

Endokrine Organe/Endokrinologie – Physiologie

Powerpoint-Präsentation zur Vorlesung Humanbiologie 3
Prinzipien der Signaltransduktion am 11.01.2018

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wieder

(thomas.wieder@med.uni-tuebingen.de)

Universitäts-Hautklinik Tübingen

Liebermeisterstr. 25

D-72076 Tübingen

Laborgebäude: Röntgenweg 13/1

Tel.: 07071-2986871

Literaturauswahl

Biochemie

D. Voet, J.G. Voet
Biochemistry, John Wiley & Sons

Römpf Online
www.roempp.com, Thieme Chemistry

Physiologie/ Pathophysiologie

D. U. Silverthorn
Physiologie, Pearson Studium

R. F. Schmidt, F. Lang, M. Heckmann
Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie,
Springer

R. Klinke, S. Silbernagl
Lehrbuch der Physiologie, Thieme

S. Silbernagl, A. Despopoulos
Taschenatlas der Physiologie, Thieme

S. Silbernagl, F. Lang,
Taschenatlas der Pathophysiologie, Thieme

Endokrine Organe/Endokrinologie

Begriffsbestimmungen

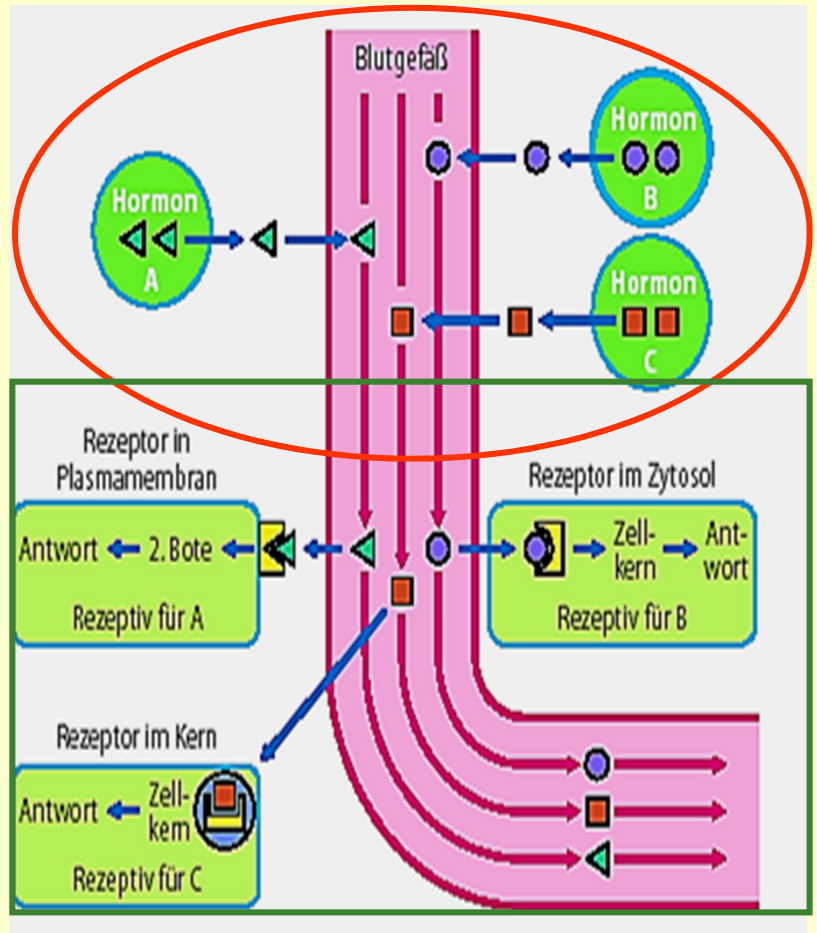
- Hormone
 - Botenstoffe des Organismus; Verteilung über das Blutsystem
- Gewebshormone
 - Botenstoffe, die in der Umgebung der produzierenden Zelle wirken
- Neurotransmitter
 - Botenstoffe des Nervensystems (Synapse)
- Zytokine
 - Botenstoffe des Immunsystems (Interleukine, Interferone, Chemokine)
- Wachstumsfaktoren
 - Proteine, die die Zellproliferation und Differenzierung durch Bindung an spezifische Rezeptoren regulieren
- Second messenger
 - Intrazelluläre „zweite“ Botenstoffe

Endokrine Organe/Endokrinologie

Zelluläre Kommunikation am Beispiel des Hormonsystems

Signalgebend

- Hormone sind Signalstoffe
- Produktion in spezialisierten Drüsenzellen
- Sezernierung ins Blut
- Wirkung auf Zielzellen/Organe



Signalempfangend

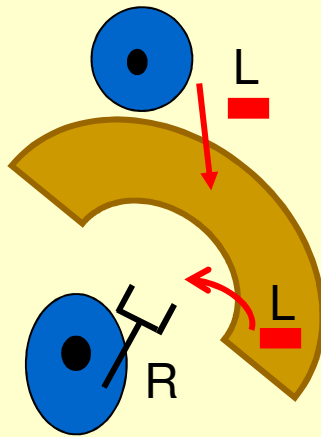
Aus Schmidt/Thews: Physiologie des Menschen 1997
Springer Verlag

Endokrine Organe/Endokrinologie

Formen der zellulären Kommunikation am Beispiel des Hormonsystems

■ Endokrin

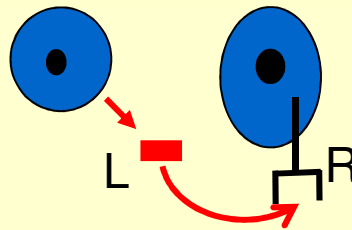
Insulin, Glucagon,
Testosteron, Cortison



Verteilung über das Blut

■ Parakrin

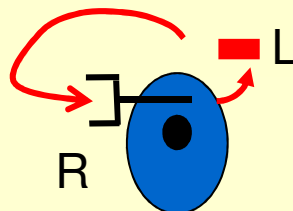
Eikosanoide, Histamin



Diffusion zu Nachbarzellen

■ Autokrin

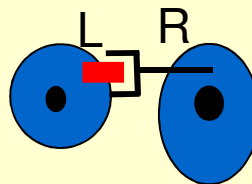
Adrenalin



Signalstoff wirkt auf Zelle der eigenen Produktion zurück

■ Juxtakrin

Platelet activating factor



Membranständiges Signal

Prinzipien der Signaltransduktion

Primäre Signale

A) Chemische Signale: Hormone

■ Peptid-(Proteo-)hormone

3-191 Aminosäuren

Insulin, Somatotropin

Insulin (hydrophil)



■ Aminhormone:

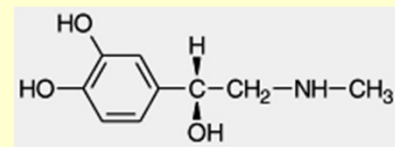
Tyrosin-oder Tryptophanabkömmlinge

Catecholamine: *Adrenalin, Noradrenalin*

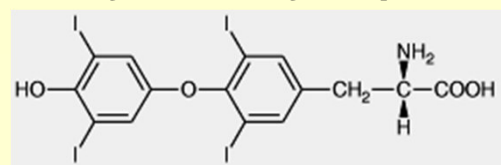
Schilddrüsenhormone: *T3 oder T4 (Tri- bzw. Tetraiod-Thyronin)*

Tryptophanabkömmling: *Melatonin*

L-Adrenalin (hydrophil)



L-Thyroxin (hydrophob)

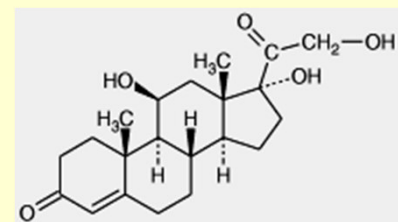


■ Steroidhormone

Sterane mit 18-27 C-Atomen

Cortisol, Aldosteron, Testosteron, Östrogen

Hydrocortison (hydrophob)

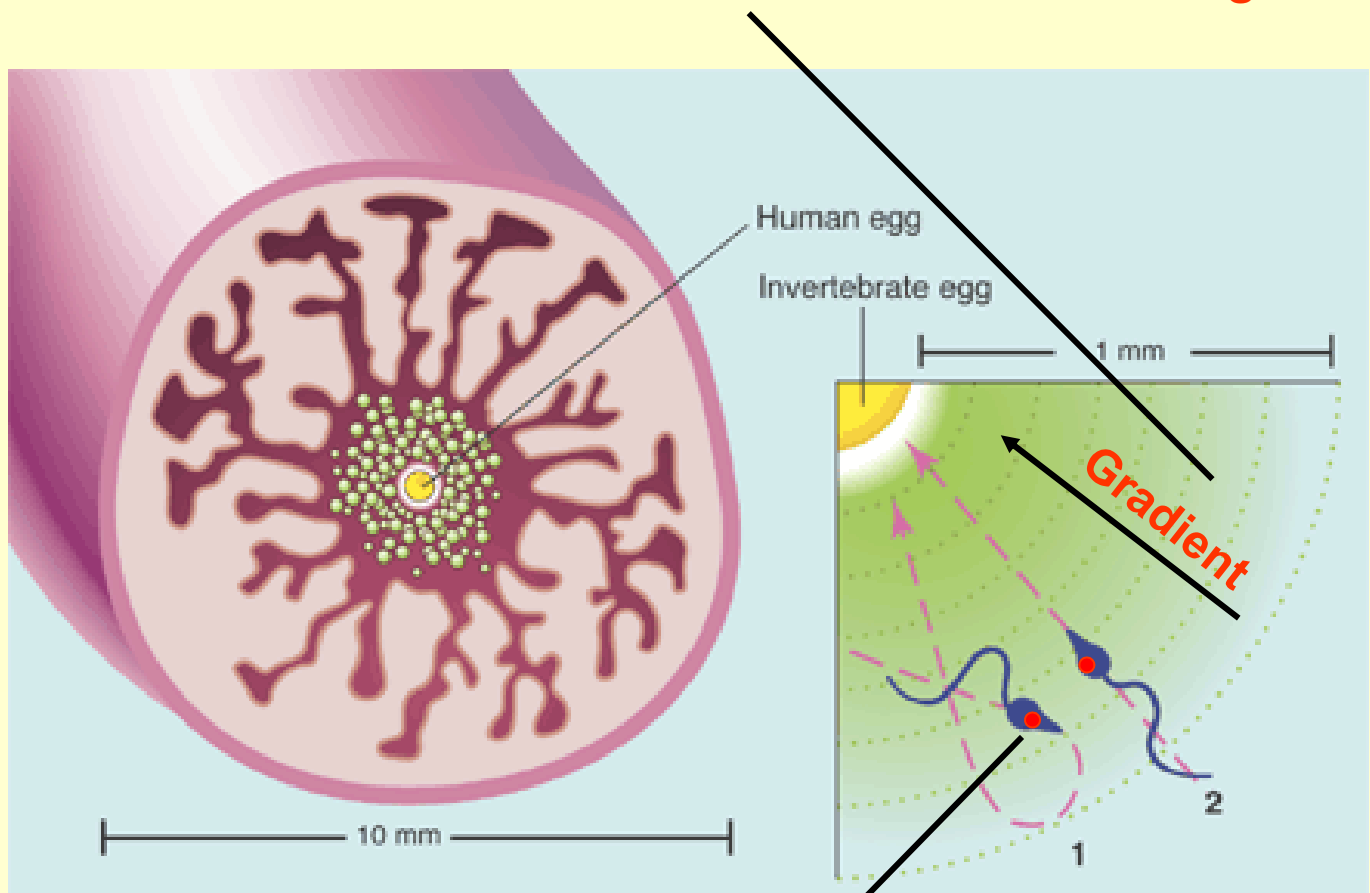


Prinzipien der Signaltransduktion

Primäre Signale

B) Chemische Signale: Chemotaxis gerichtete Bewegung (z. B. Chemokine)

Chemoattractant: Blumenduft: Bourgeonal



Sperm olfactory receptor, hOR17-4

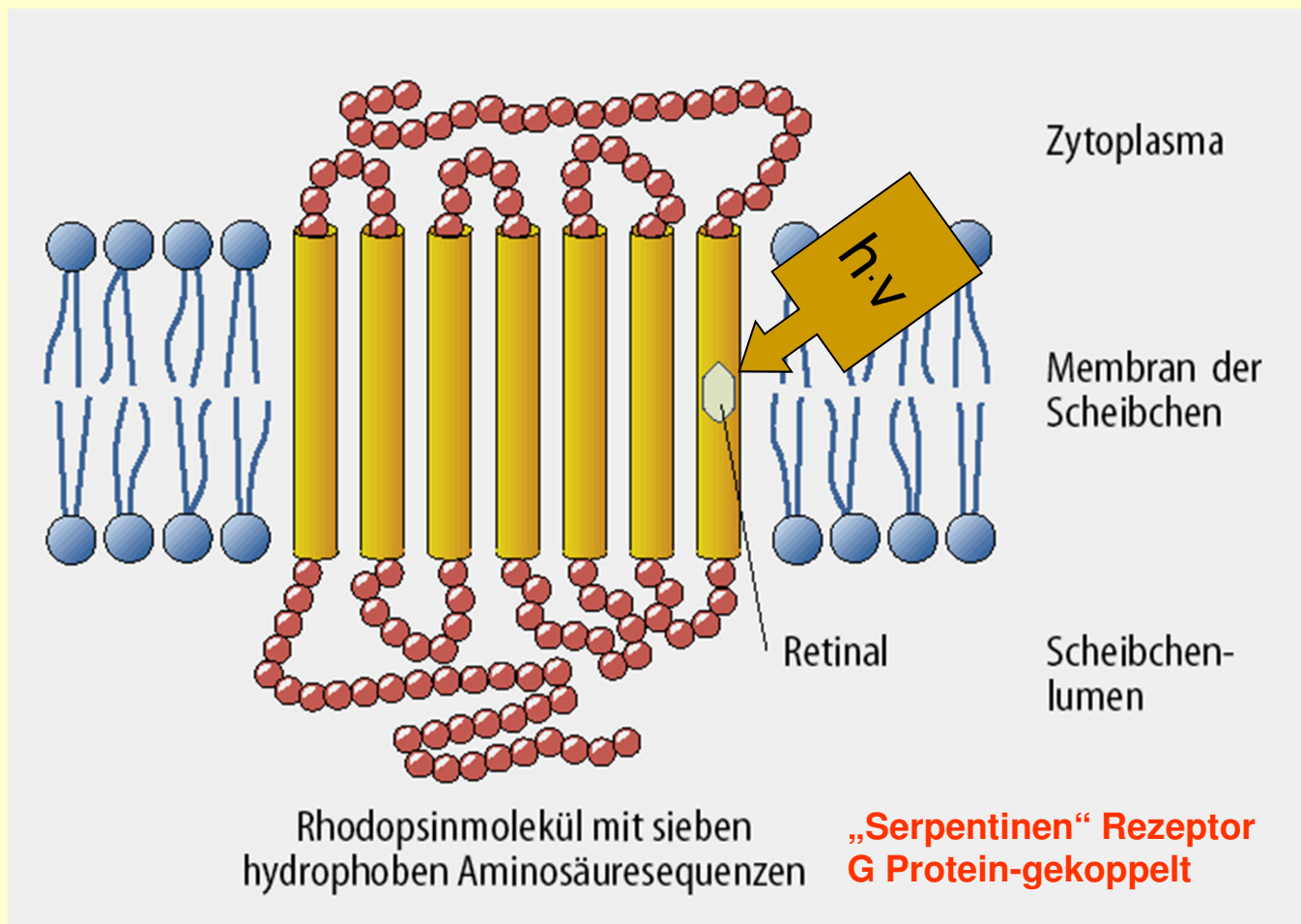
*M. Spehr, et al.
Science, 2003*

Prinzipien der Signaltransduktion

Primäre Signale

C) Physikalische Signale: Licht, Wärmestrahlung

Photorezeption im Auge



R. F. Schmidt, F. Lang, G. Thews,
Physiologie des Menschen, Springer 2005

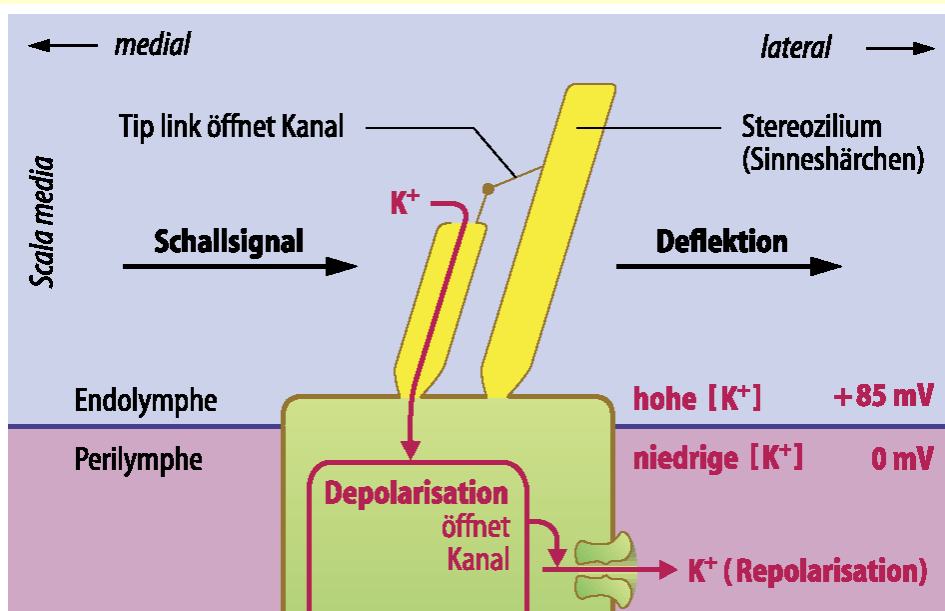
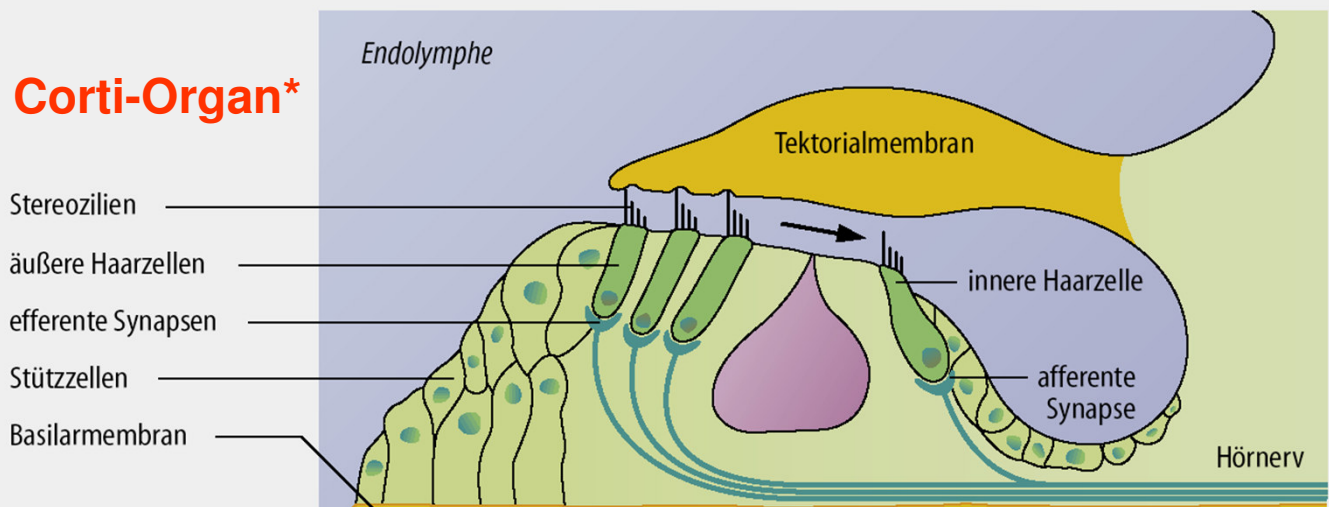
Prinzipien der Signaltransduktion

Primäre Signale

D) Physikalische Signale: Schwingungen

Schallrezeption im Innenohr

Corti-Organ*



Besonderheit:

K^+ Einstrom führt zur Depolarisation der Sinneszelle (Haarzelle)

* Alfonso Corti, italienischer Anatom

R. F. Schmidt, F. Lang, G. Thews,
Physiologie des Menschen, Springer 2005

Prinzipien der Signaltransduktion

Sekundäre Signale

A) Second messenger

	Hormon bzw. Stimulus	Wirkung
■ Zyklische Nukleotide		
<i>cAMP</i>	Adrenalin Glukagon	Herzfrequenz Glykogenabbau
<i>cGMP</i>	Licht Atriopeptin	Aktivität der Sehrezeptoren
■ Ca^{2+}		
	Depolarisation Histamin	Insulin-Ausschüttung Gefäßerweiterung
■ NO		
	Ca^{2+} Anstieg im Endothel iNOS in stimulierten M ϕ	Vasodilatation Apoptose hemmend
■ Lipidabkömmlinge		
<i>Diacylglycerin</i>	Bradykinin	Proliferation
<i>Ceramid</i>	Vitamin D ₃ IL-1	Differenzierung Apoptose

Prinzipien der Signaltransduktion

Sekundäre Signale

B) Andere Signale

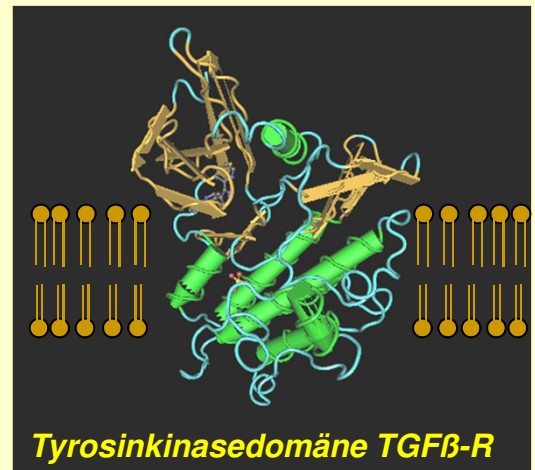
	Hormon bzw. Stimulus	Wirkung
■ Phosphorylierung		
<i>Rezeptortyrosinkinasen</i>	EGF Insulin	Proliferation Glucoseaufnahme
<i>Kinasenkaskaden</i>	Phorbolester	Aktivierung der PKC Differenzierung
■ Oligomerisierung		
<i>Todesrezeptoren</i>	TNF α , FAS-L	Caspasenaktivierung Apoptose
■ Depolarisation	Schallwelle	Prestinverkürzung Transmitteraus- schüttung
	Acetylcholin	Aktionspotential

Prinzipien der Signaltransduktion

Rezeptoren

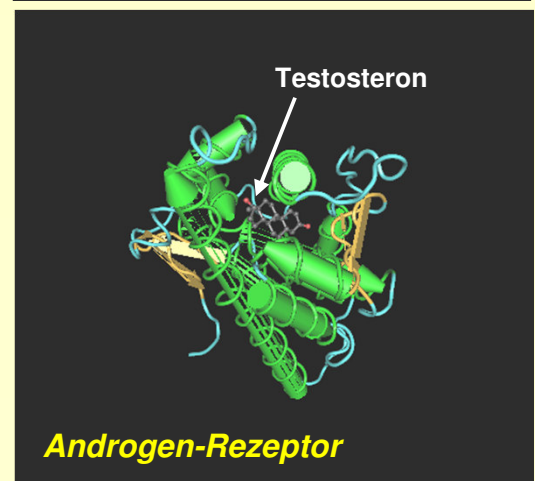
■ Membranrezeptoren

Weiterleitung des Signals über Second Messenger oder Tyrosinphosphorylierung
Peptidhormone, Catecholamine



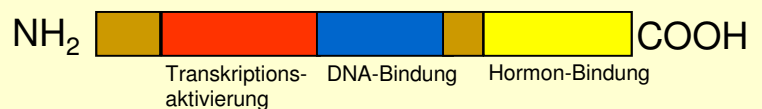
■ Intrazelluläre, zytoplasmatische Rezeptoren

Transkriptionsfaktoren
Steroide



■ Intrazelluläre, nukleäre Rezeptoren

Transkriptionsfaktoren
Schilddrüsenhormone, Steroide



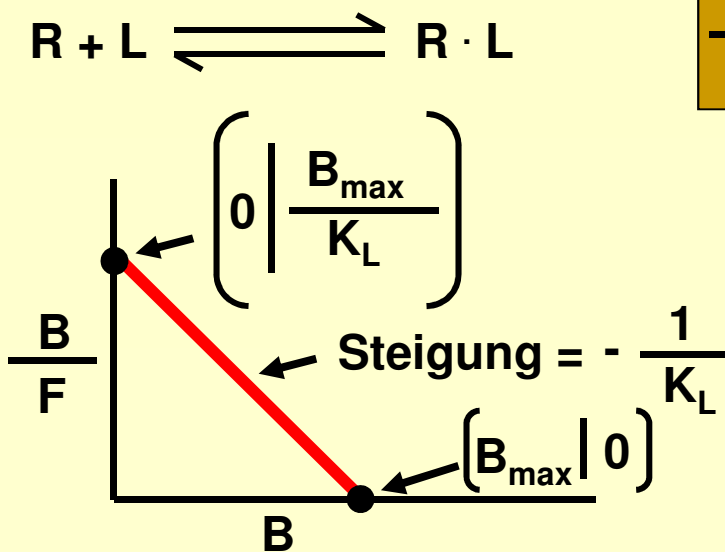
Funktionelle Proteindomänen

Prinzipien der Signaltransduktion

Ligand-Rezeptorbindung

Gleichgewichtsreaktion

Graphische Darstellung



Rezeptorgleichung

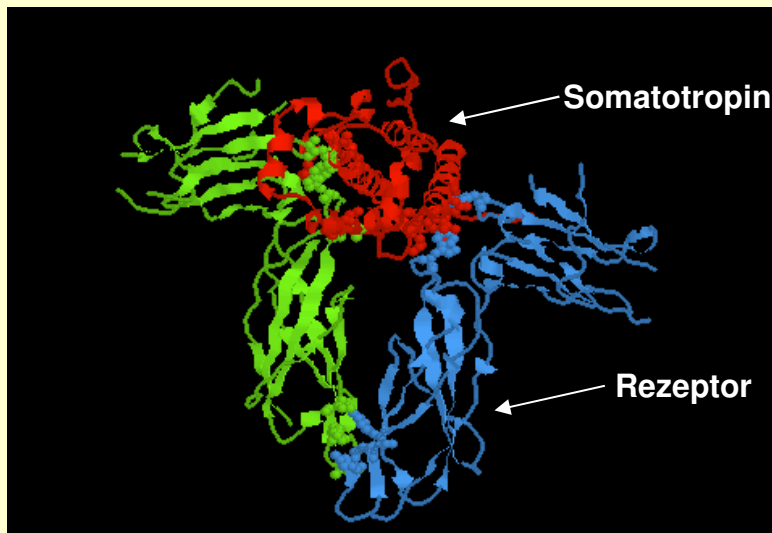
$$\frac{B}{F} = -\frac{1}{K_L} \cdot B + \frac{B_{\max}}{K_L}$$

B =Bound oder $[R \cdot L]$

F =Free oder $[L]$

K_L =Dissoziationskonstante

$B_{\max}$ = Gesamtrezeptorzahl



Wichtig:

Rezeptor-Liganden-Komplexe können nach der Bindung internalisiert werden.

Desensitivierung der Empfängerzelle

*D. Voet, J. Voet
Biochemistry, Wiley, 2004*

Prinzipien der Signaltransduktion

Intrazelluläre Signalkaskaden

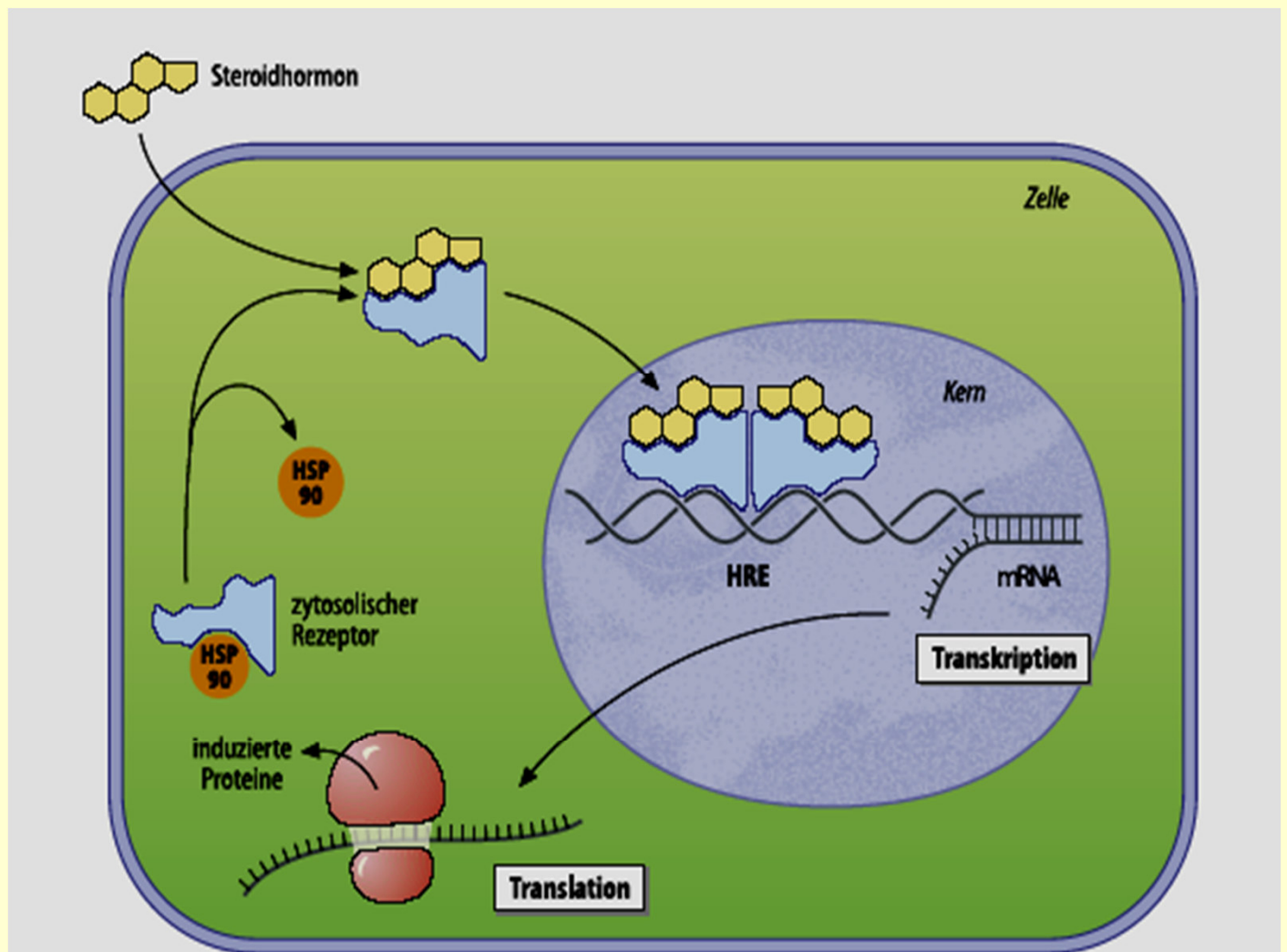
■ Intrazelluläre Rezeptoren

Aktivierung von Transkriptionsfaktoren

Induktion von Genen durch Bindung an Promotorbereiche

Langfristige Wirkung

Zytosolische Rezeptoren



HRE=Hormon Response Element
HSP90=Heat Shock Protein 90

R. F. Schmidt, F. Lang, G. Thews,
Physiologie des Menschen, Springer 2005

Prinzipien der Signaltransduktion

Intrazelluläre Signalkaskaden

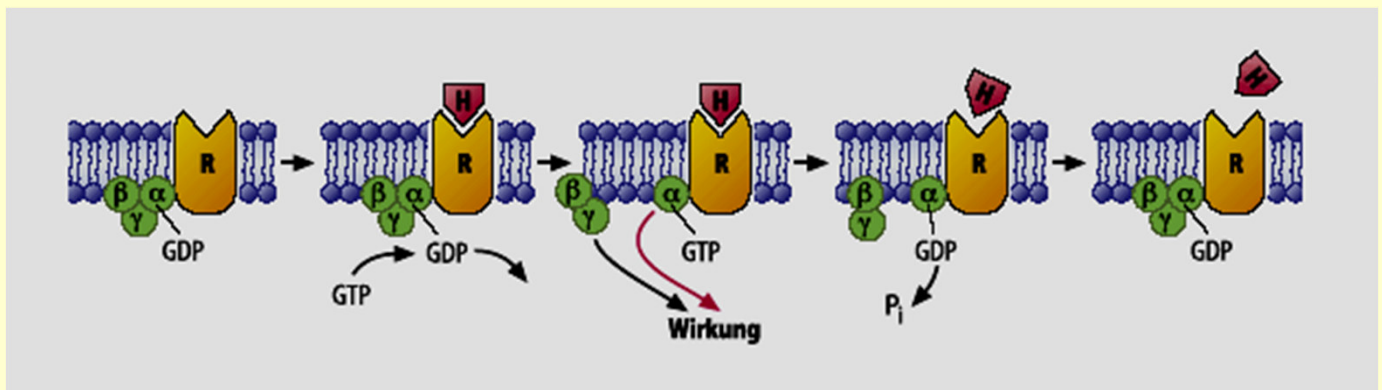
■ Membranrezeptoren

Bildung von Second Messengern

Schnelle molekulare Weiterleitung

Kurzfristige Effekte (z. b. Glucose aus Glykogen)

G-Protein gekoppelte Rezeptoren (Serpentinenrezeptor) Zyklus der heterotrimeren G-Proteine

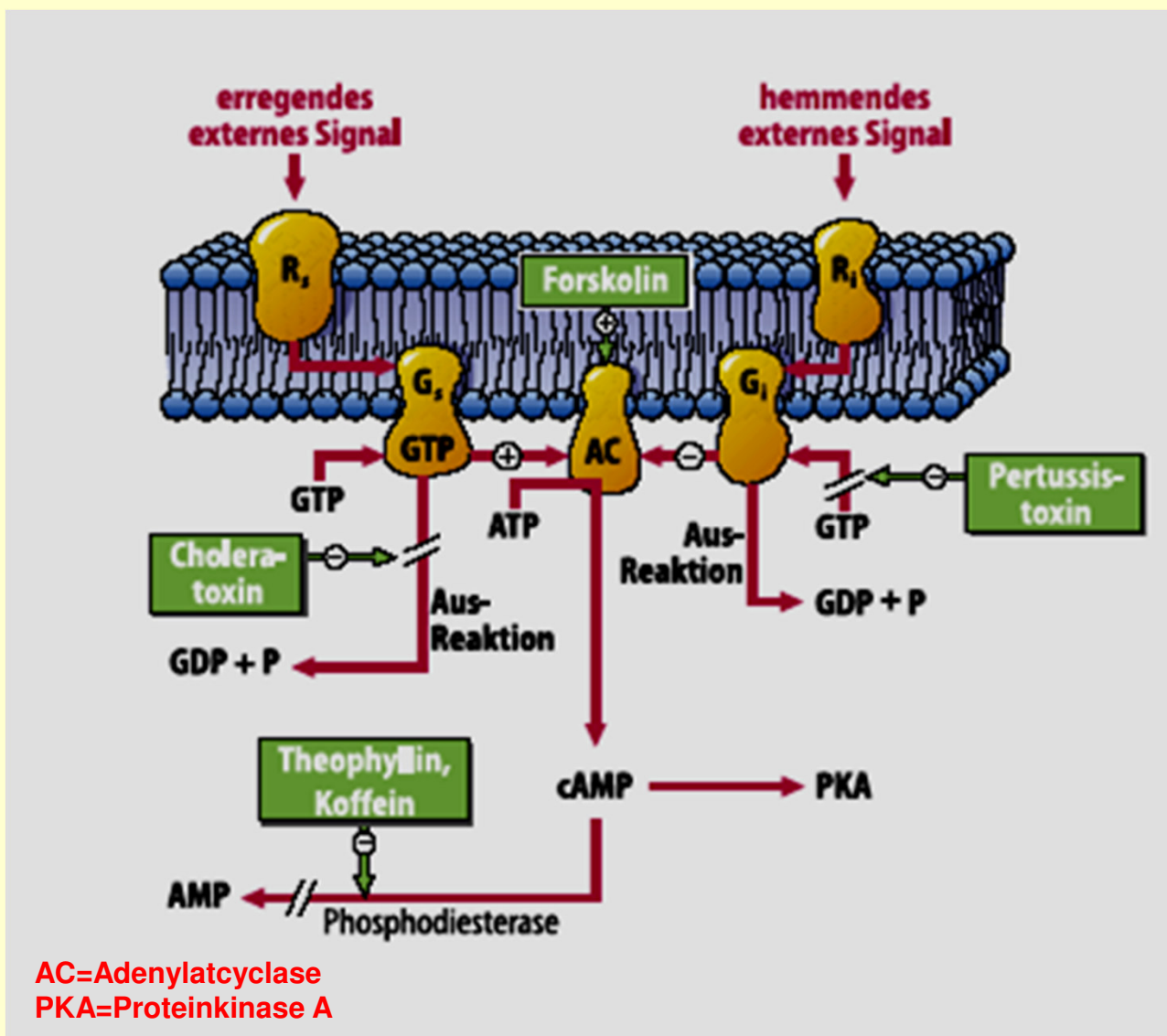


R. F. Schmidt, F. Lang, G. Thews,
Physiologie des Menschen, Springer 2005

Prinzipien der Signaltransduktion

Intrazelluläre Signalkaskaden

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren/Adenylatcyclase/cAMP/Proteinkinase A

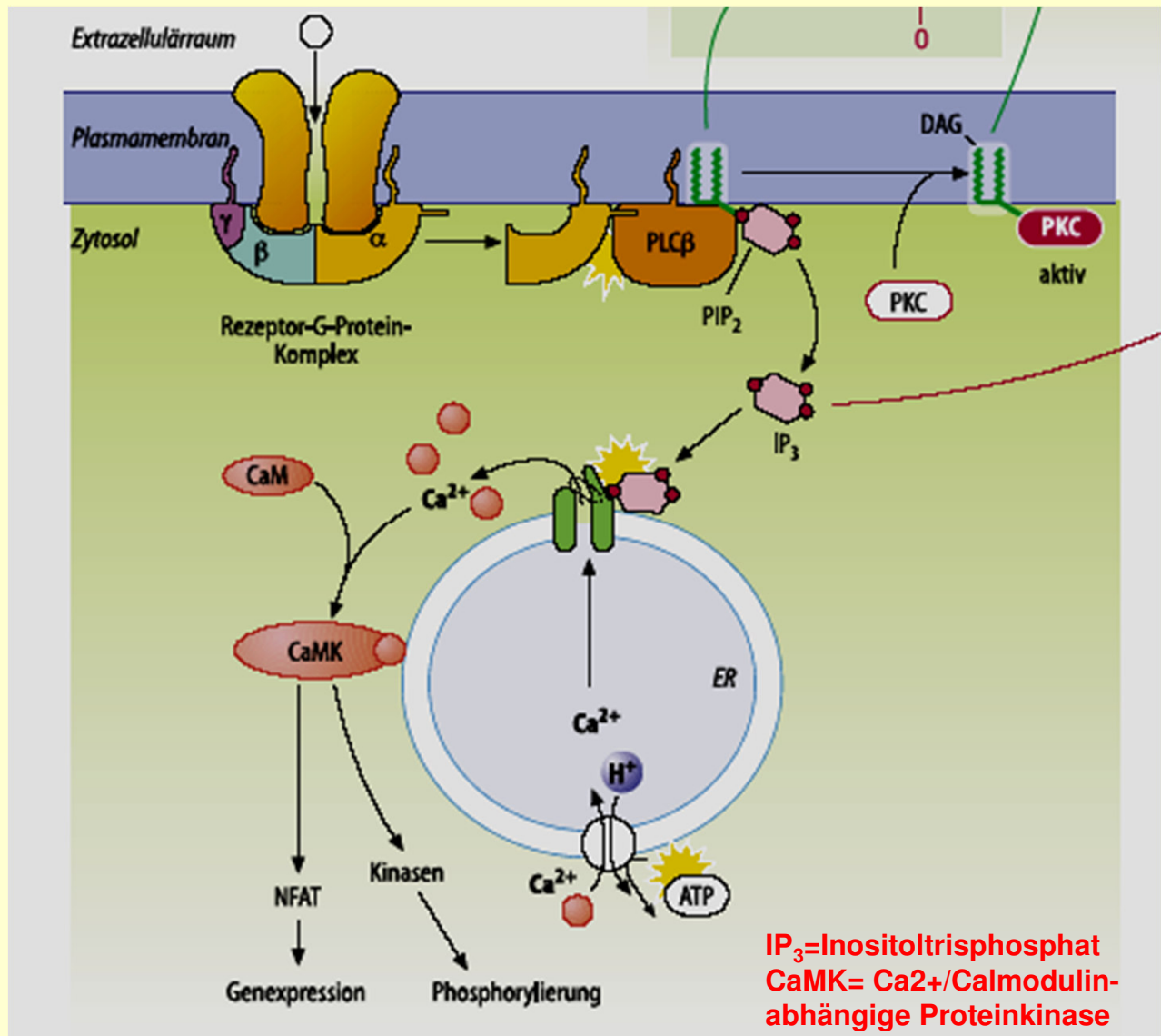


R. F. Schmidt, F. Lang, G. Thews,
Physiologie des Menschen, Springer 2005

Prinzipien der Signaltransduktion

Intrazelluläre Signalkaskaden

G-Protein-gekoppelte/ Phospholipase C_β/ DAG/ Proteinkinase C/ IP₃



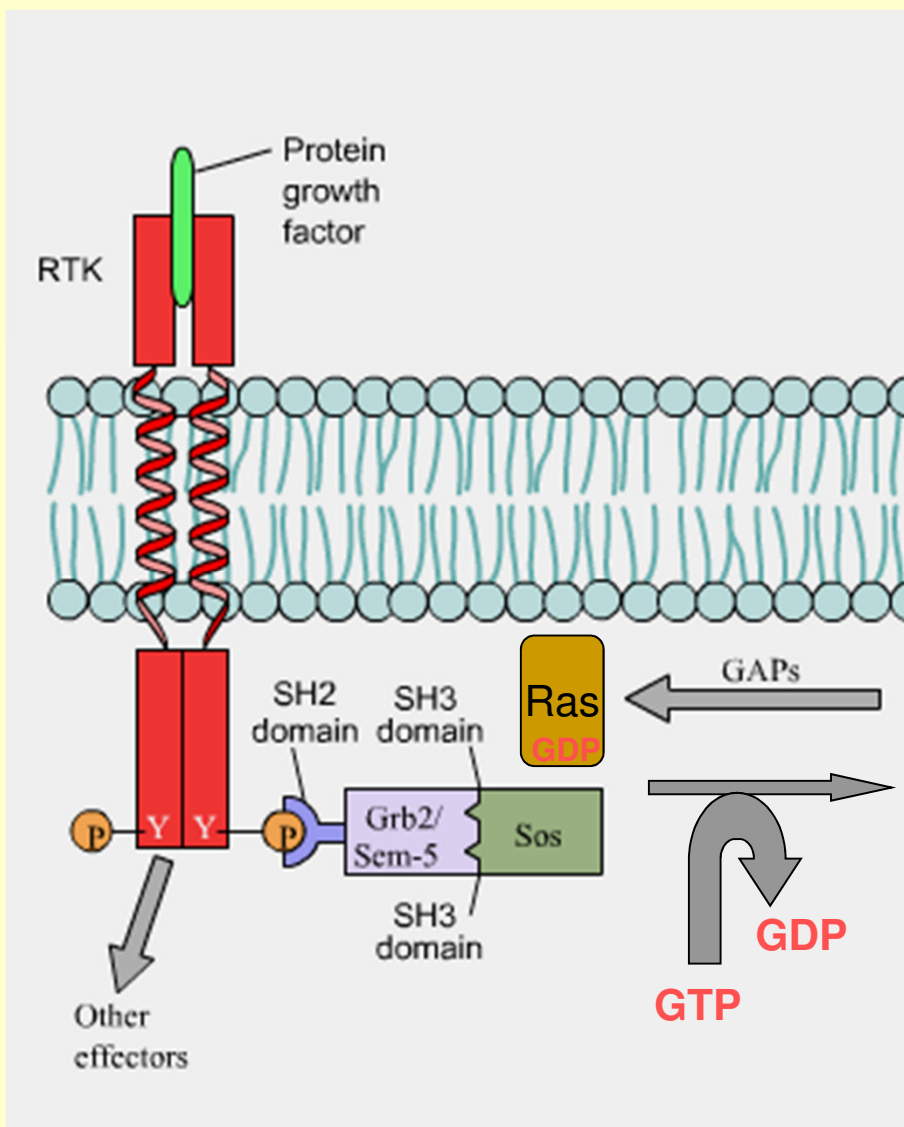
R. F. Schmidt, F. Lang, G. Thews,
Physiologie des Menschen, Springer 2005

Prinzipien der Signaltransduktion

Intrazelluläre Signalkaskaden

■ Membranrezeptoren

Rezeptortyrosinkinasen



Ligand/ Wachstumsfaktor



Rezeptordimerisierung



Autophosphorylierung



Adapterproteine (Grb2/Sos)



GDP-Austausch am Ras



Aktivierung von Ras

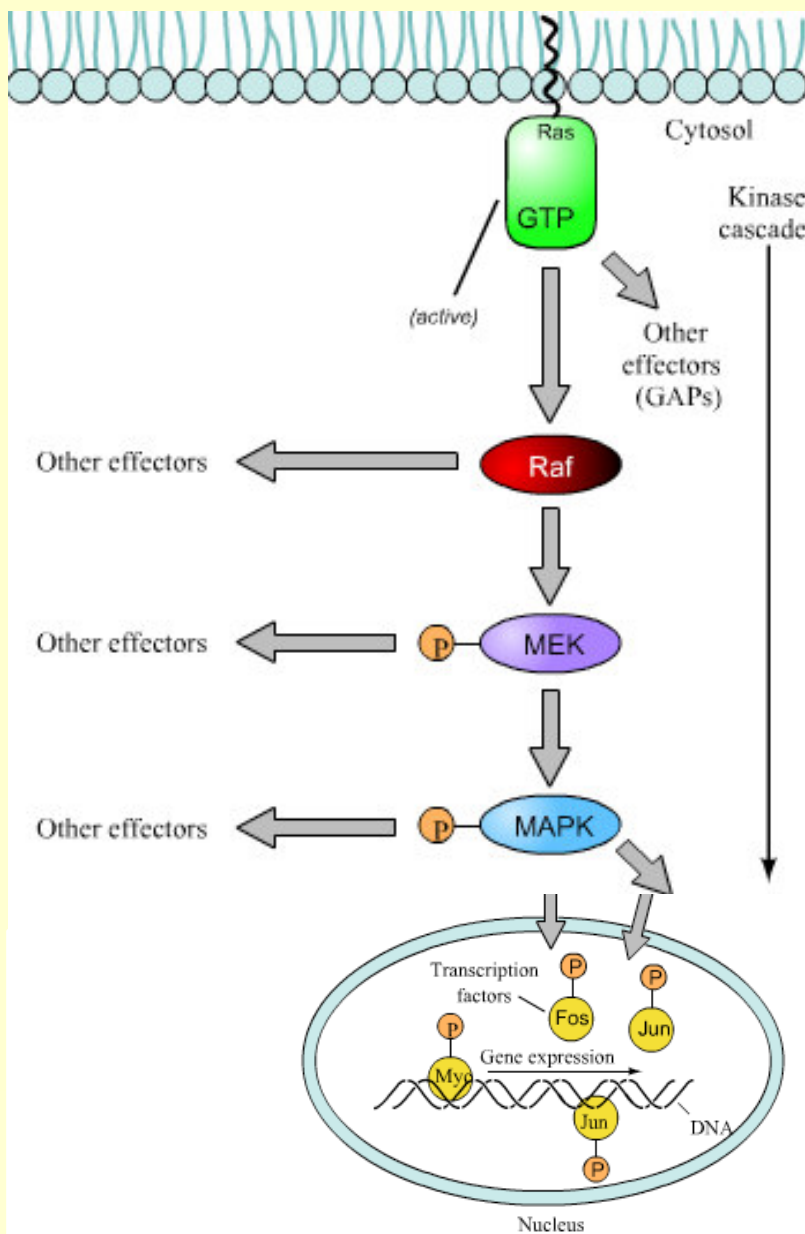
*D. Voet, J. Voet
Biochemistry, Wiley, 2004*

Prinzipien der Signaltransduktion

Intrazelluläre Signalkaskaden

■ Membranrezeptoren

Rezeptortyrosinkinasen Kinasekaskade



Ras rekrutiert Raf



Raf phosphoryliert MAPKK



MAPKK phosphoryliert MAPK



MAPK aktiviert Transkriptionsfaktoren



Genexpression

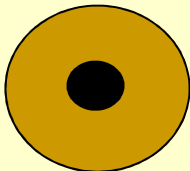
*D. Voet, J. Voet
Biochemistry, Wiley, 2004*

Prinzipien der Signaltransduktion

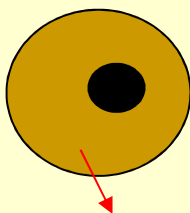
Zelluläre Wirkungen von Signalmolekülen bzw. Hormonen

Stoffwechsel

Hepatozyt



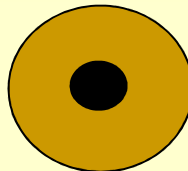
Glukagon



Glucose

Differenzierung

Erythroblast



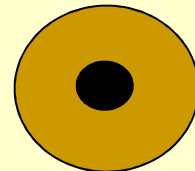
Erythropoietin



reifer, kernloser
Erythrozyt

Apoptose

T Zelle



Dexamethason



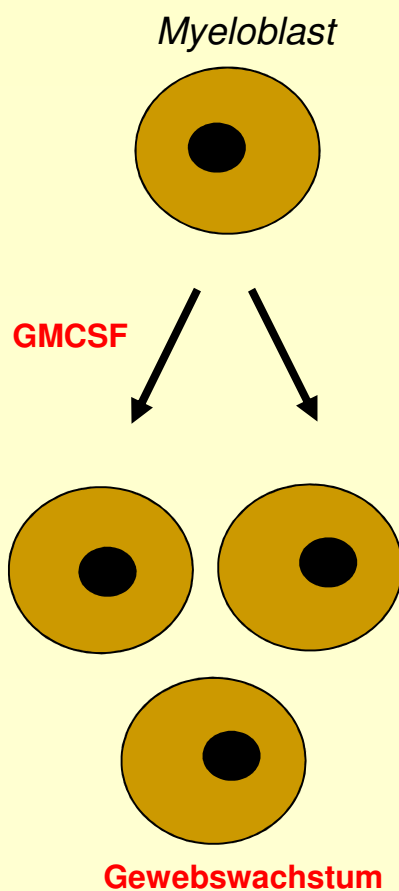
Zelltod



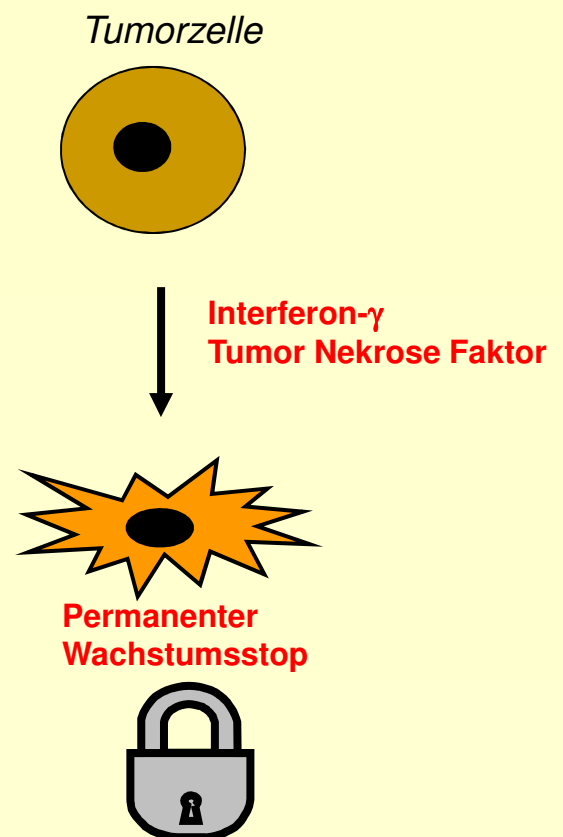
Prinzipien der Signaltransduktion

Zelluläre Wirkungen von Signalmolekülen
(Wachstumsfaktoren, Zytokine)

Zellteilung



Seneszenz



Prinzipien der Signaltransduktion

Störungen von Signalkaskaden

Onkogenese

Aktivierung von Onkogenen

und Deaktivierung von Tumorsuppressorgenen

Störungen in

Wachstumsfaktoren/
Hormonen

Rezeptoren
G-Proteinen

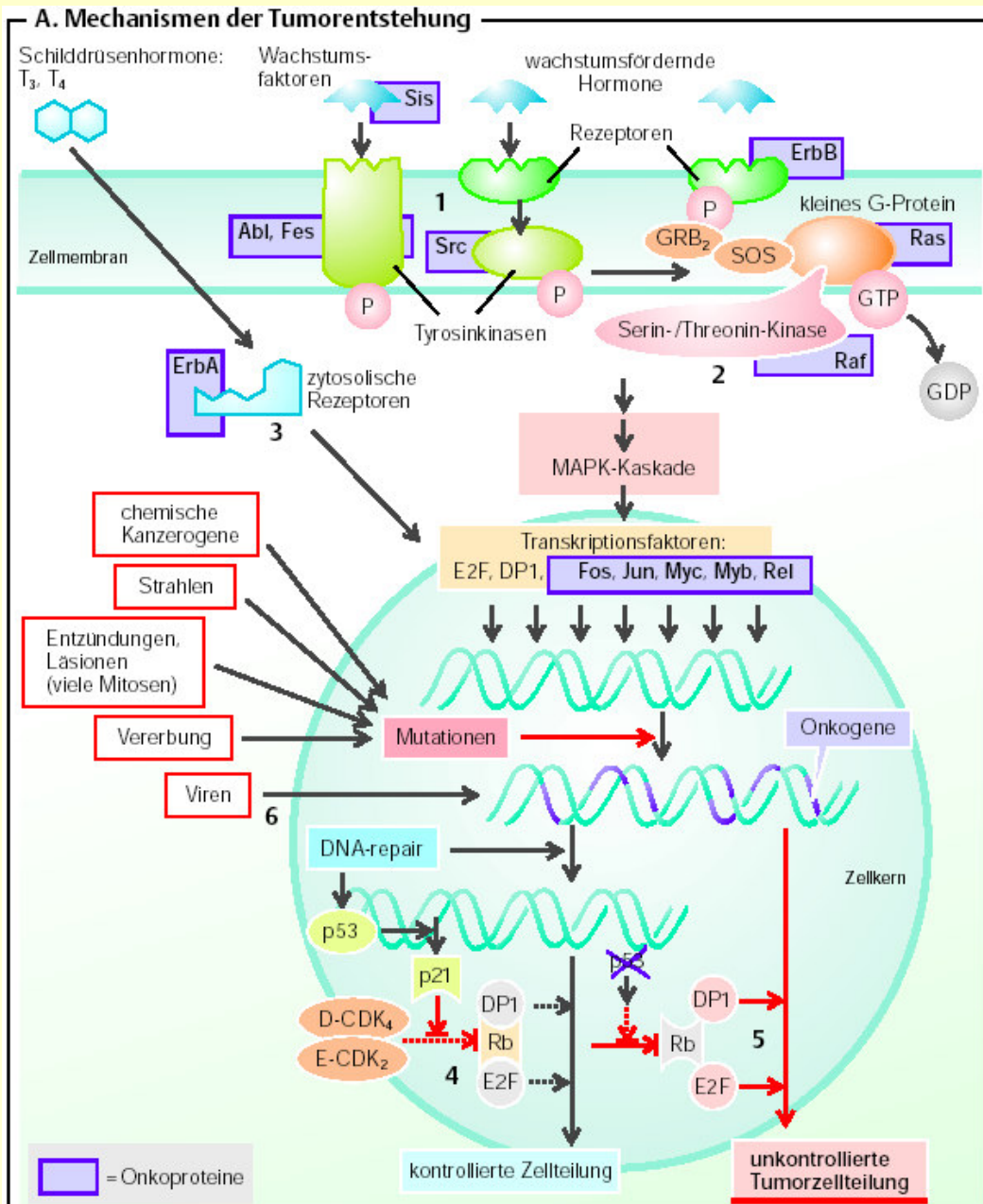
Kinasen

Transkriptionsfaktoren

DNA-Reparatur

Zellzyklusregulatoren

S. Silbernagl, F. Lang,
Taschenatlas der Patho-
physiologie, Thieme 1998



Prinzipien der Signaltransduktion

„Signalling“-Therapie; „Gezielte“ Therapie; Biologika

■ Tumorerkrankung (Melanom)

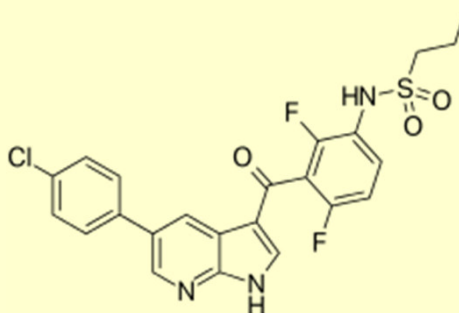
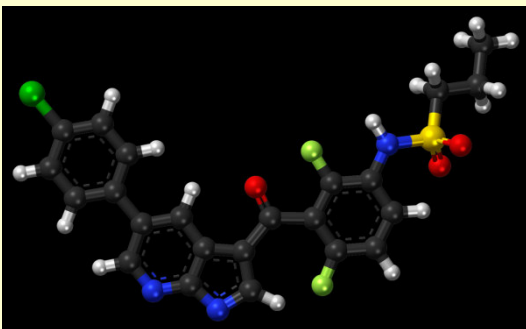
BRAF-V600E
(Mutation der Braf Kinase)

Wirkstoff

Name/
Hersteller

Vemurafenib
(Kinaseinhibitor)

**Zelboraf/
Roche***



CTLA-4
(cytotoxic T-lymphocyte-
associated Protein 4)

Ipilimumab
(monoklonaler AK)

**Yervoy/
Bristol-Myers
Squibb***

* Rote Liste® 2015

Prinzipien der Signaltransduktion

„Signalling“-Therapie; „Gezielte“ Therapie

■ Tumorerkrankung (CML, Philadelphia-Chromosom-positiv)

Bcr-Abl Onkogen
(Tyrosinkinase)

Wirkstoff

Name/
Hersteller

Imatinib
(Tyrosinkinase-
inhibitor)

**Glivec/
Novartis***

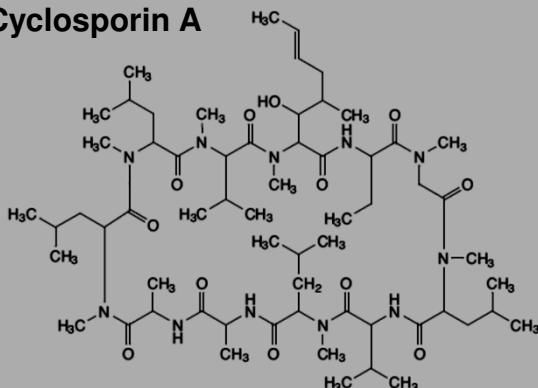
■ Autoimmun- erkrankungen

Calcineurin
(Phosphatase)

Ciclosporin

**Ciclosporin pro/
TEVA***

Cyclosporin A

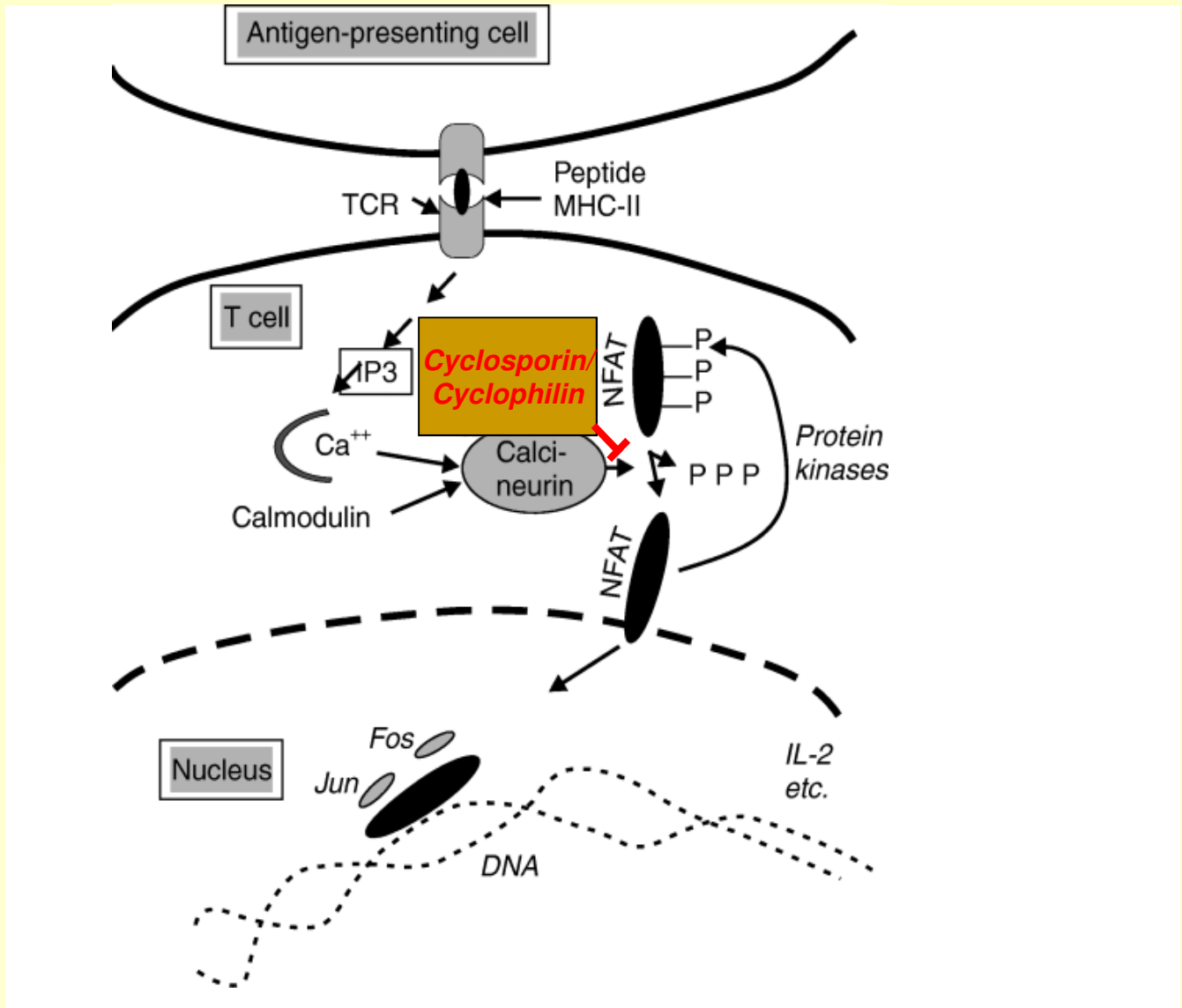


Gruppe der Immunsuppressiva,
aus norwegischen
Schlauchpilzen *Tolypocladium*
inflatum (W. Gams) und
Cylindrocarpon lucidum (Booth)

* Rote Liste® 2015

Prinzipien der Signaltransduktion

„Signalling“-Therapie; Wirkmechanismus von Cyclosporin



Jorgensen et al.
Scand. J. Immunol., 2003

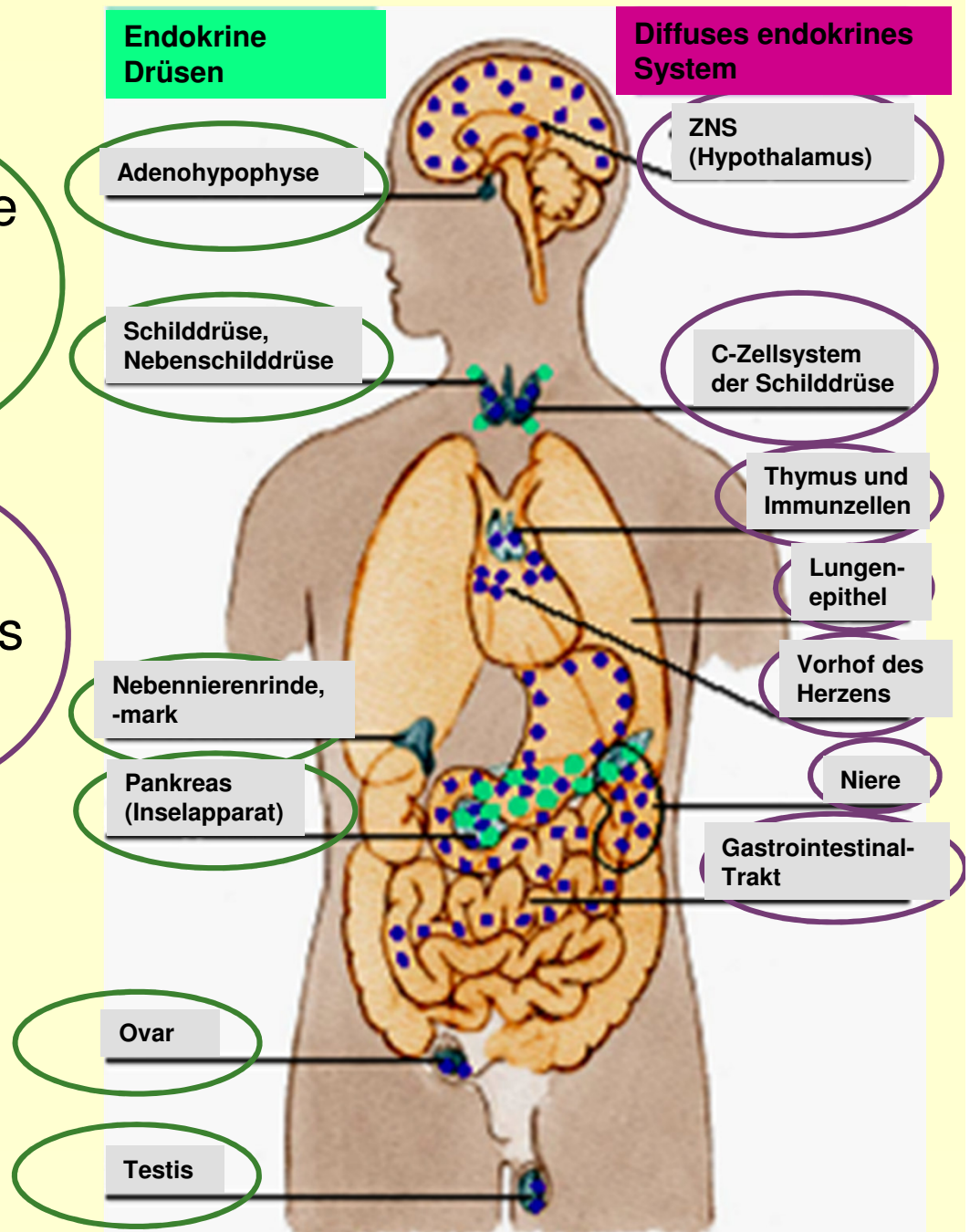
TCR = T Zellrezeptor
IP3 = Inositoltrisphosphat
Calcineurin = spez. Phosphatase
NFAT = Nuclear factor of activated T cells
Jun und Fos = Transkriptionsfaktor AP-1

Endokrine Organe/Endokrinologie

Endokrine Drüsen

■ Klassische endokrine Drüsen

■ Diffuses endokrines System



Aus Klinke/Sibernagl: Lehrbuch der Physiologie 1997
Thieme Verlag, Stuttgart