tyrosinkinase-Rezeptoren beteiligte Ras-Protein gehört in die Gruppe der kleinen G-Proteine. Außerdem spielen kleine G-Proteine als Initiations- und Elongationsfaktoren bei der Proteinbiosynthese (S. 414 ff.) eine wichtige Rolle.



**Abb. 17.5** Biosynthese und Spaltung von Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP<sub>2</sub>). Für die Biosynthese von PIP<sub>2</sub> aus Phosphatidylinositol sind zwei Kinasen notwendig, die Spaltung von PIP<sub>2</sub> erfolgt unter Katalyse einer spezifischen Phospholipase C. Dabei entsteht Inositol-Trisphosphat (IP<sub>3</sub>) und Diacylglycerin (DAG)

**Tabelle 17.3** Effekte von cAMP, Inositoltrisphosphat und Diacylglycerin

	Effekt	Folge
cAMP	Aktivierung der Protein-kinase A	Phosphorylierung und Aktivierung/ Inaktivierung regulierter Enzyme (z. B. Glycogenstoffwechsel, Lipolyse etc.); Induktion von Schlüsselenzymen der Gluconeogenese
Inositoltrisphosphat	Aktivierung des ligandeninaktivierten Calciumkanals im ER	Erhöhung der cytosolischen Calciumkonzentration; Aktivierung von Zellen
Diacylglycerin	Aktivierung der Protein-kinase C	Phosphorylierung von Rezeptoren; Transkriptionsfaktoren u. a.

**Tyrosinkinaserzeptoren** ► Der Mechanismus der Signaltransduktion durch **Tyrosinkinaserzeptoren** ist in Abb. 17.6 dargestellt:

- Die Bindung des Liganden führt zur **Dimerisierung** der Tyrosinkinaserzeptoren.
- Tyrosinkinaserzeptoren verfügen über eine **Tyrosinkinaseaktivität** in ihrem cytosolischen Anteil, die durch die Bindung des Li-