

Inhaltsverzeichnis

1 Grundlagen, Zellphysiologie	2
Der Körper: Ein offenes System mit innerem Milieu ...	2
Die Zelle ...	8
Transport in, durch und zwischen Zellen ...	16
Passiver Transport durch Diffusion ...	20
Osmose, Filtration und Konvektion ...	24
Aktiver Transport ...	26
Zellmigration ...	30
Elektrische Membranpotenziale und Ionenkanäle ...	32
Zilien als Motoren, Sensoren und Entwicklungshelfer ...	36
Rolle der Ca ²⁺ -Ionen bei der Zellregulation ...	38
Energieumsatz ...	40
Altern ...	44
2 Nerv und Muskel, Arbeit	46
Bau und Funktion der Nervenzelle ...	46
Ruhemembranpotenzial ...	48
Aktionspotenzial ...	50
Fortleitung des Aktionspotenzials in der Nervenfaser ...	52
Künstliche Reizung von Nervenzellen ...	54
Synaptische Übertragung ...	54
Motorische Endplatte ...	60
Motilität und Muskelarten ...	62
Motorische Einheit des Skelettmuskels ...	62
Kontraktiler Apparat der quergestreiften Muskelfaser ...	64
Kontraktion der quergestreiften Muskelfaser ...	66
Mechanische Eigenschaften von Skelett- und Herzmuskel ...	70
Glatte Muskulatur ...	74
Energiequellen der Muskelkontraktion ...	76
Der Organismus bei körperlicher Arbeit ...	78
Körperliche Leistungsfähigkeit, Training ...	80
3 Vegetatives Nervensystem	82
Organisation des vegetativen Nervensystems ...	82
Acetylcholin und cholinerge Übertragung ...	86
Catecholamine, adrenerge Übertragung und Adrenozeptoren ...	88
Nicht-cholinerge, nicht-adrenerge Transmitter im VNS ...	90
4 Blut	92
Blutkomponenten und -aufgaben ...	92
Eisenstoffwechsel, Erythropoese ...	94
Fließeigenschaften des Blutes ...	96

- Blutplasma, Ionenverteilung ... 96
- Immunabwehr ... 98
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien) ... 104
- Blutgruppen ... 104
- Blutstillung (Hämostase) ... 106

5 Atmung

112

- Lungenfunktion, Atmung ... 112
- Atemmechanik ... 114
- Reinigung der Atemluft ... 116
- Künstliche Beatmung ... 116
- Pneumothorax ... 116
- Lungenvolumina und ihre Messung ... 118
- Totraum und Residualvolumen ... 120
- Druck-Volumen-Beziehung von Lunge und Thorax, Atemarbeit ... 122
- Oberflächenspannung der Alveolen ... 124
- Dynamische Atemtests ... 124
- Gasaustausch in der Lunge ... 126
- Lungendurchblutung, Ventilations-Perfusions-Verhältnis ... 128
- Alveolär-arterielle O₂-Differenz (AaD_{O₂}) ... 130
- Hypoxämie ... 130
- CO₂-Transport im Blut ... 132
- CO₂-Bindung im Blut ... 134
- CO₂ im Liquor ... 134
- O₂-Bindung und -Transport im Blut ... 136
- Gewebeatmung, Hypoxie ... 138
- Atmungsregulation, Atemreize ... 140
- Atmung beim Tauchen ... 142
- Atmung in großen Höhen ... 144
- O₂-Vergiftung ... 144

6 Säure-Basen-Haushalt

146

- pH-Wert, Puffer, Säure-Basen-Gleichgewicht ... 146
- Der Bicarbonat-Kohlendioxid-Puffer ... 148
- Azidosen und Alkalosen ... 150
- Messung der Säure-Basen-Verhältnisse ... 154

7 Niere

156

- Aufgaben und Bau der Nieren ... 156
- Nierendurchblutung ... 158
- Glomeruläre Filtration, Clearance ... 160
- Transportvorgänge am Nephron ... 162
- Resorption organischer Substanzen ... 164
- Ausscheidung organischer Stoffe ... 168
- Resorption von Na⁺ und Cl⁻ ... 170
- Wasserresorption und Harnkonzentrierung ... 172
- Wasserhaushalt des Körpers ... 176
- Regulation des Salz- und Wasserhaushalts ... 178

- Niere und Säure-Basen-Haushalt ... **184**
- Resorption und Ausscheidung von Phosphat, Ca^{2+} und Mg^{2+} ... **188**
- Kaliumhaushalt ... **192**
- Tubuloglomeruläre Rückkoppelung, Renin-Angiotensin-System ... **196**

8 Herz und Kreislauf

198

- Übersicht ... **198**
- Blutgefäßsystem und Blutströmung ... **200**
- Aktionsphasen des Herzens ... **202**
- Erregungsbildung und -leitung im Herzen ... **204**
- Elektrokardiogramm (EKG) ... **208**
- Rhythmusstörungen des Herzens ... **212**
- Druck-Volumen-Beziehung der Herzventrikel ... **214**
- Herzarbeit und Herzleistung ... **214**
- Regulation des Herzschlagvolumens ... **216**
- Venöser Rückstrom ... **216**
- Arterieller Blutdruck ... **218**
- Austauschvorgänge am Endothel ... **220**
- O_2 -Versorgung des Myokards ... **222**
- Kreislaufregulation ... **224**
- Kreislaufschock ... **230**
- Der Kreislauf vor und bei der Geburt ... **232**

9 Wärmehaushalt und Thermoregulation

234

- Wärmehaushalt ... **234**
- Thermoregulation ... **236**

10 Ernährung, Verdauung

238

- Ernährung ... **238**
- Energieumsatz und Kalorimetrie ... **240**
- Energiehomöostase, Körpergewicht ... **242**
- Magen-Darm-Trakt (MDT): Übersicht, Immunabwehr, Durchblutung ... **246**
- Nervale und hormonale Integration ... **248**
- Speichel ... **250**
- Schlucken ... **252**
- Erbrechen ... **252**
- Magen: Bau und Motilität ... **254**
- Magensaft ... **256**
- Dünndarm: Bau und Motilität ... **258**
- Pankreas ... **260**
- Galle ... **262**
- Ausscheidungsfunktion der Leber, Bilirubin ... **264**
- Fettverdauung ... **266**
- Lipidverteilung und -speicherung ... **268**
- Verdauung und Absorption von Kohlenhydraten und Eiweiß ... **272**
- Vitaminabsorption ... **274**
- Absorption von Wasser und Mineralstoffen ... **276**
- Dickdarm, Darmentleerung, Fäzes ... **278**

11 Hormone, Reproduktion

280

- Integrationsysteme des Körpers ... **280**
- Die Hormone ... **282**
- Humorale Signale: Regelung und Wirkungen ... **286**
- Intrazelluläre Weitergabe extrazellulärer Botenstoffsignale ... **288**
- Hypothalamus-Hypophysen-System ... **294**
- Kohlenhydratstoffwechsel, Pankreashormone ... **296**
- Schilddrüsenhormone ... **300**
- Calcium-, Phosphat- und Magnesiumhaushalt ... **304**
- Biosynthese der Steroidhormone ... **310**
- Nebennierenrinde: Glucocortico(stero)ide ... **312**
- Oogenese, Menstruationszyklus ... **314**
- Hormonale Regelung des Menstruationszyklus ... **316**
- Östrogene ... **318**
- Progesteron ... **319**
- Hormonale Regelung von Schwangerschaft und Geburt ... **320**
- Prolactin ... **322**
- Oxytocin ... **322**
- Androgene, Hodenfunktion ... **324**
- Sexualreflexe, Kohabitation, Befruchtung ... **326**

12 Zentralnervensystem und Sinne

328

- Bau des Zentralnervensystems ... **328**
- Aufnahme und Verarbeitung von Reizen ... **330**
- Hautsinne ... **332**
- Tiefensensibilität, Dehnungsreflex ... **334**
- Schmerz ... **336**
- Polysynaptische Reflexe ... **338**
- Hemmung der synaptischen Übertragung ... **338**
- Sinnesreizweiterleitung im ZNS ... **340**
- (Senso-)Motorik ... **342**
- Hypothalamus, limbisches System ... **348**
- Kortexorganisation, EEG ... **350**
- Zirkadiane Rhythmik, Schlafstadien ... **352**
- Bewusstsein, Schlafen ... **354**
- Lernen, Gedächtnis, Sprache ... **356**
- Glia ... **360**
- Geschmackssinn ... **360**
- Geruchssinn ... **362**
- Gleichgewichtssinn ... **364**
- Aufbau des Auges, Tränenflüssigkeit, Kammerwasser ... **366**
- Der optische Apparat des Auges ... **368**
- Sehschärfe, Photosensoren ... **370**
- Anpassung des Auges an unterschiedlich starkes Licht ... **374**
- Retinale Verarbeitung des Sehreizes ... **376**
- Farbsehen ... **378**
- Gesichtsfeld, Sehbahn und Sehreizverarbeitung im ZNS ... **380**
- Augenbewegungen, plastisches Sehen und Tiefenwahrnehmung ... **382**
- Schallphysik, Schallreiz und Schallempfindung ... **384**
- Schallleitung und Schallsensoren ... **386**
- Schallreizverarbeitung im ZNS ... **390**
- Stimme und Sprache ... **392**

XII Inhaltsverzeichnis

13 Anhang	394
Messgrößen und Maßeinheiten ...	394
Potenzen und Logarithmus ...	402
Graphische Darstellung von Messdaten ...	403
Das griechische Alphabet ...	406
Normalwerte ...	406
Wichtige Formeln der Physiologie ...	410
Weiterführende und ergänzende Literatur	413
Sachverzeichnis	415

Hormone und andere humorale Signale dienen der Regelung (S.4), bei der die Antwort auf ein Signal dem Signalgeber (im Beispiel: die Hormondrüse) zurückgemeldet wird: **Rückkoppelung** (engl. feedback). Wie **schnell** die Regelung ablaufen kann, hängt v.a. von der **Abbaugeschwindigkeit des Signalstoffs** ab: Je schneller der Abbau, desto rascher und damit flexibler die Regelung.

Bei der **negativen Rückkoppelung** reagiert der Signalgeber (z.B. Hypothalamus, CRH-Ausschüttung) auf die rückgemeldete Signalantwort (im Beisp.: Cortisolkonzentration im Plasma, **A1**) mit einer Abschwächung der Signalkette CRH \Rightarrow ACTH \Rightarrow Nebennierenrinde (NNR), sodass die Cortisolausschüttung abnimmt. Auch kann das HVL-Hormon den Hypothalamus (**A2**) oder das Endhormon den HVL (**A3**) rückläufig hemmen. Ferner kann die vom Hormon gesteuerte **Stoffwechselgröße** (z. B. Glucosekonzentration im Blut) das Rückkoppelungssignal sein (im Beisp.: Hemmung der Glucagonsekretion, Stimulation der Insulinsekretion; **B**). Die Rückkoppelung kann auch neuronale Signale mit einschließen (**neuroendokrine Regelkreise**), z. B. bei der Regelung der Plasmaosmolalität (S.178).

Bei der **positiven Rückkoppelung** verstärkt die Antwort das ursprüngliche Signal, das wiederum zu einer verstärkten Antwort führt usw. (s. u.: autokrine Regelung).

Die übergeordneten Hormone steuern nicht nur die **Bildung** und die **Ausschüttung des Endhormons**, sondern auch das **Wachstum der peripheren Hormondrüse**. Ist z. B. die Endhormonkonzentration im Blut trotz maximaler Synthese und Ausschüttung in den vorhandenen Drüsenzellen immer noch zu niedrig, vermehren sich diese Zellen so lange, bis die von ihnen sezernierte Endhormonmenge ausreicht, die übergeordnete Hormondrüse zu drosseln (z. B. Kropfenstehung, S.300). Eine solche **kompensatorische Hypertrophie** einer peripheren Hormondrüse ist z. B. auch zu beobachten, wenn ein Teil einer Hormondrüse operativ entfernt wurde.

Hormontherapie. Werden *Hormone* (z. B. Cortison) **künstlich zugeführt**, wirken diese ähnlich hemmend auf die Ausschüttung der übergeordneten Hormone (im Beisp.: ACTH u. CRH) wie das normalerweise aus der peripheren Drüse (im Beisp.: NNR) abgegebene Endhormon (im Beisp.: Cortisol). Die chronische Verabreichung eines Endhormons führt daher zur Hemmung und Rückbildung des normalen Produk-

tionsortes dieses Hormons: **Kompensatorische Atrophie**.

Von einem **Rebound**- („Rückschlag“-)**Phänomen** spricht man in diesem Zusammenhang dann, wenn nach dem Absetzen der Endhormongabe die Ausschüttung des übergeordneten Hormons (im vorigen Beisp.: ACTH) vorübergehend übernormal ist.

Zu den **prinzipiellen Wirkungen** der **endokrinen** und **parakrinen Hormone** sowie der anderen humoralen Signalstoffe zählen Steuerung und Regelung

- ◆ von **Enzymaktivitäten**, etwa durch Konfigurationsänderungen (sog. allosterische Mechanismen) oder durch Hemmung oder Förderung (Induktion) der Enzymsynthese;

- ◆ von **Transportprozessen**, z. B. Änderung der Einbau- oder Syntheserate von Ionenkanälen oder Carriern sowie von deren Öffnungswahrscheinlichkeit bzw. Affinität;

- ◆ des **Wachstums** (s. o.), also u. a. Förderung von Zellteilungsrate (Proliferation) oder „programmiertem“ Zelltod (Apoptose), durch Zelldifferenzierung oder -dedifferenzierung;

- ◆ der **Sekretion** anderer Hormone. Die Steuerung kann auf **endokrinem** Weg geschehen (z. B. Cortisolfreisetzung durch ACTH, **A5**), über kurze, **pfortaderähnliche Verbindungen** innerhalb des Organs (z. B. Wirkung von CRH auf die ACTH-Freisetzung, **A4**, oder von Cortisol aus der NNR auf die Adrenalin synthese im Nebennierenmark, **A6**) sowie **parakrin** (z. B. der Einfluss von Somatostatin (SIH) auf die Sekretion von Insulin und Glucagon; **B**).

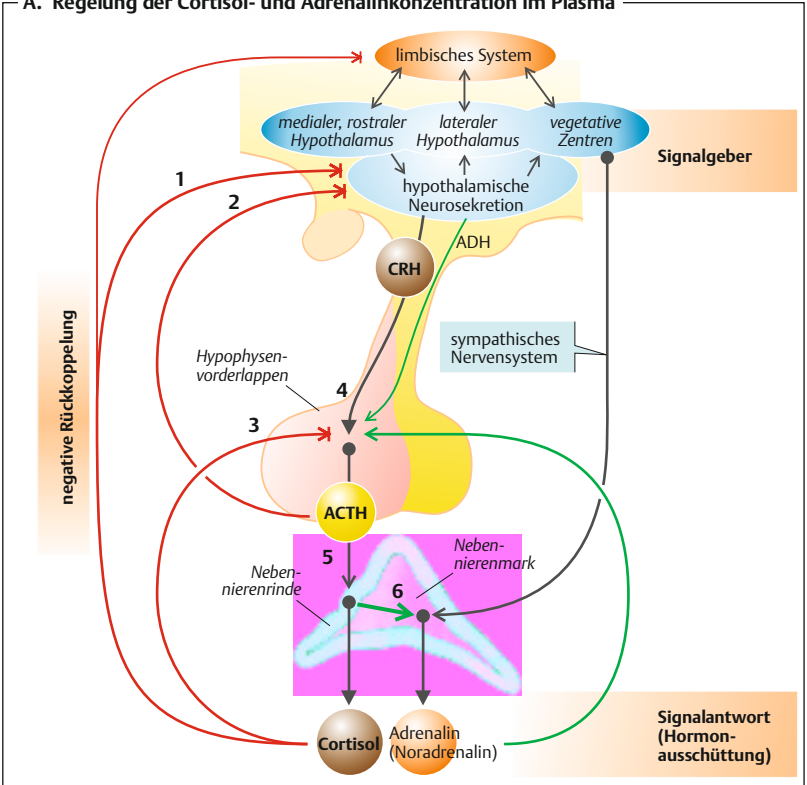
Wenn die Zelle Rezeptoren für ihre eigenen humoralen Signale haben, sendet sie **autokrine Signale** aus. Diese dienen

- ◆ der **negativen Rückkoppelung** an der Einzelzelle, etwa zur Beendigung der Transmitterausschüttung (z. B. Noradrenalin; S.88),

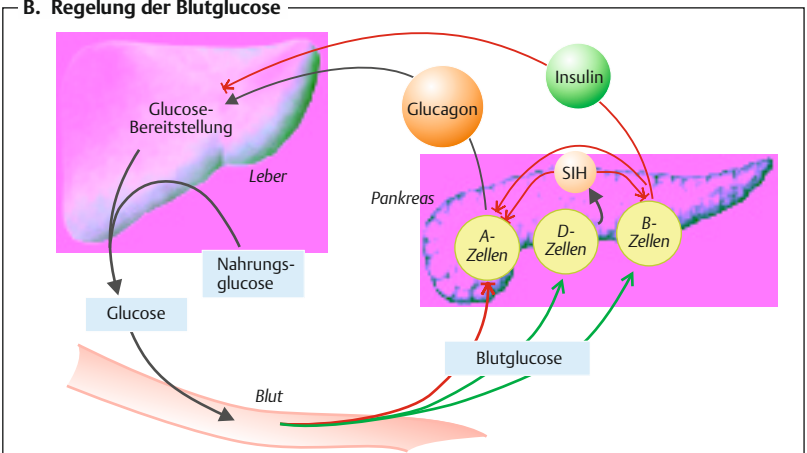
- ◆ der **Koordination gleichartiger Zellen**, z. B. beim Wachstum,

- ◆ der **positiven Rückkoppelung** an der sezernierenden Zelle selbst und von gleichartigen Zellen untereinander. Damit kann ein schwaches Einzelsignal verstärkt werden, z. B. bei der Ausschüttung von Eicosanoiden oder der monoklonalen Expansion von T-Zellen (S.101 f.).

A. Regelung der Cortisol- und Adrenalin-konzentration im Plasma



B. Regelung der Blutglucose



Hormone, ebenso wie eine Reihe anderer humoraler Signalstoffe wie Neurotransmitter (S. 59 u. S. 86), Cytokine und Chemokine (S. 98 ff.), erreichen als *Botenstoffe* (First Messenger) auf extrazellulärem Weg die jeweilige Zielzelle. Diese besitzt **Rezeptoren (Rez.)**, die für den jeweiligen Botenstoff **spezifisch** sind und ihn mit hoher Affinität binden.

Glykoprotein- und Peptidbotenstoffe sowie die **Catecholamine** docken an der *Außenseite* der Zielzellmembran an. Durch die *Botenstoff-Rezeptor-Bindung* kommt es (mit einigen Ausnahmen, z. B. bei Insulin und Prolactin; S. 292) über bestimmte Reaktionsschritte zwischen Proteinen (z. T. auch Phospholipiden) der Zellmembran zur Freisetzung von zweiten Botenstoffen (**Second Messengers**) im Zellinneren, die das Signal dort weitergeben. Zyklisches Adenosin- und Guanosinmonophosphat (cAMP, cGMP), Inositol-1,4,5-Trisphosphat (IP_3) und 1,2-Diacylglycerin(ol) (DAG) sowie Ca^{2+} gehören dazu. Da die Spezifität der Botenstoffwirkung durch die Rezeptorausstattung der Zielzelle gewahrt wird, können viele Botenstoffe den gleichen Second Messenger benutzen. Außerdem kann dessen Konzentration in der Zelle durch den einen Botenstoff erhöht, durch den anderen gesenkt werden. Für denselben Botenstoff existieren zudem häufig mehrere Rezeptortypen.

cAMP als Second Messenger

Für eine cAMP-vermittelte Zellantwort muss die Zielzellmembran neben dem Rezeptor stimulierende und/oder inhibitorische **G**(uanyl-nucleotid-bindende)-**Proteine**, **G_s** bzw. **G_i**, enthalten (**A1**). Diese G-Proteine bestehen aus 3 unterschiedlichen Untereinheiten α_s (bzw. α_i), β und γ , sind also heterotrimer. An die α -Untereinheit ist in Ruhe Guanosindiphosphat (GDP) gebunden. Reagiert nun der Botenstoff mit dem Rezeptor, so bindet sich dieser B-R-Komplex an das G_s-Protein (bzw. G_i-Protein; **A2**). GDP wird daraufhin durch zytosolisches GTP ersetzt, und gleichzeitig werden der $\beta\gamma$ -Komplex sowie der B-R-Komplex abgespalten (**A3**). Dazu ist Mg^{2+} notwendig. Übrig bleibt α_s -GTP bzw. α_i -GTP, von denen ersteres die **Adenylylcyclase** an der Membrannenseite **aktiviert** (zytosolische cAMP-Konzentration steigt), während α_i -GTP sie **hemmt** (cAMP-Konzentration sinkt; **A3**).

G_s-aktivierende Botenstoffe (cAMP-Anstieg) sind u. a. ACTH, Adenosin (A_{2A} , A_{2B} -Rez.), Adiuretin =

Vasopressin (V_2 -Rez.), Adrenalin und Noradrenalin (β_1 , β_2 -Rez.), Calcitonin, CGRP, CRH, Dopamin (D_1 , D_5 -Rez.), FSH, Glucagon, Histamin (H_2 -Rez.), Oxytocin (V_2 -Rez., s. o.), diverse Prostaglandine (DP -, IP -, EP_2 -, EP_4 -Rez.), Serotonin = 5-Hydroxytryptamin (5-HT₄-, 5-HT₇-Rez.), Sekretin, VIP sowie (Teilwirkungen) TRH und TSH.

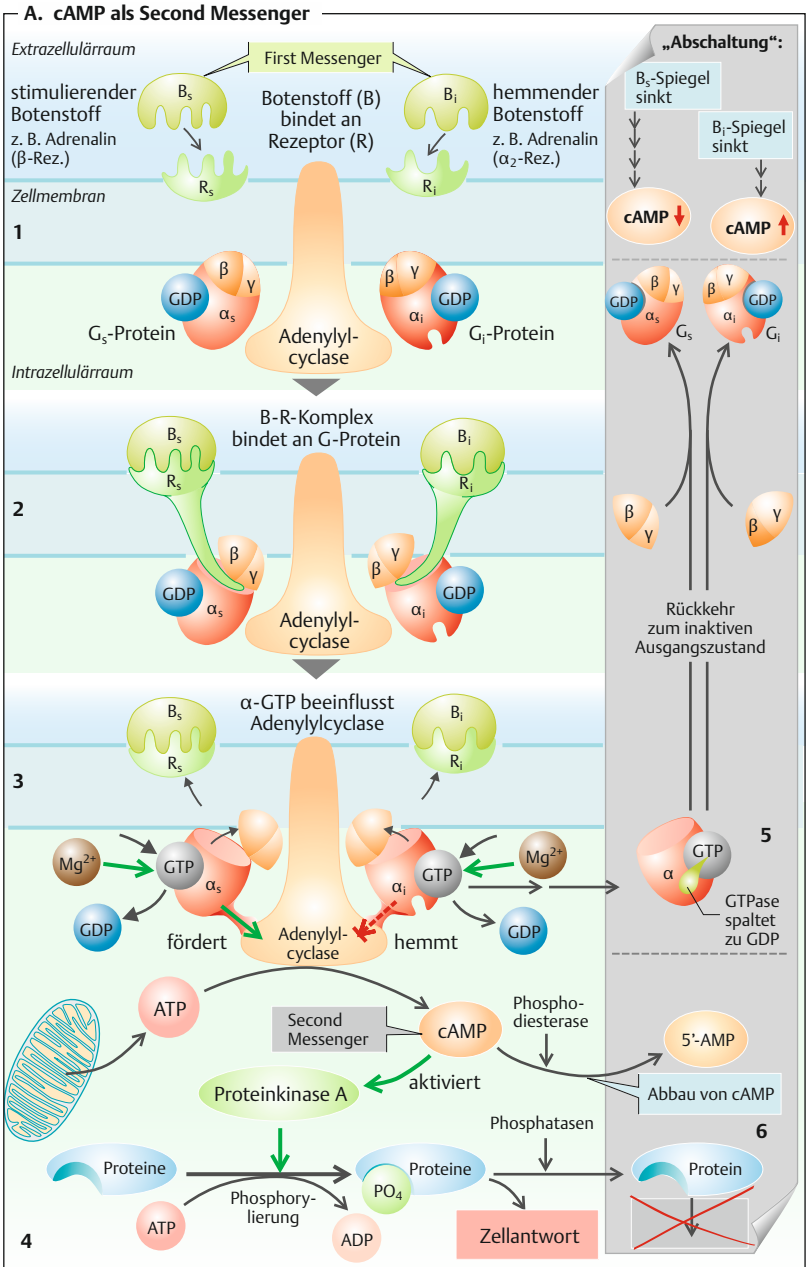
G_i-aktivierende Botenstoffe (cAMP-Senkung) sind z. T. die gleichen wie oben, dann aber an einem anderen Rezeptor. G_i-aktivierend sind Acetylcholin (M_2 -, M_4 -Rez.), Adenosin (A_1 -, A_3 -Rez.), Adrenalin und Noradrenalin (α_2 -Rez.), Angiotensin II, Chemokine, Dopamin (D_2 -, D_3 -, D_4 -Rez.), GABA ($GABA_B$ -Rez.), Glutamat ($mGLU_{2-4}$ -, $mGLU_{6-8}$ -Rez.), Melatonin, Neuropeptid Y, Opioid, Serotonin = 5-Hydroxytryptamin (5-HT₁-Rez.), Somatostatin u. a. m.

Wirkungen von cAMP. cAMP aktiviert *Proteinkinase vom Typ A (PKA = A-Kinase)*, mit deren Hilfe Proteine (meist Enzyme oder Membranproteine, darunter u. U. auch der Rezeptor selbst) *phosphoryliert* werden (**A4**). Die spezifische Zellantwort hängt von der Art des phosphorylierten Proteins ab, was wiederum durch die jeweiligen in der Zielzelle vorhandenen Proteinkinasen bestimmt wird. Manche Proteine werden durch die Phosphorylierung aktiviert, andere inaktiviert.

In der Leberzelle z. B. fördert cAMP über PKA den **Glykogenabbau** in doppelter Hinsicht: Das Enzym Glykogensynthase, das den Glykogenaufbau katalysiert, wird durch die Phosphorylierung inaktiviert, während das den Glykogenabbau fördernde Enzym Glykogenphosphorylase durch die cAMP-vermittelte Phosphorylierung aktiviert wird.

Die gesamte Signalkette von der Botenstoffbindung bis zum zellulären Effekt wird **Transduktion** genannt. Das Signal wird dabei (a) durch andere Signale *beeinflussbar* und (b) um viele Zehnerpotenzen *verstärkt*: Ein einziges aktiviertes Adenylylcyclasemolekül kann zahlreiche cAMP- und PKA-Moleküle bilden, von denen jedes wiederum sehr viele Enzymmoleküle phosphorylieren kann. Durch das Dazwischenschalten weiterer Kinasen können bei der Transduktion ganze Kinase-Kaskaden entstehen (s. u.), die das ursprüngliche Signal weiter verstärken und gleichzeitig Angriffspunkt zusätzlicher regulatorischer Einflüsse sind.

Das **Abschalten der Signalkette (A rechts)** besorgt die α -Untereinheit dadurch, dass sie das an ihr gebundene GTP mit ihrer *GTPase* in GDP und P_i spaltet (**A5**) und danach wieder mit $\beta\gamma$ zum trimeren G-Protein zusammentritt. Außerdem wird cAMP durch eine Phos- ▶



► *phodiesterase* zu 5'-AMP inaktiviert (**A4,6**), und auch die zuvor phosphorylierten Proteine können durch *Phosphatasen* wieder dephosphoryliert werden (**A4**). Ein weiterer Weg, den aktivierten Rezeptor bei hoher Botenstoffkonzentration abzuschalten, besteht darin, dass er selbst durch Phosphorylierung unempfindlich gemacht wird: *Desensitisierung*.

Choleratoxin blockiert die GTPase. Damit entfällt deren „Abschalt“-Wirkung auf die Adenylylcyclase (**A5**), und die cAMP-Konzentration steigt in der Zelle auf extrem hohe Werte an (bezüglich der Folgen für die Darmzelle S. 276). Zu einem Anstieg der zytosolischen cAMP-Konzentration kommt es auch durch **Pertussis**(Keuchhusten)-**Toxin**, das das G_i-Protein hemmt und damit dessen *hemmende Wirkung* auf die Adenylylcyclase *aufhebt*, sowie durch **Forskolin**, das die Adenylylcyclase direkt aktiviert. Eine Hemmung der Reaktion cAMP → 5'-AMP, z. B. durch **Theophyllin** oder **Coffein**, verlängert die cAMP-Lebensdauer und damit den Effekt des Botenstoffs.

Über G_s, G_i und andere G-Proteine (G_o) können (mit oder ohne Zwischenschaltung der Adenylylcyclase) **Ionenkanäle** reguliert werden. So werden z. B. bestimmte Ca²⁺-Kanäle durch G_s-Proteine aktiviert und durch G_o-Proteine inaktiviert, während bestimmte K⁺-Kanäle sowohl durch G_o als auch durch (den βγ-Komplex der) G_i-Proteine aktiviert werden (z. B. S. 87 B). Zur Familie der G-Proteine gehören auch das G_{olf} der Riechensensoren, das **Transducin** der Sehstäbchen (S. 370 f.) sowie das **α-Gustducin** der Geschmackssensoren (S. 360).

IP₃ und DAG als Second Messenger

Binden Botenstoffe, die diesen Transduktionsweg benutzen, extrazellulär an ihren Rezeptor, so wird, analog wie beim G_s-Protein (s. o.), aus dem heterotrimeren G_q-Protein die α_q-Untereinheit freigesetzt, die die *Phospholipase C-β* (**PLC-β**) an der Innenseite der Zellmembran aktiviert (**B1**). PLC-β spaltet das in der Innenschicht der Zellmembran enthaltene Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (**PIP₂**) zu Inositol-1,4,5-Trisphosphat (**IP₃**) und Diacylglycerin (**DAG**), die als parallele Second Messenger unterschiedliche Wirkungen haben und z. T. kooperieren (**B1**):

Das hydrophile **IP₃** erreicht via Zytosol die Ca²⁺-Speicher der Zelle (v. a. das ER), wo es an Ca²⁺-Kanäle bindet und diese dadurch öffnet (**B2**). Ca²⁺ strömt jetzt aus den Speichern ins Zytosol, wo es sozusagen als *dritter Botenstoff* eine Vielzahl von Zellfunktionen steuern

kann, u. a. über Interaktionen mit dem cAMP-Signalweg. Viele Ca²⁺-Wirkungen werden durch das Ca²⁺-bindende *Calmodulin* vermittelt (z. B. S. 74).

Das lipophile **DAG** bleibt in der Zellmembran und hat dort zwei Funktionen:

◆ **DAG** wird durch Diacylglycerin-Lipase weiter zu *Arachidonsäure* gespalten, die ihrerseits zu *Eicosanoiden* metabolisiert wird (**B3** u. S. 283).

◆ **DAG** aktiviert eine *Proteinkinase C* (**PKC = C-Kinase**); diese ist Ca²⁺-abhängig (daher das C), da das von IP₃ freigesetzte Ca²⁺ (s. o.) zur Translokation der PKC vom Zytosol in die Innenschicht der Zellmembran notwendig ist (**B4**). Die so aktivierte PKC phosphoryliert eine ganze Reihe von Proteinen an ihren Serin- oder Threoninresten.

◆ **PKC** löst z. B. eine Kaskade von weiteren Phosphorylierungen aus (hohe Signalverstärkung, s. o.), durch die schließlich die **MAP**(Mitogen-activated protein)-**Kinase** phosphoryliert wird, die in den Zellkern gelangt und dort das genregulatorische Protein Elk-1 aktiviert. Auch **NF-κB**, ein weiteres genregulatorisches Protein, wird durch PKC-Phosphorylierung freigesetzt. PKC aktiviert zudem den Na⁺/H⁺-Austauschcarrier, sodass der **Zell-pH** steigt, ein weiteres Signal für viele Zellprozesse.

◆ **IP₃** und **DAG** aktivierende Botenstoffe sind u. a. Acetylcholin (M₁-, M₃-Rez.), Adiuretin = Vasopressin (V₁-Rez.), Adrenalin und Noradrenalin (α₁-Rez.), Bradykinin, CCK, Endothelin, Gastrin, Glutamat (mGLU₁-, mGLU₅-Rez.), GRP, Histamin (H₁-Rez.), Leukotriene, Neurotensin, Oxytocin, diverse Prostaglandine (FP-, TP-, EP₁-Rez.), Serotonin = 5-Hydroxytryptamin (5-HT₂-Rez.), Tachykinin, Thromboxan A₂ sowie (Teilwirkungen) TRH und TSH.

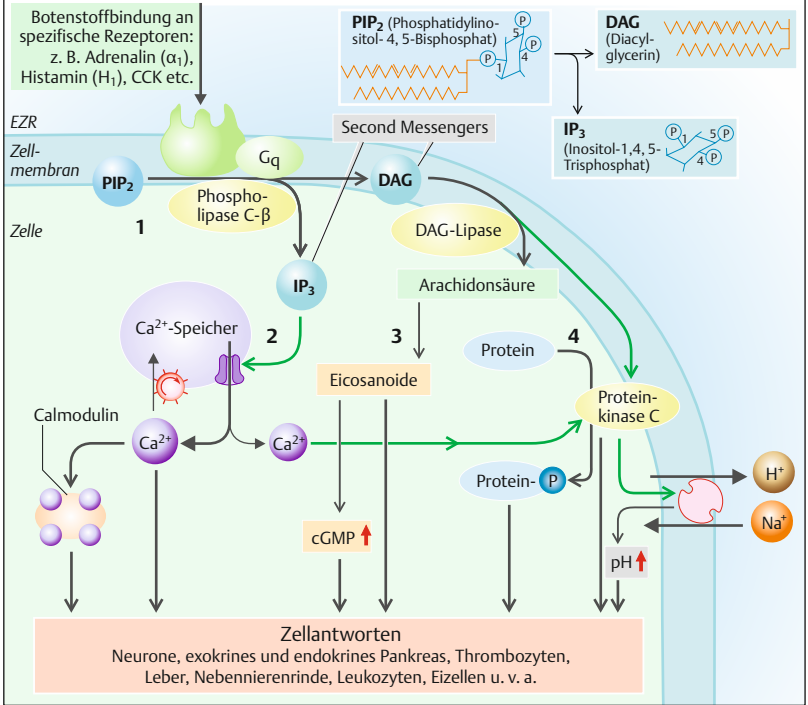
Das **Abschalten der Signalkette** erfolgt auch hier über die Selbst-Inaktivierung des G-Proteins (GTP-Spaltung) und Phosphatasen (s. o.) sowie über den IP₃-Abbau.

Enzymgekoppelte Botenstoffrezeptoren der Zellmembran

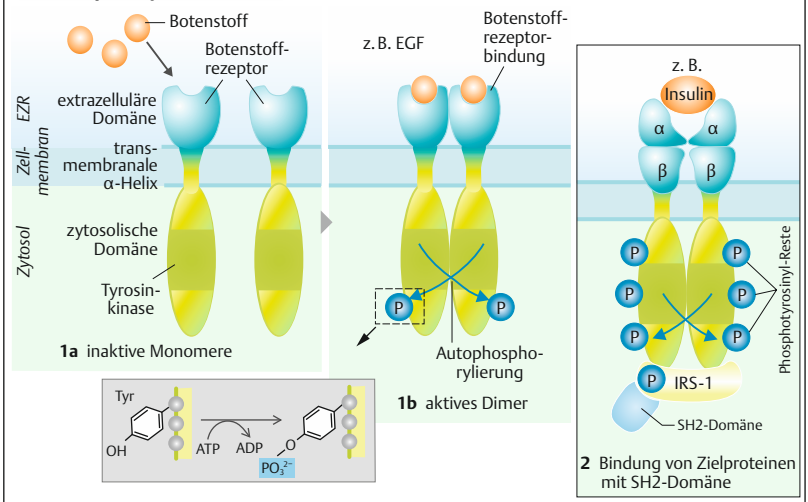
Diese Rezeptoren wirken (G-Protein-unabhängig) mit ihrer zytosolischen Domäne als *Enzym*, das dadurch aktiviert wird, dass der Botenstoff an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors bindet. Dazu gehören folgende fünf Klassen:

1. Rezeptor-Guanylylcyclasen, die aus GTP den Second Messenger **cGMP** bilden, der wiederum die Proteinkinase G (**PKG**) aktiviert (s. u.). Ein Beispiel ist der Rezeptor für *Atriopeptin*.

B. Diacylglycerin und Inositol-1, 4, 5-Trisphosphat als Second Messengers



C. Rezeptor-Tyrosinkinasen



2. **Rezeptor-Tyrosinkinasen (C)**, die Proteine (auch der eigenen Art, s. u.) an den OH-Gruppen von Tyrosylresten phosphorylieren. Dazu gehören die Rezeptoren für *Insulin* und zahlreiche *Wachstumsfaktoren* (growth factors) wie z. B. E[*pidermal*]GF, PDGF, N[*erve*]GF, F[*ibroblast*]GFs, H[*epato*-cyte]GF, I[*nsulinlike*]GF-1.

Die Information über die Botenstoffbindung wird oft dadurch ans Zellinnere weitergegeben (z. B. bei *EGF* und *PDGF*), dass zwei Rezeptoren zusammengeführt werden (**Dimerisierung; C1a** \Rightarrow **C1b**) und sich deren zytosolische Domänen dann gegenseitig phosphorylieren (**Autophosphorylierung, C1b**). In anderen Fällen, z. B. bei *Insulin* und *IGF-1*, ist der Rezeptor von vornherein ein Heterotetramer ($\alpha_2\beta_2$), das nach seiner Autophosphorylierung ein weiteres Protein (*insulin receptor substrate-1, IRS-1*) phosphoryliert; dieses aktiviert dann in der Folge solche intrazellulären Zielproteine, die eine sog. SH2-Domäne besitzen (**C2**).

3. **Rezeptor-Serin/Threonin-Kinasen**, z. B. der *TGF- β -Rezeptor*, arbeiten ähnlich wie die Gruppe 2, nur dass die Phosphorylierung nicht an Tyrosin-, sondern, ähnlich wie bei der C-Kinase (s. o.), an Serin- oder Threoninresten der Zielproteine stattfindet.

4. **Tyrosinkinase-assoziierte Rezeptoren** sind solche, bei denen der Rezeptor mit Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinasen (v. a. Proteine der *Src-Familie*) zusammentritt, die ihrerseits dann erst die Zielproteine phosphorylieren. Die Rezeptoren für *STH*, *Prolactin*, *Erythropoetin* und zahlreiche *Cytokine* gehören dazu.

5. **Rezeptor-Tyrosin-Phosphatasen** entfernen das Phosphat von Tyrosinresten (z. B. der an der T-Zell-Aktivierung beteiligte CD45-Rezeptor).

Hormone mit intrazellulären Rezeptoren

Die Steroidhormone (S. 284 f., gelbe Felder) sowie Calcitriol und die Schilddrüsenhormone haben mit den anderen Hormonen die *spezifische Zellantwort* gemeinsam, doch lösen sie eine andere Art der Signalkette in der Zelle aus. Sie durchqueren infolge ihrer guten *Lipoidlöslichkeit* leicht die Zellmembran.

Die **Steroidhormone** binden in ihrer jeweiligen Zielzelle an das zu ihnen passende *zytoplasmatische Rezeptorprotein* (**D**). Diese Bindung führt dazu, dass sich Hemmproteine (sog. heat shock proteins, HSP) vom Rezeptor lösen, woraufhin der *Hormon-Rezeptorprotein (H-R)-Komplex* in den *Zellkern* wandert

(*Translokation*) und dort die Transkription bestimmter Gene anregt (**Induktion**) oder hemmt. Die dadurch vermehrt (z. B. AIP, S. 194) oder vermindert synthetisierten Proteine sind dann verantwortlich für die eigentliche Zellantwort (**D**).

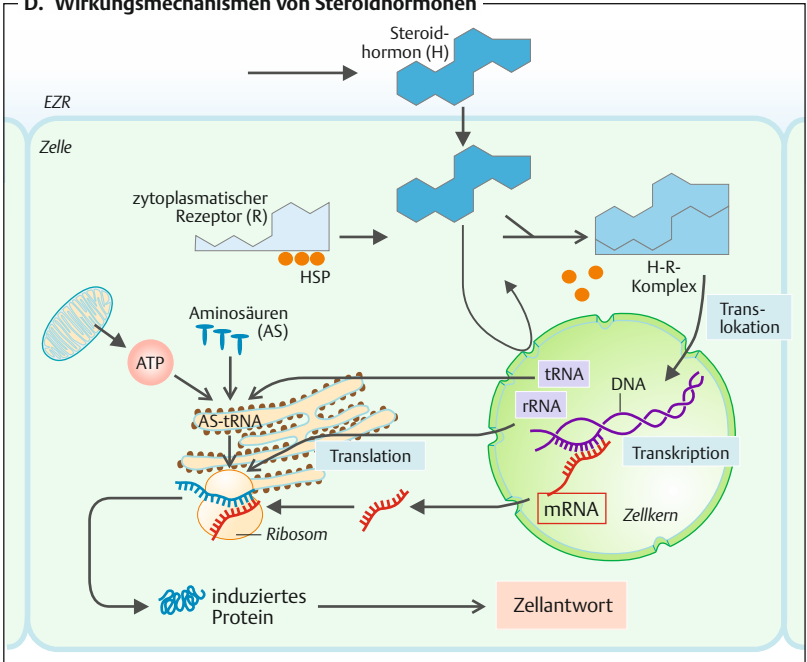
Triiodthyronin (T₃; S. 300 f.) und **Calcitriol (S. 308)** binden an ihre jeweiligen Rezeptorproteine im Zellkern (*Kernrezeptor*). Die Rezeptoren beider Hormone sind *hormonaktivierte Transkriptionsfaktoren* und induzieren im Fall des Calcitriols u. a. das Calciumbindungsprotein, das an der intestinalen *Ca²⁺-Absorption* beteiligt ist (S. 276). Neuerdings gibt es Hinweise, dass Steroidhormone und Calcitriol die Zellfunktion auch *nicht-genomisch* steuern können.

NO als Signalmolekül

In *nitrergen Neuronen* und im *Endothel* wird **NO** (Stickstoffmonoxid) durch *Ca²⁺-Calmodulin-vermittelte Aktivierung* der neuronalen bzw. endothelialen **NO-Synthase (NOS)** freigesetzt (**E**). NO hat zwar nur eine Halbwertszeit von wenigen Sekunden, diffundiert aber so rasch in benachbarte Zellen (z. B. aus dem Endothel in Gefäßmuskelzellen), dass es dort die *zytoplasmatische Guanylylcyclase* aktiviert, die GTP in cGMP umwandelt (**E**). **cGMP** als Second Messenger aktiviert die *Proteinkinase G (PKG)*, die dadurch zur **Vasodilatation** (z. B. der Koronararterien) führt, dass sie über *IRAG (IP₃-Rezeptor-assoziiertes cGMP-Kinase-Substrat)* u. a. die *Ca²⁺-Ausschüttung* aus dem ER hemmt, sodass $[Ca^{2+}]_i$ absinkt.

Die cGMP-vermittelte Vasodilatation der tiefen **Penisarterien** führt zur Peniserektion (S. 326), die therapeutisch dadurch verlängert werden kann, dass der cGMP-Abbau (zu GMP) mit Hemmern (z. B. Sildenafilcitrat = *Viagra*®) der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 verzögert wird.

D. Wirkungsmechanismen von Steroidhormonen



E. NO als Signalstoff

