

Intrazelluläre Rezeptoren

Induzierbare Transkriptionsfaktoren (Zn-Finger-Proteine)

Steroidhormone

Calcitriol = aktives Vitamin D

Thyroxin (Tetraiodthyronin, T_4), Triiodthyronin (T_3)

Retinsäure



→ lipophile Hormone, Diffusion durch die Zellmembran, Transport im Blut an Carrier gebunden

Lösliche Guanylatzyklase = NO-Rezeptor → cGMP → PKG

Membranständige Rezeptoren

Ligandengesteuerte Ionenkanäle

Neurotransmitter: Acetylcholin, Glutamat, Glycin, GABA

Tyrosinkinase-Rezeptoren → PKB

kleine (monomere) G-Proteine (z.B. Ras) an Signaltransduktion beteiligt

Insulin

Cytokine

Wachstumsfaktoren: EGF, PDGF, IGF-1, FGF, NGF

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Rezeptor mit 7 helikalen Transmembrandomänen → heterotrimeres G-Protein

G_s stimuliert Adenylatzyklase → cAMP ↑ → PKA

G_i inhibiert Adenylatzyklase → cAMP ↓

G_q stimuliert Phospholipase C → $IP_3 + DAG$ ↑
→ Ca^{2+} ↑ → PKC

Katecholamine:

Adrenalin, Noradrenalin

Peptid- und Proteohormone: alle Hormone aus Hypothalamus und Hypophyse

Glucagon

Parathormon

Calcitonin

Gewebshormone (Mediatoren): Histamin, Serotonin, Eikosanoide

Membrangebundene Guanylatzyklase = ANP-Rezeptor → cGMP → PKG

Tyrosinkinase-Rezeptor

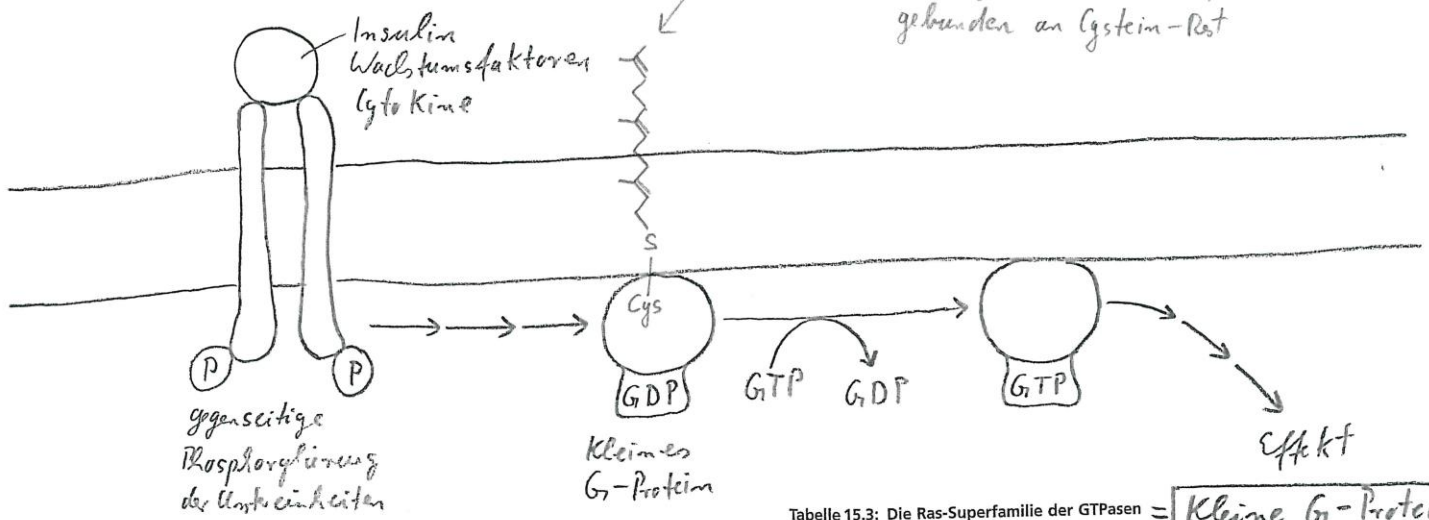
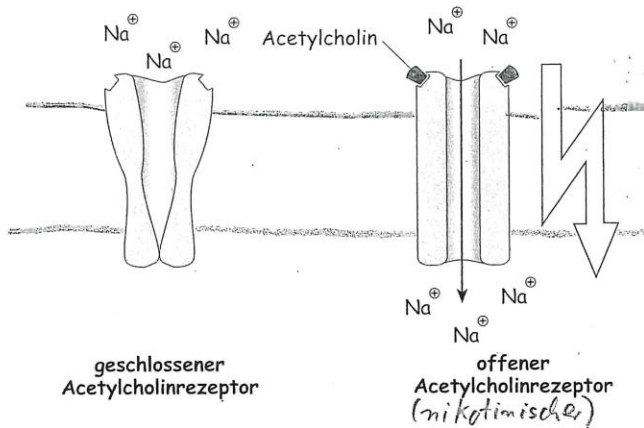


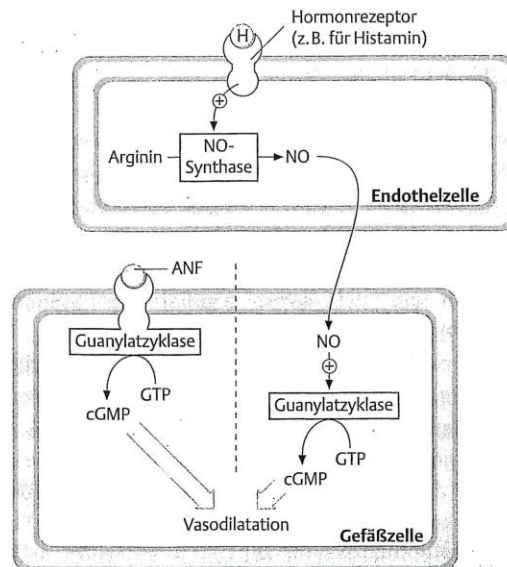
Tabelle 15.3: Die Ras-Superfamilie der GTPasen = **Kleine G-Proteine**

Unterfamilie	Funktion
Ras	reguliert das Zellwachstum durch serin/threoninspezifische Proteinkinasen
Rho + Rac	organisiert das Cytoskelett durch serin/threoninspezifische Proteinkinasen um
Arf	aktiviert die ADP-Ribosyltransferase der Cholera-Toxin-A-Untereinheit; reguliert Vesikeltransportwege; aktiviert die Phospholipase D
Rab	spielt in sekretorischen und endocytotischen Prozessen eine Schlüsselrolle
Ran	ist am Transport von RNA und Proteinen in und aus dem Kern heraus beteiligt

Ligandengesteuerter Ionenkanal

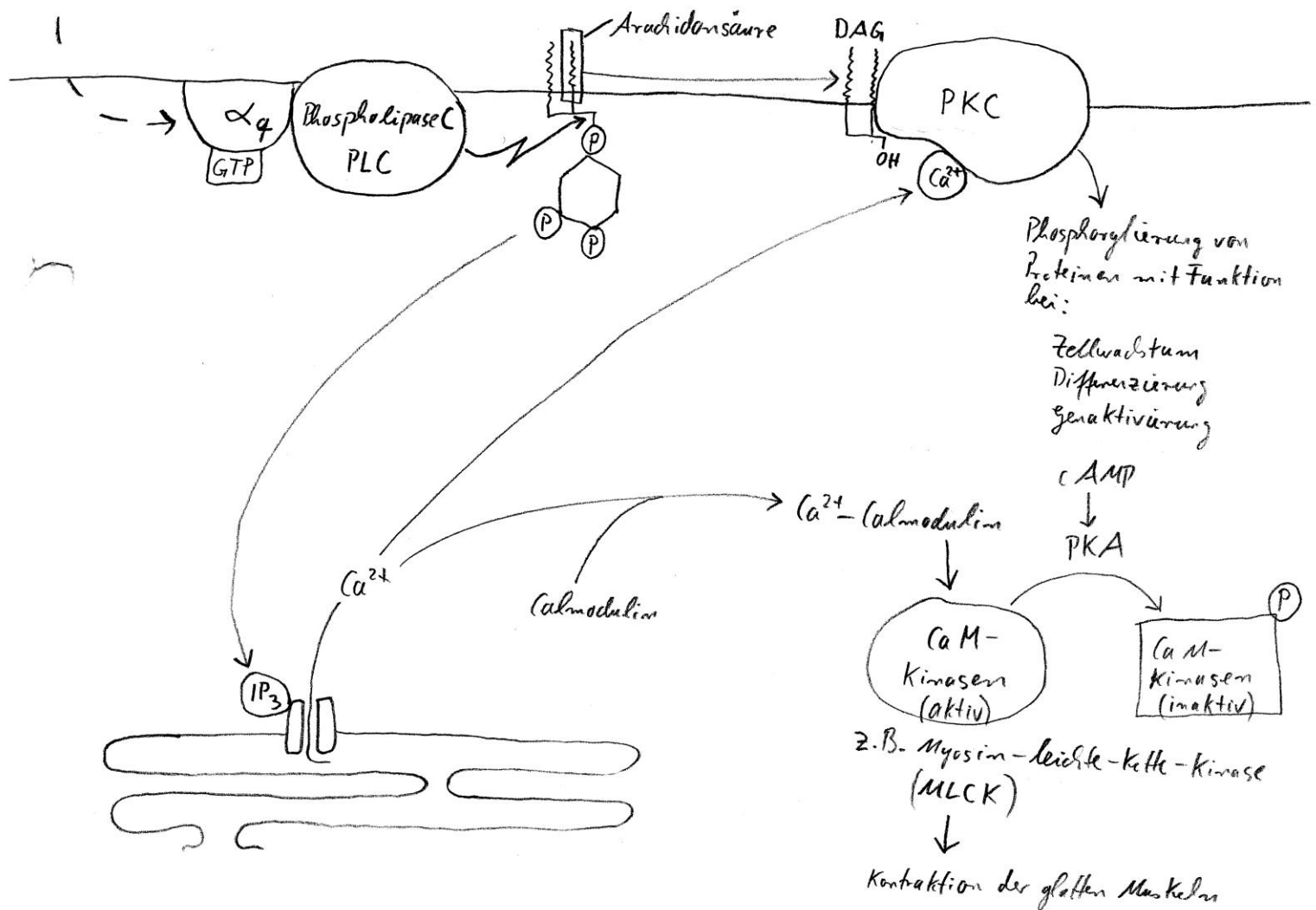
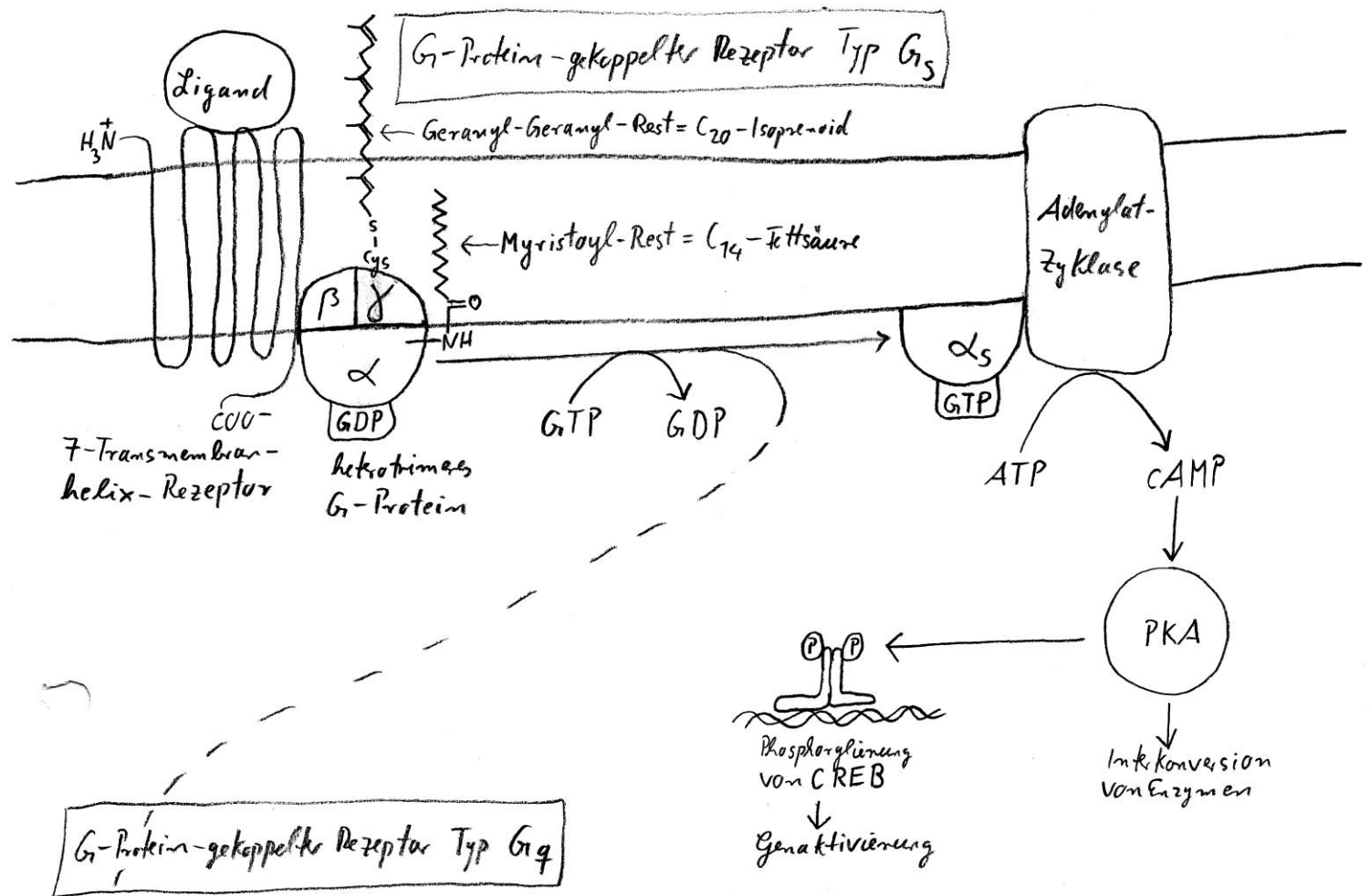


muskarinischer Acetylcholinrezeptor
↓
Gi oder Gq



membrangebundene Guanylatzyklase

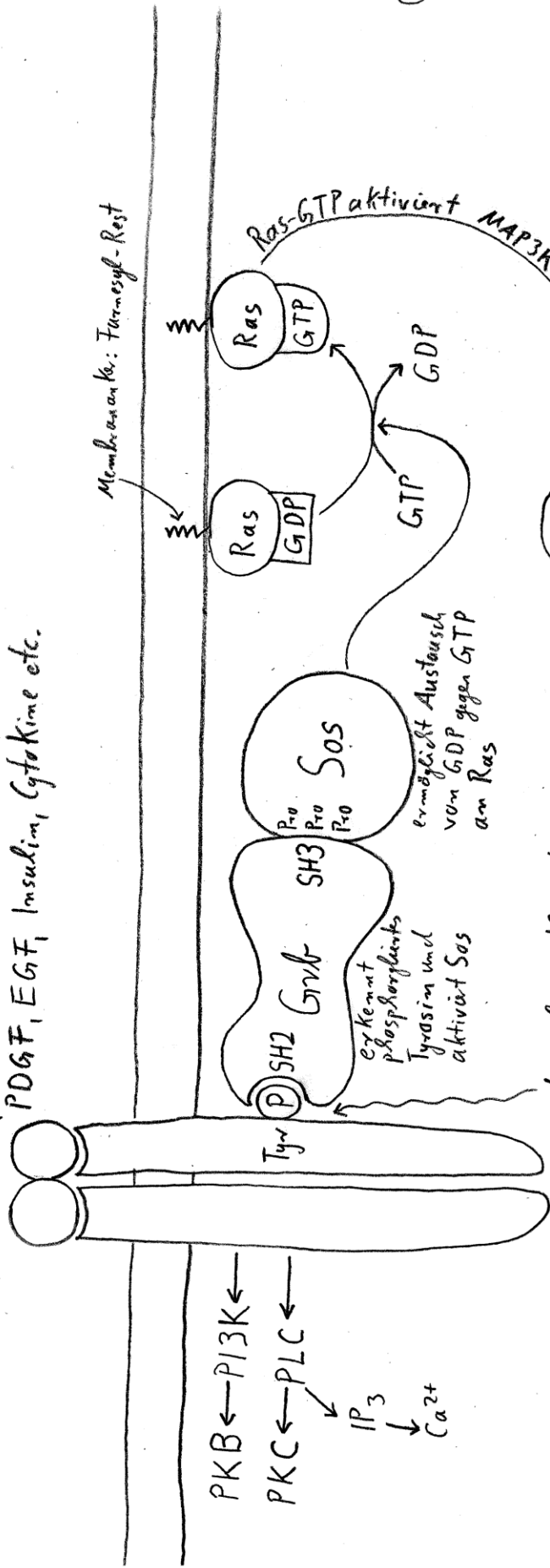
lösliche Guanylatzyklase



Wachstumsfaktoren:

PDGF, EGF, Insulin, Cytokine etc.

Tyrosin-Kinase-Rezeptor



Membrananker: Farnesyl-Rest

PKB ← PI3K ←

PKC ← PLC ←

IP₃
↓
Ca²⁺

Tyr

SH2 Grb2 SH3

SOS

ermöglicht Austausch von GDP gegen GTP am Ras

erkennt phosphoryliertes Tyrosin und aktiviert Sos

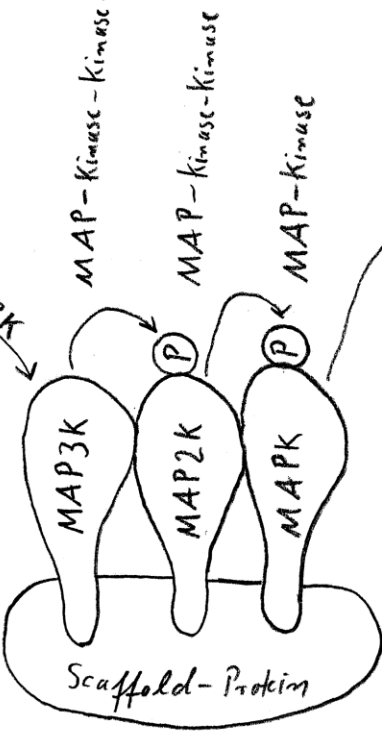
dazwischen evtl. weitere Adaptor-Proteine, z.B. IRS (Insulin-Rezeptor-Substrat)

(*) Sub-Typen: A-Raf
B-Raf
C-Raf

(*) MAP-Kinase-Kinase z.B. Raf

z.B. MEK

z.B. ERK



Transkriptionsfaktoren

Enhancer

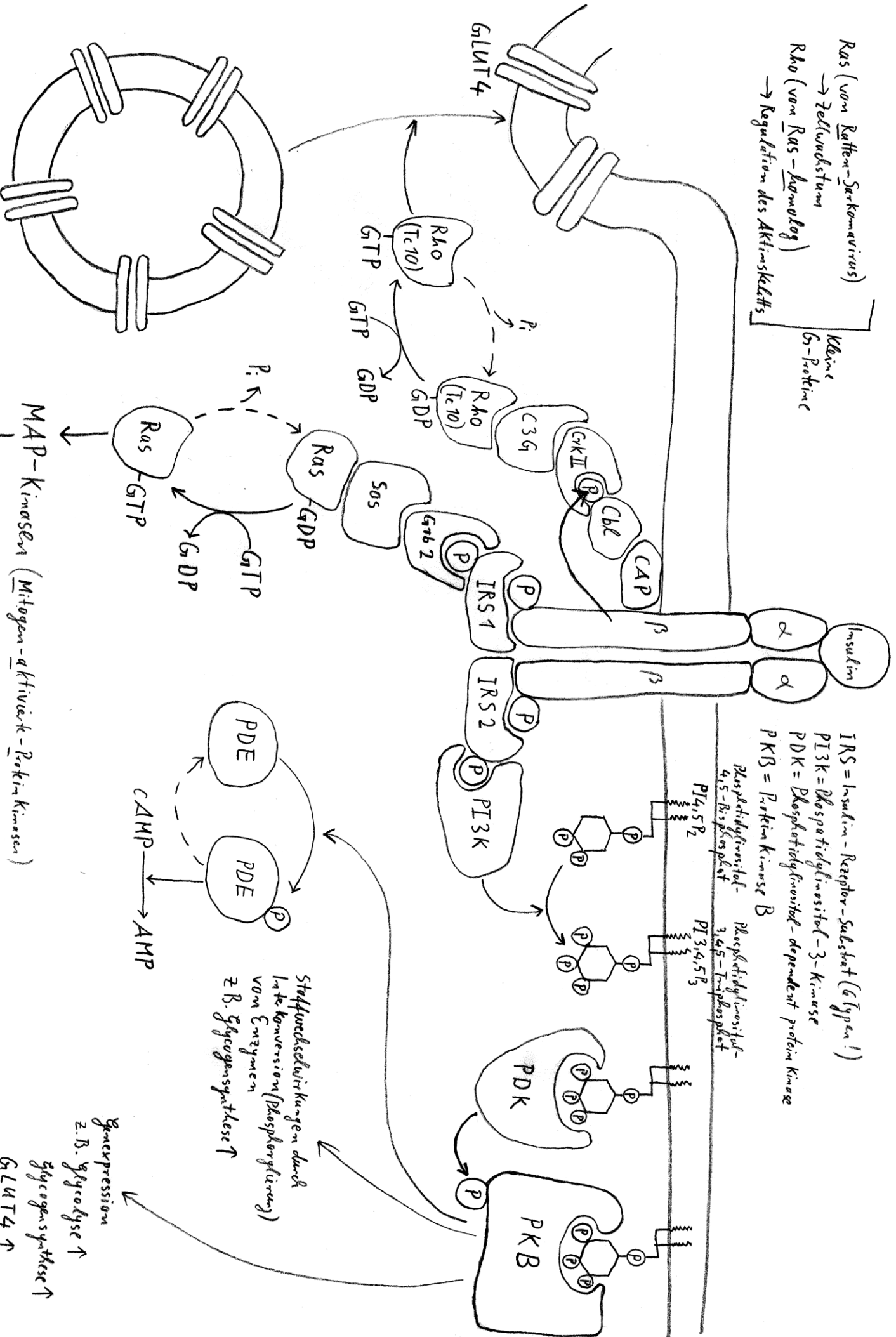
DNA

TATA

SH2-Domäne: bindet an phosphoryliertes Tyrosin
SH3-Domäne: bindet an Prolin-reiche Protein-Sequenzen
MAPK = Mitogen-aktivierte Protein-Kinase

Ras (von Ratten-Sarkomavirus)
 → Zellwachstum
 Rho (von Ras-homolog)
 → Regulation des Aktinskeletts

Kleine G-Proteine

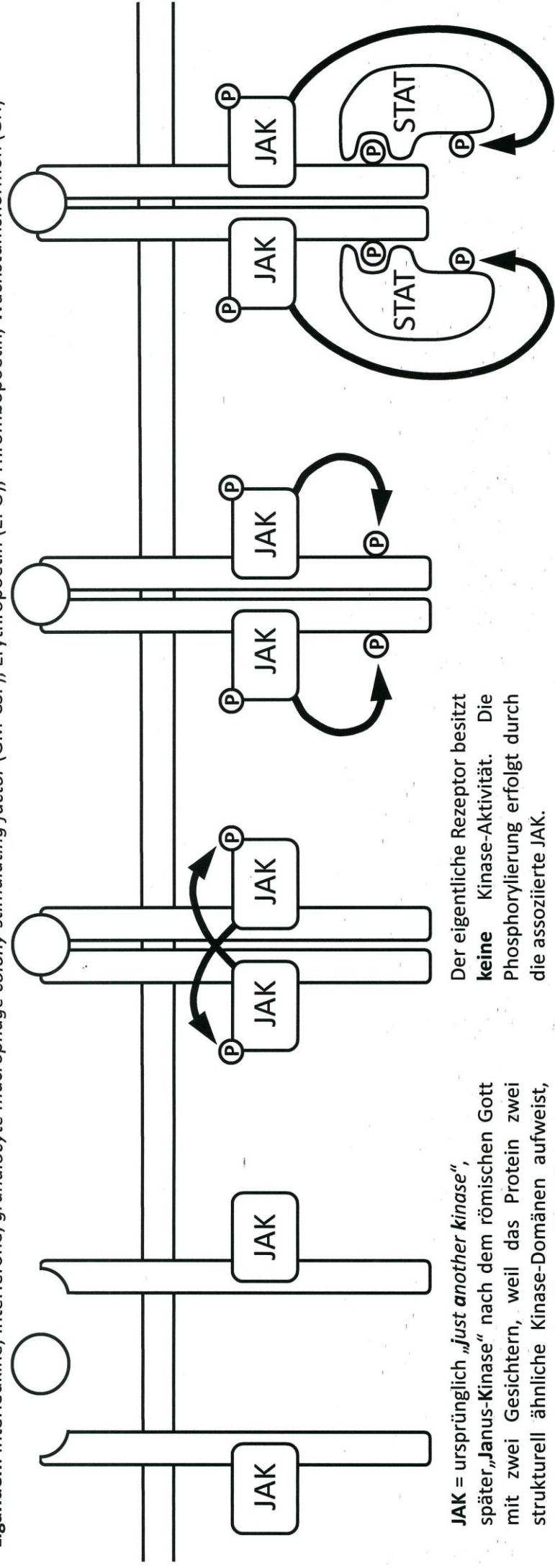


Geneexpression → Wachstum, Differenzierung

Geneexpression
 z.B. Glykolyse ↑
 Glycogensynthese ↑
 GLUT4 ↑

Stoffwechselwirkungen durch
 Interkonversion (Phosphorylierung)
 von Enzymen
 z.B. Glycogensynthese ↑

Liganden: Interleukine, Interferone, *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), Erythropoetin (EPO), Thrombopoetin, Wachstumshormon (GH)

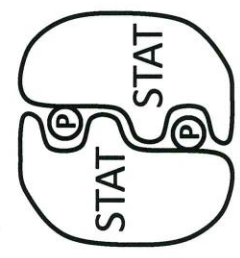


JAK = ursprünglich „just another kinase“, später „Janus-Kinase“ nach dem römischen Gott mit zwei Gesichtern, weil das Protein zwei strukturell ähnliche Kinase-Domänen aufweist, von denen aber nur eine Kinase-Aktivität besitzt.

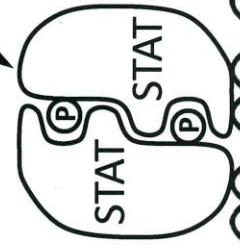
Der eigentliche Rezeptor besitzt **keine** Kinase-Aktivität. Die Phosphorylierung erfolgt durch die assoziierte JAK.

JAK-Inhibitoren werden pharmakologisch eingesetzt gegen:

- Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa, Neurodermitis)
- Myeloproliferative Neoplasien (Myelofibrose, Polycythaemia vera)



STAT = signal transducer and activator of transcription



Enhancer

TATA

Genexpression

Mediator, parakrine Wirkung, hauptsächlich Vasodilatation



Bildung von NO in nitrogen Neuronen

- NOS II = induzierbare NO-Synthase (iNOS)**

Bildung von NO durch Immunzellen (Makrophagen, Granulozyten)

- viel NO → Abtöten von Mikroorganismen und Tumoren durch

- septischer Schock: Induktion der NOS II in glatter Gefäßmuskulatur → Vasodilatation

Konstitutive Bildung von NO in Endothelzellen

- protektives Prinzip des Gefäßsystems: Gegenspieler: Thromboxan (TXA_2), Adrenalin, Angiotensin II

NO bindet an Häm-Fe der Guanylatcyclase



ANP (atriales natriuretisches Peptid) = ANF (atrialer natriuretischer Faktor) = Atriopentin

Vorhofdehnung $\rightarrow$ ANP $\rightarrow$ Vasodilatation $\uparrow$ Na^+ -Rückresorption $\downarrow$ RAAS-Hormone $\downarrow$

1846 Synthese durch Ascanio Sobrero; 1867 Alfred Nobel: Nitroglycerin + Kieselerde $\rightarrow$ Dynamit
1857 Thomas Lauder Brunton: Behandlung von Angina pectoris (koronare Herzkrankheit)



Kapazitätsgefäße (große Hohlvene); Wirkung auf große Gefäße ausgeprägter, wegen besserer Enzymsättigung zur Freisetzung von NO aus Nitroglycerin.

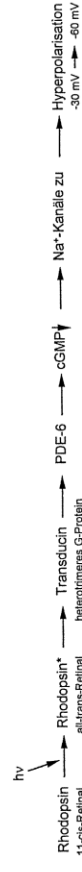
→ kardiale Vorlast (preload)↓ → Fülldruck der Ventrikel↓ → systolische Wandspannung↓
 → myocardialer O₂-Verbrauch↓ → besseres Verhältnis O₂-Verbrauch / O₂ Angebot

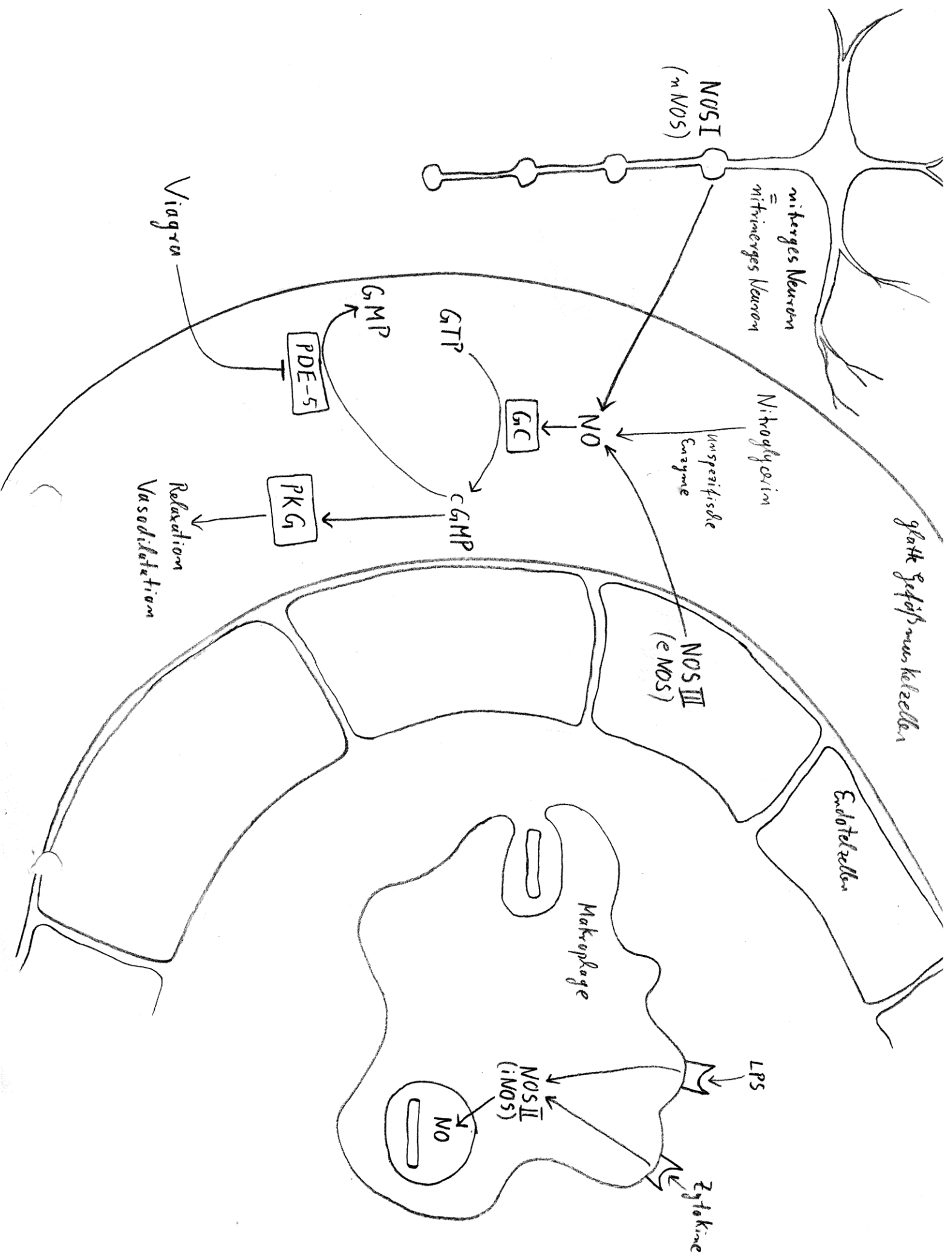
eigentlich als Ersatz für Nitroglycerin und ähnliche Nitroverbindungen entwickelt

Wirkung: dichte Innervation des Corpus cavernosum durch nitricer Nerven → sexuelle Stimulation → NO → lösliche GC → cGMP → PKG → Dilatation der glatten Muskulatur → erhöhter Blutstrom → Erektion

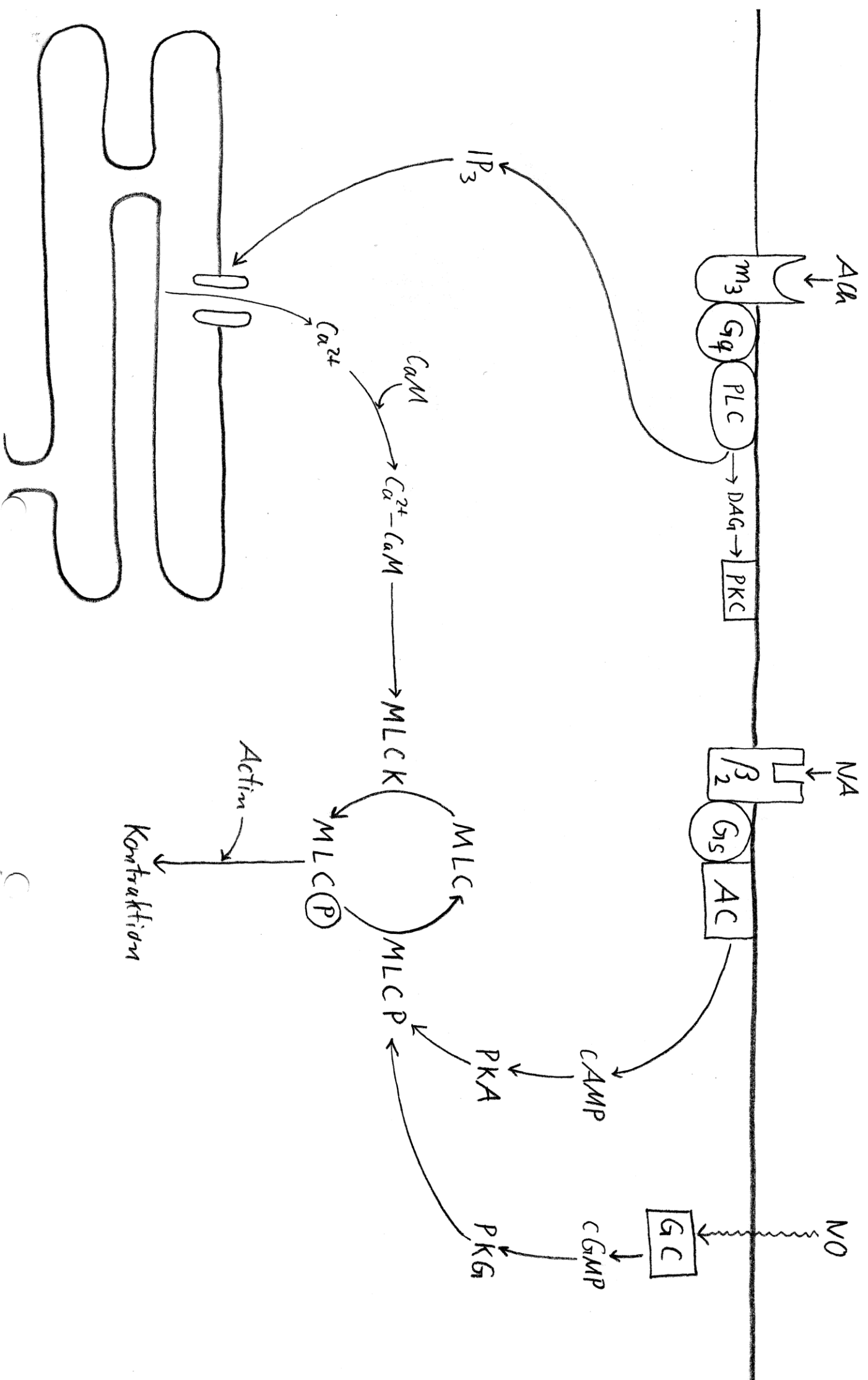
- Blutdruckabfall → reflektorische Stimulation des Herzens

- Potenzierung von Nitroglycerin und anderen NO-Donatoren
→ † bei vorgeschädigtem Herz
- Störung des Blau-Grün-Sehens
(Vioagra hemmt PDE-5 nur ca. 10fach effektiver als PDE-6)
→ † bei vorgeschädigtem Herz





Regulation der Kontraktion der glatten Muskulatur des Darms



Sympathicus ♥ $\Rightarrow$ VH + Ventrikel

NA, Adrenalin $\rightarrow \beta_1 \rightarrow G_s \xrightarrow{\alpha} AC \rightarrow cAMP \uparrow \rightarrow PKA \uparrow$

Myocard
VH + Ventrikel
 $PKA \rightarrow \begin{cases} L\text{-Typ-}Ca^{2+}\text{-Kanal} (P) \rightarrow P_{offen} \uparrow \rightarrow \oplus \text{ inotrop} \\ \text{Phospholamban} (P) \rightarrow SERCA \uparrow \rightarrow \oplus \text{ lusitrop} \end{cases}$

Sinus Knoten
 $cAMP \rightarrow \begin{cases} funny \text{ channel} (cAMP) \rightarrow P_{offen} \uparrow \rightarrow \oplus \text{ chronotrop} \\ PKA \rightarrow \text{spannungsabh. } Ca^{2+}\text{-K.} (P) \rightarrow P_{offen} \uparrow \rightarrow \oplus \text{ chronotrop} \end{cases}$



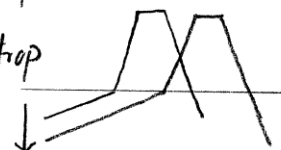
AV-Knoten wie Sinusknoten $\rightarrow \oplus \text{ dromotrop (Überleitung} \uparrow)$

Parasympathicus ♥ $\Rightarrow$ nur VH

ACh $\rightarrow m_2 \rightarrow G_i \xrightarrow{\beta\gamma} AC \rightarrow cAMP \downarrow \rightarrow PKA \downarrow$

Myocard
VH
 $PKA \downarrow \rightarrow \begin{cases} L\text{-Typ-}Ca^{2+}\text{-Kanal} (\cancel{P}) \\ \text{Phospholamban} (\cancel{P}) \end{cases}$
 $P_{offen} \downarrow \rightarrow \ominus \text{ inotrop}$
 $SERCA \downarrow \rightarrow \ominus \text{ lusitrop}$

Sinus Knoten
 $cAMP \downarrow \rightarrow \begin{cases} funny \text{ channel} (\cancel{cAMP}) \\ PKA \downarrow \rightarrow \text{spannungsabh. } Ca^{2+}\text{-K.} (\cancel{P}) \end{cases}$
 $\beta\gamma \rightarrow K^+\text{-GIRK-Kanal} (\beta\gamma)$
 $P_{offen} \downarrow \rightarrow \ominus \text{ chronotrop}$
 $P_{offen} \downarrow \rightarrow \ominus \text{ chronotrop}$
 $P_{offen} \uparrow \rightarrow \ominus \text{ chronotrop}$



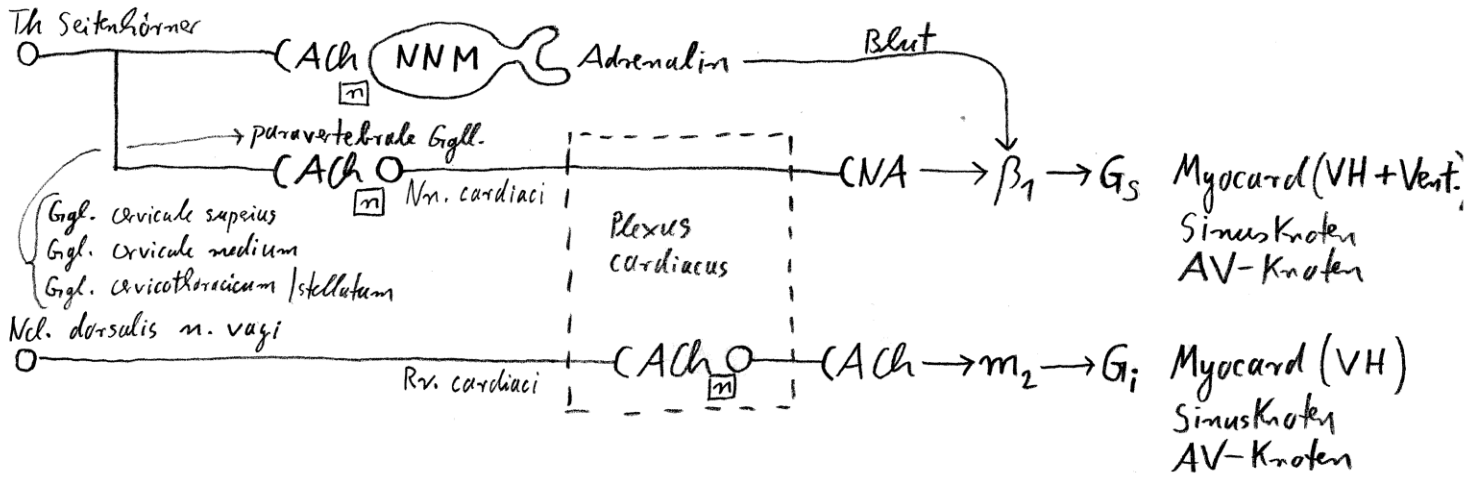
AV-Knoten wie Sinusknoten $\rightarrow \ominus \text{ dromotrop}$

Digitalis

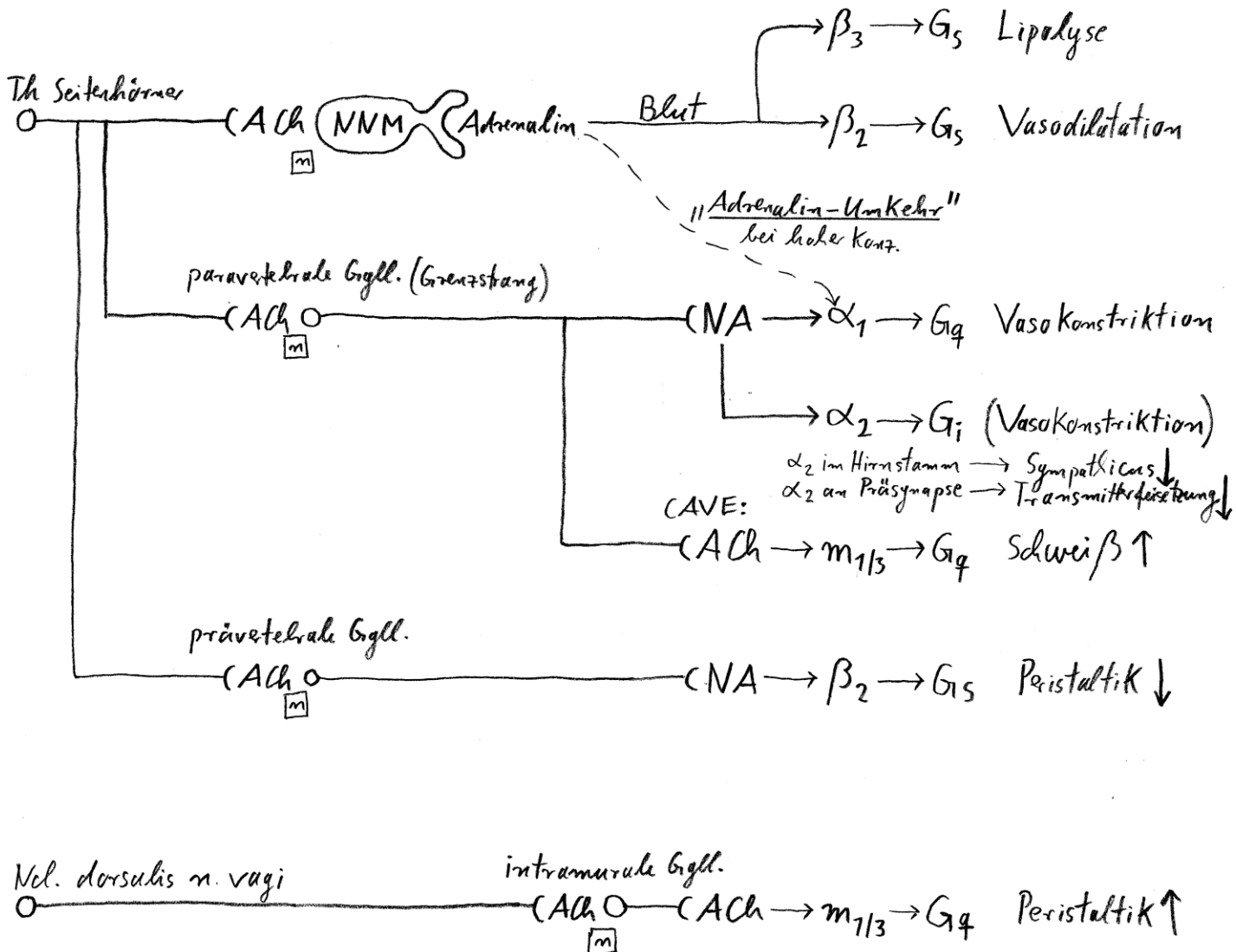
$3Na^+ - 2K^+ - ATPase \rightarrow Na^+_{intrazell.} \uparrow \rightarrow 3Na^+ - Ca^{2+} - \text{Austauscher arbeitet umgekehrt} \rightarrow Ca^{2+}_{intrazell.} \uparrow$

$\rightarrow \oplus \text{ bathmotrop (Erregbarkeit} \uparrow)$

Sympathicus + Parasympathicus: ♥



Sympathicus + Parasympathicus: Fettgewebe, Gefäße, Schweißdrüsen, Darm



$\square$ nikotinischer ACh-Rezeptor $\Rightarrow Na^+$ -Ionenkanal

m_2 muscarinischer ACh-Rezeptor $\Rightarrow G_i \rightarrow cAMP \downarrow$

$m_{1/3}$ muscarinischer ACh-Rezeptor $\Rightarrow G_q \rightarrow Ca^{2+} \uparrow$