

Zur Wirkungsweise der Hormone

Von Roland Schauer^[*]

Höhere Organismen mit anatomisch und funktionell verschiedenartigen Organsystemen müssen in der Lage sein, die biochemischen Vorgänge in und zwischen den Organen oder Zellen auch unter rasch wechselnden Umweltbedingungen zu koordinieren. Einen wesentlichen Anteil an diesen Regulationsvorgängen haben Hormone. Sie fördern eine Fülle von Stoffwechselreaktionen und Differenzierungsvorgängen und zeigen dabei erhebliche Unterschiede im Wirkungseintritt. Einige Hormone wirken fast augenblicklich, indem sie in ihren Erfolgsorganen durch Stimulation der Adenyl-Cyclase die Produktion von Adenosin-3',5'-monophosphat (cyclischem AMP) auslösen, das als „weiter Bote“ die Hormon-Botschaft durch Beeinflussen von Enzymaktivitäten auf den intrazellulären Stoffwechsel überbringt. Hormone mit spätem Wirkungseintritt, vor allem morphogenetische Hormone, greifen primär am Zellkern an, wo sie durch Aktivieren von Genen die Synthese bestimmter Enzyme induzieren.

1. Einleitung

Damit eine Zelle richtig funktionieren kann, müssen die vielen Stoffwechselprozesse, die in ihr ablaufen, koordiniert sein. Nur dann können die zur Verfügung stehenden Substrate richtig ausgenutzt werden und in optimaler Weise zur Synthese lebenswichtiger Substanzen und zum Wachstum dienen. Für eine Regulation in der Einzelzelle durch Enzyme^[1] gibt es im wesentlichen drei Möglichkeiten:

1. „Schrittmacherenzyme“ bestimmen die Umsetzungsgeschwindigkeit der Substrate in den Reaktionsketten des Stoffwechsels. Solange die Menge eines Schrittmacherenzym konstant bleibt, wird im betreffenden Stoffwechselzweig bei Vorliegen von ausreichend Substrat, z. B. Glucose, immer eine gleichbleibende Substanzmenge umgesetzt. Eine Änderung der metabolisierten Stoffmenge ist

nur durch Erhöhung oder Erniedrigung der Menge des Schrittmacherenzym in der Zelle möglich (Abb. 1).

2. Die zweite Methode zur Regulierung der Umsetzungsgeschwindigkeit ist eine fördernde oder hemmende Einwirkung eines Zwischen- oder des Endprodukts einer Reaktionskette auf die Aktivität geschwindigkeitsbestimmender Enzyme (Abb. 2). Es handelt sich dabei um allo-

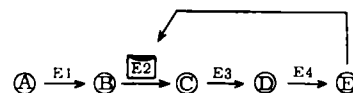


Abb. 2. Umwandlung des Substrats A in das Endprodukt E durch die Wirkung mehrerer Enzyme. Das Enzym E2 wird durch das Endprodukt E gehemmt, welches eine allosterische Wirkungsstelle am Enzym (schwarz) beeinflusst.

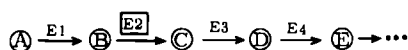


Abb. 1. Schema eines Stoffwechselweges, bei dem eine Substanz A durch die sukzessive Wirkung mehrerer Enzyme (E1 bis E4) in das Produkt E überführt wird. Das Enzym, das sein Substrat am langsamsten umwandelt – im Beispiel E2 – bestimmt die Entstehungsgeschwindigkeit des Produktes E.

sterische Effekte: In Stoffwechselprozessen entstehende Verbindungen (Effektoren) treten an einer vom Aktivitätszentrum verschiedenen Stelle mit dem Enzymprotein in Wechselwirkung, ändern dabei dessen Konformation und beeinflussen die Enzymaktivität (Endprodukt-Hemmung; Rückkopplungshemmung; „feed-back control“; Abb. 3)^[2–5].

Ein Beispiel für einen allosterischen Effektor ist das als Endprodukt des Energiestoffwechsels anfallende Adenosin-triphosphat (ATP), das für viele energieverbrauchende

[*] Doz. Dr. R. Schauer
Institut für Physiologische Chemie der Universität Bochum
4630 Bochum-Querenburg, Postfach 2148

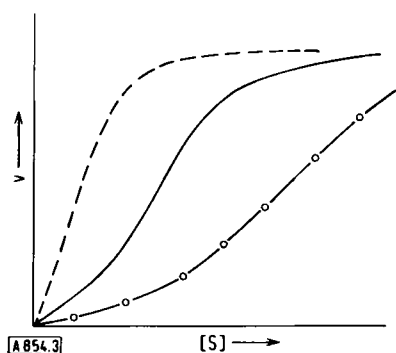


Abb. 3. Beispiele für die Wirkung von allosterischen Modulatoren auf die Umsetzungsgeschwindigkeit (v) eines Enzyms in Abhängigkeit von der Substratkonzentration $[S]$. Der stimulierende Effektor (---) fördert die Affinität des Enzyms zum Substrat, und der hemmende Effektor (—○—) verringert sie. Die durchgezogene Kurve gibt die Umsetzungsgeschwindigkeit ohne Effektor wieder.

Prozesse erforderlich ist. Häuft sich ATP in der Zelle an, so vermag es den Stoffumsatz zu bremsen, indem es z. B. das Schrittmacherenzym Phosphofructokinase im glykolytischen Abbauweg der Glucose hemmt^[6]. Nimmt der ATP-Verbrauch zu, z. B. bei Muskelarbeit, bei der Eiweißsynthese, beim Wachstum usw., so fällt die Hemmwirkung auf die Phosphofructokinase weg, und der Glucoseverbrauch und damit die ATP-Neubildung nehmen zu. Für diese Art der Kontrolle sind viele Beispiele aus dem Intermediärstoffwechsel bekannt^[7, 8].

3. Die dritte Möglichkeit zur Regulierung des Stoffwechsels ist eine genetische Kontrolle der Enzymkonzentration in der Zelle. Während manche Enzyme immer in ungefähr gleichbleibenden Mengen vorhanden sind (z. B. viele Glykolyse-Enzyme), werden andere nur dann synthetisiert, wenn induzierende Substanzen auf das genetische Material des Zellkerns einwirken und die in der Desoxyribonucleinsäure (DNA) gespeicherte Information nutzbar machen^[9, 10]. Für die Auslösung der Enzymsynthese durch Substrate lieferte vor allem die Untersuchung des Stoffwechsels von Bakterien klare Beispiele. Am bekanntesten ist die Induktion von drei lactose-verwertenden Enzymen in *Escherichia coli* allein durch dem Nährmedium zugesetzte Lactose^[10–12]. Auch das Gegenteil ist bei Bakterien nachgewiesen worden: Die Enzymsynthese kann durch „Ausschalten“ eines Gens durch das Endprodukt eines Stoffwechselweges unterdrückt werden (Repression). Bei *E. coli* reprimiert z. B. Histidin die Bildung von mehreren für die Biosynthese dieser Aminosäure erforderlichen Enzymen^[13].

Eine einzelne Zelle, z. B. ein Bakterium, kommt mit diesen im Prinzip kurz dargelegten Steuerungsmöglichkeiten aus. Bei höheren Organismen ist nicht nur eine Koordination des Stoffwechsels innerhalb der Zelle („intrazelluläre Regulation“) erforderlich, sondern auch zwischen den Zellen und vor allem zwischen den Organen („interzelluläre Regulation“). Diese Kooperation funktioniert aber selbst bei den höchstorganisierten Lebewesen, den Säugetieren, gut, denn der Stoffumsatz bleibt einigermaßen konstant, wie die fast gleichbleibende Körpertemperatur, der wenig schwankende Grundumsatz usw. beweisen. Bei Änderung der Anforderungen an den Körper, z. B. bei Krankheit, bei Kälte und in Augenblicken der Gefahr, müssen aber

oft sehr rasch zusätzliche Energiemengen durch den Intermediärstoffwechsel bereitgestellt werden. Außerdem gibt es Lebensabschnitte, beispielsweise die Pubertät, in denen es zu ausgeprägten Umstellungen des Stoffwechsels sowie zu neuen Organdifferenzierungen kommt.

Für solche Veränderungen reichen die Möglichkeiten, welche die Einzelzelle hat, nicht mehr aus. Eine zentrale Steuerung im Organismus ist daher notwendig: Sie erfolgt zum einen durch das Nervensystem und zum anderen durch Hormone^[14]. (Von diesen beiden Einrichtungen ist das Nervensystem eine spätere Errungenschaft in der Evolution.) Ein Beispiel soll dies veranschaulichen: Gesunde Ratten überleben bei einer Lufttemperatur von 4°C ohne Beschwerden. Sie sterben aber bei dieser niedrigen Temperatur rasch, wenn sie wegen künstlicher Eingriffe nicht mehr in der Lage sind, das Hormon Adrenalin zu produzieren. Adrenalin ermöglicht den Tieren, ihren Stoffwechsel durch Steigerung des Grundumsatzes usw. den veränderten Umweltbedingungen anzupassen^[15–17].

2. Das Wesen der Hormone

Der Begriff Hormone wurde erstmals 1905 von *Starling* und *Bayliss* für einen in den oberen Dünndarmabschnitten gebildeten Wirkstoff, das Sekretin (ein Polypeptid), angewandt, weil es die Sekretionstätigkeit der Bauchspeicheldrüse anregt^[18, 19]. (Im klassischen Versuch von *Bayliss* und *Starling* am Hund stimulierte das Benetzen der Schleimhaut eines mit dem übrigen Körper nur durch Blutgefäße in Verbindung stehenden Dünndarmabschnittes (Jejunum) mit verdünnter Salzsäure die Absonderung von Verdauungssaft durch die Bauchspeicheldrüse^[18]. Derselbe Effekt konnte durch Injektion eines Schleimhautextraktes vom säurebehandelten Darm in einen Hund erzielt werden.) In der Folgezeit wurden viele im Körper erzeugte Substanzen, die spezifisch antreibende Funktionen im Stoffwechsel ausüben, zu den Hormonen gerechnet. Sie gehören sehr verschiedenartigen Substanzklassen an. Unter ihnen sind z. B. Peptide, Steroide, Derivate aromatischer Aminosäuren und Fettsäure-Derivate.

Man nennt die Hormone auch „Botenstoffe“, da sie eine Information, eine Botschaft, in die Organe tragen. Sie werden entweder in dafür spezialisierten Organen, den Hormondrüsen (z. B. Nebenniere, Schilddrüse, Keimdrüsen, Hypophyse) produziert („glanduläre Hormone“), oder sie entstehen in Geweben, die hauptsächlich andere Aufgaben haben („Gewebshormone“; z. B. Sekretin im Darm oder Histamin in Lunge, Leber und Haut). Im Gegensatz zu den Produkten anderer Drüsen (Speichel-, Verdauungs-, Schweißdrüsen usw.) werden Hormone in die Blutbahn abgegeben, ein Vorgang, der „innere (endokrine) Sekretion“ heißt. Im Blut kreisen die Hormone in sehr geringen Konzentrationen (z. B. Testosteron und Schilddrüsenhormone etwa 10^{-7} bis 10^{-8} mol/l^[20]) und entfalten meistens nur an bestimmten Organen (Erfolgsorganen) eine Wirkung. (Der Uterus und die Brustdrüse beispielsweise sind Erfolgsorgane der weiblichen Sexualhormone.) Es ist noch weitgehend unbekannt, wie ein Hormon sein Erfolgsorgan erkennen kann. Man vermutet aber – und hat, wie noch berichtet werden wird, schon Hinweise dafür – spezifische Rezeptoren in der Zellmembran oder in subzellulären

Strukturen, welche die im Blut in geringen Mengen kreisenden Hormone zur Entfaltung ihrer Wirkungen selektiv an sich binden können.

Durch diese selektive Bindung und als Folge davon selektive Wirkung des Hormons wird eine Steuerung des Stoffwechsels einzelner Organe oft unabhängig von dem der übrigen Organe des Körpers möglich. Das ist eine wichtige Voraussetzung für die Arbeitsteilung zwischen den Organen, die bei besonderen Anforderungen an den Organismus notwendig wird. Bleiben wir beim Beispiel Sekretin: Bei der Verdauung erreicht das Sekretin auf dem Blutwege alle Organe, entfaltet aber nur in der Bauchspeicheldrüse seine Wirkung^[18, 19].

3. Die Kontrolle der Hormonproduktion

Es gehört zum Wesen einer Regulation, daß die stimulierenden Faktoren nicht ungehemmt wirken können. Besonders bei den Hormonen, die ja im allgemeinen antreibende Funktionen haben, besteht die Gefahr, daß es zu einem Ungleichgewicht der Stoffwechselprozesse kommt. Die Möglichkeit einer Stoffwechselentgleisung durch überschießende Hormonwirkung wird wie folgt gebannt: Entweder werden die Hormone rasch abgebaut, so daß ihre Wirkungsdauer nur kurz ist, oder die Menge der im Blut kreisenden Hormone wird kontrolliert. Adrenalin z. B., das bei hoher Konzentration durch Erhöhung des Blutdrucks und Antreiben der Herzleistung usw. tödlich wirken kann^[18], wird bald wieder zerstört^[21], ähnlich wie Acetylcholin bei der Nervenregung. Mehrere andere Hormone, z. B. Sexual-, Nebennierenrinden- und Schilddrüsenhormone, hemmen ihre Synthese, indem sie auf übergeordnete Hormondrüsen einwirken: Das bekannteste Organ dieser Art ist die Hypophyse (Hirnanhangdrüse), die beim Menschen an der Hirnbasis ungefähr hinter der Nasenwurzel lokalisiert ist. Sie gilt als Kommando- brücke der hormonellen Steuerung des Körpers^[22]. In ihr werden mehrere Peptid- oder Glykopeptidhormone (glandotrope Hormone) erzeugt (Tab. 1), welche auf Hormondrüsen in der Peripherie des Körpers einwirken und diese zur Synthese spezifischer „peripherer“ Hormone veranlassen (Abb. 4).

Tabelle 1. Glandotrope Hormone des Hypophysen-Vorderlappens und ihre Wirkungen. ICSH, FSH und LTH heißen wegen ihrer Wirkung auf die Keimdrüsen (Gonaden) auch „gonadotrope Hormone“.

Hormon	Abkürzg.	Wirkungen
Adrenocorticotropes Hormon (Corticotropin)	ACTH	Stimulation der Synthese von Nebennierenrinden-Hormonen
Thyreoida-stimulierendes Hormon (Thyreotropin)	TSH	Stimulation der Synthese von Schilddrüsen-Hormonen
Zwischenzell-stimulierendes Hormon (Luteinisierendes Hormon)	ICSH oder LH	Stimulation der Synthese männlicher bzw. weiblicher Sexualhormone
Follikel-stimulierendes Hormon	FSH	Stimulierung der Reifung männlicher bzw. weiblicher Keimzellen
Luteomammotropes Hormon (Prolactin, Lactotropin)	LTH	Stimulation der Gelbkörper im Ovar sowie der Brustdrüse

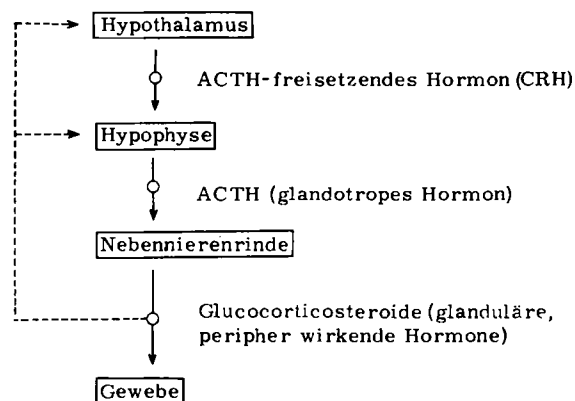


Abb. 4. Reihenfolge von Hormonen, die zur Synthese peripherer Wirkstoffe führen, gezeigt am Beispiel der Nebennierenrindenhormone: Rückkopplungshemmung der Hypophyse und des Hypothalamus durch die peripheren Hormone. —○→ stimulierende, - - - - -> hemmende Wirkung.

Die Funktion der Hypophyse ist nicht autonom, sondern wird durch ein übergeordnetes Organ, den Hypothalamus (ein Teil des Zwischenhirns), kontrolliert, der sich anatomisch dicht oberhalb der Hypophyse befindet. Es existiert also im Organismus höherer Tiere eine ausgesprochene Hierarchie der Hormondrüsen. Vom Hypothalamus gelangen in Ganglienzellen erzeugte Neurohormone über kurze Venen direkt in die Hypophyse und regen dort die Bildung der glandotropen Hormone an (Abb. 4)^[23].

Wegen dieser stimulierenden Wirkung auf die Sekretionstätigkeit der Hypophyse werden die Neurohormone „freisetzende Hormone (Releasing Hormones=RH)“ genannt. Bisher wurden solche freisetzenden Hormone für das ACTH (Corticotropin-freisetzendes Hormon; CRH), FSH (Follikelstimulierendes-Hormon-freisetzendes Hormon; FSH-RH), ICSH (Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon; LH-RH), TSH (Thyreotropin-freisetzendes Hormon; TSH-RH) und für das auch in der Hypophyse entstehende Wachstumshormon (Wachstums(growth)-Hormon-freisetzendes Hormon; GH-RH) nachgewiesen und teilweise isoliert. Es handelt sich ebenfalls um Peptidhormone^{22, 24-26]}.

Der Hypothalamus ist wiederum nicht völlig selbständig, sondern steht unter dem Einfluß von Nervenreizen aus höheren koordinierenden Zentren der Großhirnrinde. Auf diese Weise können z. B. Kältereize und besonders psychische Einflüsse auf die Hormonproduktion einwirken. Die stimulierende oder hemmende Wirkung der Psyche auf Schilddrüse und Geschlechtsdrüsen und als Folge davon z. B. auf den Menstruationszyklus sind bekannte Beispiele hierfür.

Die in der Peripherie des Körpers unter der Einwirkung der glandotropen Hypophysenhormone erzeugten Hormone der Schilddrüse, des Ovars, des Hodens und der Nebennierenrinde haben neben der Wirkung auf ihre Erfolgsorgane auch einen hemmenden Effekt sowohl auf die Hypophyse als auch auf den Hypothalamus (Abb. 4)^[22]. Daher wird beim Anstieg der Konzentration dieser Hormone im Blut die Produktion der hypothalamischen freisetzenden Hormone sowie der glandotropen Hypophysenhormone vermindert. Mit dieser Methode behält der Körper die Hormonwirkungen unter Kontrolle.

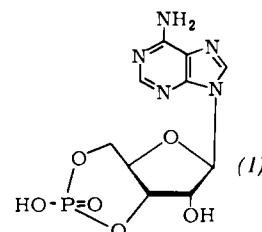
4. Die Wirkungsweisen der Hormone

Vor etwa zehn Jahren konnte man bereits die vielen regulierenden Wirkungen verschiedenartiger Hormone auf den allgemeinen Stoffwechsel, den Wasser- und Mineralhaushalt, die Morphogenese, das Wachstum, die Geschlechtsentwicklung, die sexuellen Funktionen, das emotionale und geistige Verhalten sowie auf Abwehr- und Anpassungsreaktionen des Organismus beschreiben. Als aufsehenerregendste Wirkung gilt außer der geschlechtlichen Differenzierung der Säugetiere und des Menschen durch Sexualhormone die Umwandlung einer Kaulquappe in einen Frosch durch Verabreichen von Schilddrüsenhormonen^[27]. Die Wirkungsweise auf molekularer Ebene blieb aber bei allen Hormonen lange Zeit unbekannt. Man dachte zunächst, daß auch Hormone ähnlich den Vitaminen zu prosthetischen Gruppen von Enzymen werden können^[28]. Beweise für diese Annahme hat man jedoch nie gefunden. Auffallend war auch, daß die Hormone an isolierten Zellfraktionen, z. B. in partikelfreien Zellhomogenaten oder an Mikrosomen, meist keine vom lebenden Organismus oder von der intakten Zelle her bekannte Wirkung entfalten können.

Manche Hormone wirken am Gewebe sofort, z. B. Adrenalin, andere aber erst nach Stunden oder Tagen. Einige von ihnen, z. B. Insulin, besitzen sowohl eine Sofortwirkung (innerhalb weniger Minuten steigt die Durchlässigkeit der Muskelzellen des Zwerchfells für Glucose an) als auch eine Spätwirkung (Stimulierung der Proteinsynthese nach etwa 24 Std.^[20]). Diesem zeitlichen Unterschied des Wirkungseintritts liegen verschiedenartige chemische Reaktionen zugrunde, die eine grobe Einteilung der meisten Hormone in zwei Hauptgruppen erlauben.

4.1. Hormone, welche über Adenosin-3',5'-monophosphat wirken

Mindestens eine der Wirkungen der in Tabelle 2 aufgeführten Hormone besteht in einer Aktivierung des Enzyms Adenyl-Cyclase in den Erfolgszellen der betreffenden Hormone. Dabei entsteht aus ATP Adenosin-3',5'-monophosphat („cyclisches AMP“) (1) und Pyrophosphat^[29–31], eine Reaktion, die von der Arbeitsgruppe um Sutherland bei Untersuchungen über den Mechanismus der Glucosefreisetzung aus der Leber durch Adrenalin oder Glucagon entdeckt wurde^[31].



Da die α -Phosphatgruppe des ATP schnell den Ring zum cyclischen AMP schließt, vergeht bei den über das cyclische AMP wirkenden Hormonen nur eine kurze Zeit zwischen Verabreichen oder Sekretion des Hormons und Wirkungseintritt. Mit Parathormon z. B. wurde an Zellkulturen von Knochengewebe ein Anstieg der intrazellulären Konzentration des cyclischen AMP bereits nach 30–60 Sekunden beobachtet^[29].

Die Adenyl-Cyclase kommt in Säugetieren, Insekten und Bakterien vor^[35, 36]. Beim Hund findet man das Enzym in allen Organen, aber nicht in Erythrocyten. Den höchsten Gehalt zeigt das Gehirn, dann folgen die Gewebe, auf wel-

Tabelle 2. Hormone, deren Wirkungen wenigstens zum Teil durch cyclisches AMP vermittelt werden [31–34].

Hormon	Wirkungen
Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)	Stimulation der Synthese von Glucocorticosteroiden in der Nebennierenrinde
Luteinisierendes Hormon (ICSH)	Stimulation der Synthese von Sexualhormonen in Ovar bzw. Testis
Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH)	Stimulierung der Synthese von Schilddrüsenhormonen
Vasopressin (Adiuretin)	Rückresorption von Wasser in Nierenkanälchen; Kontraktion der Gefäßmuskulatur
Oxytocin	Kontraktion der glatten Muskulatur, besonders des Uterus
Catecholamine (z. B. Adrenalin)	Aktivierung der Phosphorylase in Leber und Muskulatur (Erhöhung des Blutzuckergehalts); Stimulierung der Zellgewebslipase; Antreibung der Herz- und Kreislauf tätigkeit; anregende Wirkung auf das Zentralnervensystem
Insulin	Senkung des Blutzuckergehalts; Stimulierung des Glucose-transportes durch Zellmembranen; Förderung des Glucoseverbrauchs und der Fettsynthese
Glucagon	Aktivierung der Phosphorylase in der Leber (Erhöhung des Blutzuckergehalts)
Melanocyten-stimulierendes Hormon (MSH)	Regulierung der Pigmentverteilung in Pigmentzellen der Haut, besonders von Kaltblütern
Parathormon (Nebenschilddrüsen-Hormon)	Calcium-Mobilisierung aus dem Skelett; erhöhte Phosphatausscheidung durch die Niere
Angiotensin	Blutdruckerhöhung; Stimulierung der Aldosteronsekretion durch die Nebennierenrinde
Prostaglandine	Organspezifische Kontraktion oder Erschlaffung der glatten Muskulatur; Hemmung der Fettgewebslipase
Histamin	Organabhängige Kontraktion oder Erschlaffung der glatten Muskulatur; Stimulierung der Salzsäureproduktion im Magen
Serotonin	Dosisabhängige Kontraktion oder Erschlaffung der glatten Muskulatur; mehrere Wirkungen am Zentralnervensystem

che die zur Erzeugung von cyclischem AMP führenden Hormone einwirken (Leber, Muskulatur, Nebennierenrinde, Ovar usw.). Die Adenyl-Cyclase ist fest an Zellmembranen gebunden^[37]. Man vermutet in den Geweben hormon- oder organspezifische Adenyl-Cyclasen, die für die selektive Bindung einzelner Hormone verantwortlich sind. Vielleicht gibt es aber auch nur eine Art Adenyl-Cyclase, die in den Organen mit spezifischen Hormon-Rezeptoren räumlich und funktionell eng korreliert ist^[38, 39]. Auf diese Weise könnte ein selektiver Einfluß der über cyclisches AMP wirkenden Hormone auf ihre Erfolgsorgane zustande kommen. So kann z. B. nur das thyreotrope Hormon die Adenyl-Cyclase in der Schilddrüse stimulieren; als Folge davon wird mehr Schilddrüsenhormon abgesondert.

Das cyclische AMP wird auch „zweiter Bote“ genannt, denn es überträgt die Botschaft des Hormons (erster Bote) auf den intrazellulären Stoffwechsel (Abb. 5)^[39]. Es beeinflusst den Stoffumsatz in der Zelle, indem es auf Schrittmacherenzyme in allosterischer Weise einwirkt und deren Aktivität verändert oder gar in inaktiver Form vorhandene Leitenzyme aktiviert und damit eine spezielle Synthese einleitet^[31, 40]. Bis heute sind Einflüsse des cyclischen AMP auf eine Vielzahl von Enzymen oder biologischen Systemen des Tierreichs und bei Bakterien bekannt geworden (Übersichten siehe ^[31, 34, 40–43]).

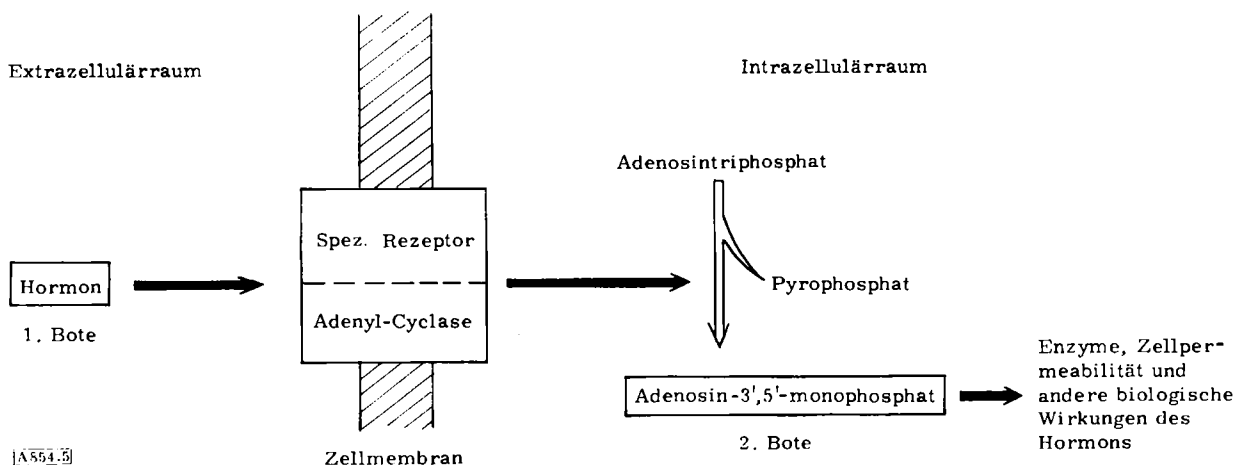


Abb. 5. Aktivierung der (spezifischen?) Adenyl-Cyclase in der Zellmembran durch Hormone (nach Absorption des Hormons an einen spezifischen Rezeptor?). Beeinflussung von Enzymaktivitäten, Zellpermeabilität usw. durch den zweiten Boten. \longrightarrow stimulierende Wirkung, \Rightarrow Enzym-Katalyse. (In Anlehnung an [39].)

Durch Einwirkung von cyclischem AMP auf isolierte Organe, Zellkulturen, Zellfraktionen oder Enzymsysteme lassen sich biologische Effekte auslösen, die den bekannten Wirkungen der Hormone an den gleichen Geweben oder Enzymen im intakten Organismus entsprechen. Beispielsweise regen sowohl ACTH als auch cyclisches AMP die Freisetzung von Corticosteroiden aus isolierten Nebennieren oder aus Zellkulturen der Nebennierenrinde in gleicher Weise an^[33, 44].

Am besten sind die Effekte des cyclischen AMP auf Enzyme des Glykogenabbaus in der Leber oder Muskulatur und des Fettstoffwechsels in Fettzellen des Nebenhodens erforscht worden. Unter der Einwirkung von Adrenalin (2) (in der Leber auch von Glucagon) wird in der Leber und im Muskelgewebe Glykogen durch ein „Phosphorylase“

genanntes Enzym zu Glucose-1-phosphat abgebaut. Im Ruhezustand liegt die Muskel-Phosphorylase größtenteils in inaktiver Form (Phosphorylase b) vor und besteht aus zwei Untereinheiten. Durch Adrenalin werden zwei Phosphorylase-b-Moleküle in das katalytisch aktive, aus vier Untereinheiten bestehende Phosphorylase-a-Molekül überführt^[45]. Gleichzeitig werden auf das Enzymprotein vier Phosphatgruppen vom ATP durch die aktive Phosphorylase-b-Kinase übertragen, die ebenfalls zur Aktivitätsentfaltung phosphoryliert werden muß. Diese Aktivierung wird durch eine weitere Kinase (aktive Phosphorylase-b-Kinase-Kinase) besorgt, ein Enzym, dessen Aktivität durch cyclisches AMP, den zweiten Boten des Adrenalins, „eingeschaltet“ wird^[15, 42, 46]. Infolge eines Anstoßes dieser komplizierten, in Abbildung 6 dargestellten Enzymkaskade durch Adrenalin in Augenblicken größeren Energiebedarfs steht der Zelle mehr Glucose zur Verfügung. Sobald der Bedarf und der Adrenalinspiegel sinken, gewinnt die Phosphorylase-Phosphatase die Oberhand, und die aktive Phosphorylase a wird zur inaktiven Form dephosphoryliert.

Diese komplizierten Regulationsvorgänge umfassen nach neueren Untersuchungen noch eine weitere, sehr interessante Reaktion^[47]: Die Phosphorylase-b-Kinase-Kinase ist wahrscheinlich nicht nur für die Phosphorylierung der Phosphorylase-b-Kinase und damit für die Aktivierung der Phosphorylase verantwortlich, sondern auch für die

Phosphorylierung der Glykogen-Synthetase. Im Gegensatz zur Phosphorylase verliert die Glykogen-Synthetase durch die erworbene Phosphatgruppe den größten Teil ihrer Aktivität. Dadurch wird eine Glykogensynthese zur Zeit des hormon-stimulierten Glykogenabbaus verhindert, so daß große Mengen Glucose-1-phosphat rasch zur Energiegewinnung bei der Glykolyse verwendet werden können. – Insulin, das einem Anstieg der Blutzuckerkonzentration entgegenwirkt, bremst den eben geschilderten adrenalin-stimulierten Vorgang des phosphorolytischen Glykogenabbaus durch Senken des Adenosin-3',5'-monophosphat-Spiegels in der Zelle (Abb. 7)^[48, 49].

Mehrere Hormone (ACTH, Adrenalin, Glucagon, TSH, LTH und Prolactin, geordnet nach ihrer Wirksamkeit) aktivieren die Triglycerid-Lipase in Fettzellen, wobei wie-

derum cyclisches AMP für alle diese Hormone vermutlich als allosterischer Effektor wirkt^[42, 50]. Als Folge davon wird vermehrt Fett hydrolysiert und dem oxidativen Abbauweg zur Verfügung gestellt. Auch in der Fettzelle senkt Insulin die Konzentration des cyclischen AMP und wirkt dadurch der Lipolyse entgegen^[51]. Derselbe Effekt wurde auch für Prostaglandin E₁ beschrieben (Abb. 7)^[51].

Für eine anpassungsfähige Regulation des Stoffwechsels ist ein rascher Abbau des cyclischen AMP erforderlich. Das geschieht durch eine spezifische Phosphodiesterase in

einer Mg²⁺-abhängigen Reaktion (Abb. 7), wobei Adenosin-5'-phosphat (AMP) entsteht^[51, 52]. Methylxanthine, z. B. Theophyllin und Coffein, hemmen diesen hydrolytischen Abbau^[34, 53], woraus sich deren adrenalin-ähnliche Wirkungen (Pulsfrequenzerhöhung usw.) erklären. Es ist noch nicht bekannt, ob Insulin und Prostaglandine die Konzentration des cyclischen AMP, insbesondere in Fettzellen vom Nebenhoden der Ratte, durch Aktivieren der Phosphodiesterase oder durch Hemmen der Adenyl-Cyclase senken (Abb. 7)^[34, 40].

Obwohl das cyclische AMP als Vermittler einer großen Zahl von Wirkungen der Hormone dieser ersten Gruppe erkannt wurde, ist noch nicht sichergestellt, ob es der zweite Bote von allen Effekten dieser Hormone ist. Bei einigen der in Tabelle 2 aufgeführten Hormone ist zusätzlich eine Wirkungsweise nachgewiesen worden, z. B. beim ACTH, die für die in Abschnitt 4.2 zu besprechende Gruppe von Hormonen charakteristisch ist.

Sutherland hat mit dem Auffinden und Benennen des cyclischen AMP als zweiten Boten viel zum Verständnis der Wirkungsweise der Hormone auf molekularer Ebene beigetragen. Es ist durchaus möglich, daß außer dem cycli-

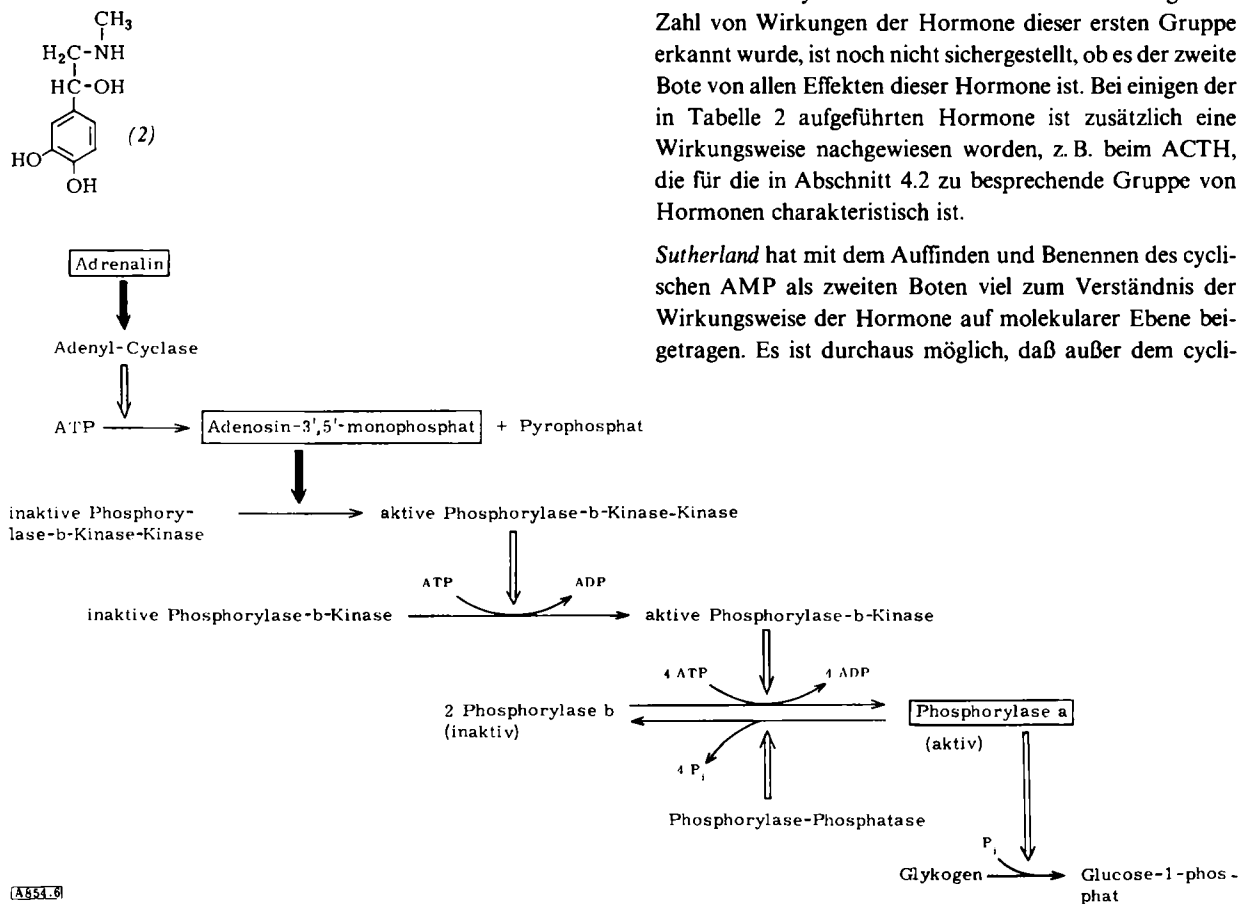
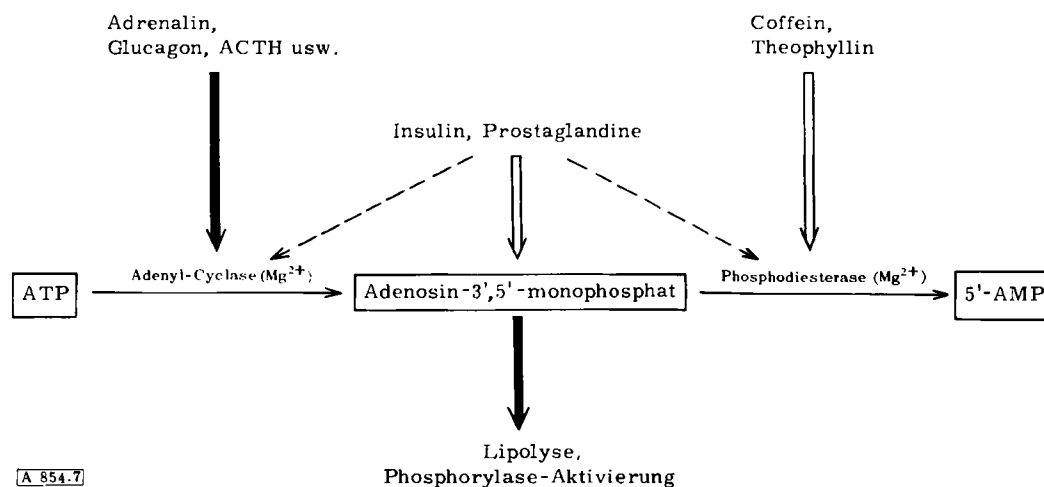


Abb. 6. Aktivierung der Glykogen-Phosphorylase (Phosphorylase a) in der Muskulatur durch Adrenalin. Erklärung siehe Text. —→ stimulierende Wirkung, ⇌ Enzym-Katalyse.



schen AMP noch andere Substanzen existieren, welche Hormonbotschaften auf den Intermediärstoffwechsel überbringen können. Im Urin wurden weitere cyclische Nucleotide entdeckt (z. B. Guanosin-3',5'-monophosphat), deren Konzentrationen in auffälliger Weise mit hormonellen Änderungen schwanken^[54].

4.2. Hormone, welche die Synthese von Enzymen induzieren

Die Hormone dieser Gruppe (Tab. 3) wirken auf die Desoxyribonucleinsäure (DNA) des Zellkerns ein und induzieren die Neusynthese von Enzymen – im Gegensatz zu den bisher besprochenen Hormonen, bei denen das cyclische AMP die Aktivität schon vorgebildeter Enzyme verändert. Hierher gehören auch Hormone, die bereits in Tabelle 2 aufgeführt sind (ACTH, TSH und Insulin) und sowohl das genetische Material als auch die Synthese des cyclischen AMP beeinflussen.

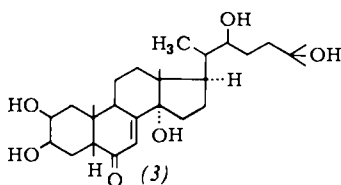
von „Puffs“ an den Chromosomen nach Gabe des Ecdysons oder kurz vor der natürlichen Verpuppung von Insektenlarven vermutet^[59, 60]. Puffs sind (reversible) Verdickungen der Chromosomen, in denen die DNA-Helices entspiralisiert sind. In diesen aufgelockerten Chromosomenbezirken werden Gene vermutet, die nicht mehr ruhen, sondern die Synthese von Ribonucleinsäure (RNA) vermitteln^[61]. Man hat durch Einwirkung von Ecdyson auf Fliegenlarven oder auf deren isolierte Zellkerne eine Vermehrung der RNA im Kern und eine Aktivitätssteigerung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase nachweisen können (z. B. ^[62, 63]).

Die RNA, die unter Anregung des Hormons synthetisiert wird, ist Messenger-RNA (m-RNA), die nach Anlagerung an Ribosomen als Matrize für die Proteinsynthese dient. Bei diesem Vorgang^[28] wird die in den DNA-Molekülen des Kerns gespeicherte genetische Information in die Aminosäuresequenz eines neu synthetisierten Proteins übersetzt („Translation“). Das Protein, welches unter dem Ein-

Tabelle 3. Hormone, deren Wirkungen mindestens zum Teil auf der Induktion der Synthese von Enzymen beruhen.

Hormon	Wirkungen
Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)	Stimulation der Synthese von Steroidhormonen; Wachstum der Nebennierenrinde
Glucocorticosteroide	Stimulation der Gluconeogenese (Erhöhung des Blutzuckergehalts, Eiweißabbau); Entzündungshemmung; immunosuppressive Wirkung
Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)	Förderung der Synthese von Schilddrüsenhormonen
Schilddrüsenhormone (Thyroxin, Trijodthyronin)	Induktion von Atmungsenzymen usw.; Wachstum; Metamorphose
Wachstumshormon (Somatotropes Hormon = STH)	Wachstum; Anregung der Proteinsynthese; Stimulierung der Gluconeogenese
Insulin	Senkung des Blutzuckergehalts; Erhöhung der Zellpermeabilität; Förderung der Glykogen-, Protein- und Lipidsynthese
Östradiol und andere Östrogene	Weibliche geschlechtliche Differenzierung; Stimulierung der Lipidsynthese
Testosteron	Männliche geschlechtliche Differenzierung; Förderung der Proteinsynthese
Erythropoietin	Förderung der Bildung roter Blutkörperchen [55]
Ecdyson	Auslösen der Metamorphose (Verpuppung) von Insekten

Für die Erkennung der Wirkungsweise dieser Hormongruppe waren die Untersuchungen Karlsons mit dem Verpuppungshormon Ecdyson (3)^[56] richtungsweisend. Das zu den Steroiden gehörende Hormon war erstmals aus sich verpuppenden Seidenraupen (*Bombyx mori*) isoliert worden^[57].



Ecdyson induziert in der Raupe durch Aktivieren einiger Gene die Synthese von Enzymen, welche aus der Aminosäure Tyrosin das für den Verpuppungsprozeß notwendige Sklerotisierungsmaterial herstellen^[58, 59]. Eine solche Wirkungsweise hatte man zunächst aufgrund der Ausbildung

fluß des Hormons neu entsteht, d. h. dessen Synthese induziert wird, ist in diesem Fall ein Enzym, das nun für spezielle Stoffwechselleistungen eingesetzt wird, die z. B. zur Verpuppung führen.

Bei den Chromosomen der Säugetiere kann man zwar nicht die Ausbildung von Puffs unter dem Mikroskop beobachten, aber durch Messungen der m-RNA-Synthesegeschwindigkeit oder durch Aktivitätsmessungen der RNA-Polymerase sowie durch Hemmen der m-RNA- und Proteinbiosynthese mit Antibiotica wie Actinomycin oder Puromycin^[64] läßt sich zeigen, daß die Hormone der Tabelle 3 (außer Ecdyson) auch hier die Genaktivität erhöhen und zur vermehrten Synthese von Proteinen führen. Außerdem tritt die Wirkung dieser Hormone erst nach einigen Stunden oder nach wenigen Tagen ein – bis eben der geschilderte komplizierte und zeitraubende Vorgang der m-RNA- und Proteinsynthese abgelaufen ist. (Bei Gabe von Thyroxin für therapeutische Zwecke vergehen mehrere Tage, bis die Atmungsleistungen und die Vorgänge der oxidati-

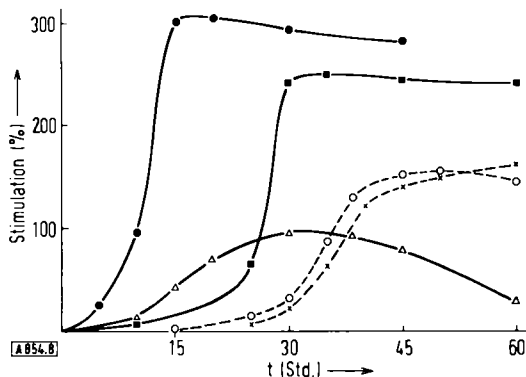


Abb. 8. Stimulation der RNA- und Proteinsynthese in der Leber schilddrüsenloser Ratten in zeitlicher Reihenfolge nach einer einzigen Gabe von 15–22 μg Trijodthyronin. (—●—) Synthesegeschwindigkeit der Kern-RNA in vivo. (—△—) Mg^{2+} -abhängige RNA-Polymerase. (—■—) Anhäufung neu gebildeter, radioaktiv markierter Ribosomen und Polysomen im Cytoplasma. (—○—) Einbau ^{14}C -markierter Aminosäuren in Proteine/mg RNA durch Ribosomen oder Mikrosomen in vitro. (—×—) Cytochrom-Oxidase-Aktivität/mg Mitochondrien-Protein (nach [66]). Die Stimulation ist auf die Ergebnisse eines Kontrollversuchs an normalen Ratten bezogen.

schwindigkeit der Proteinsynthese an, sichtbar am verstärkten Einbau von radioaktiven Aminosäuren in Proteine sowie an einer Vermehrung der Cytochrom-Oxidase. Aus diesen Vorgängen läßt sich ableiten, daß die Wirkung von Schilddrüsenhormonen durch Actinomycin D, das die Synthese der m-RNA hemmt, vollständig aufgehoben wird^[67].

Eine besonders stürmische RNA- und Enzymsynthese erfolgt während der streng von Schilddrüsenhormon abhängigen Metamorphose der Kaulquappe^[27, 66]. Dabei werden Enzyme vieler biochemischer Systeme induziert, sehr stark Atmungsenzyme und Enzyme für die Harnstoffsynthese.

Ähnliche Einflüsse auf den Nucleinsäure- und Proteinstoffwechsel, wie ihn die Schilddrüsenhormone ausüben, wurden für das Wachstumshormon, für Sexualhormone, ACTH, Nebennierenrindenhormone (zusammengestellt in [65]), Insulin^[49] und Erythropoietin^[55] nachgewiesen.

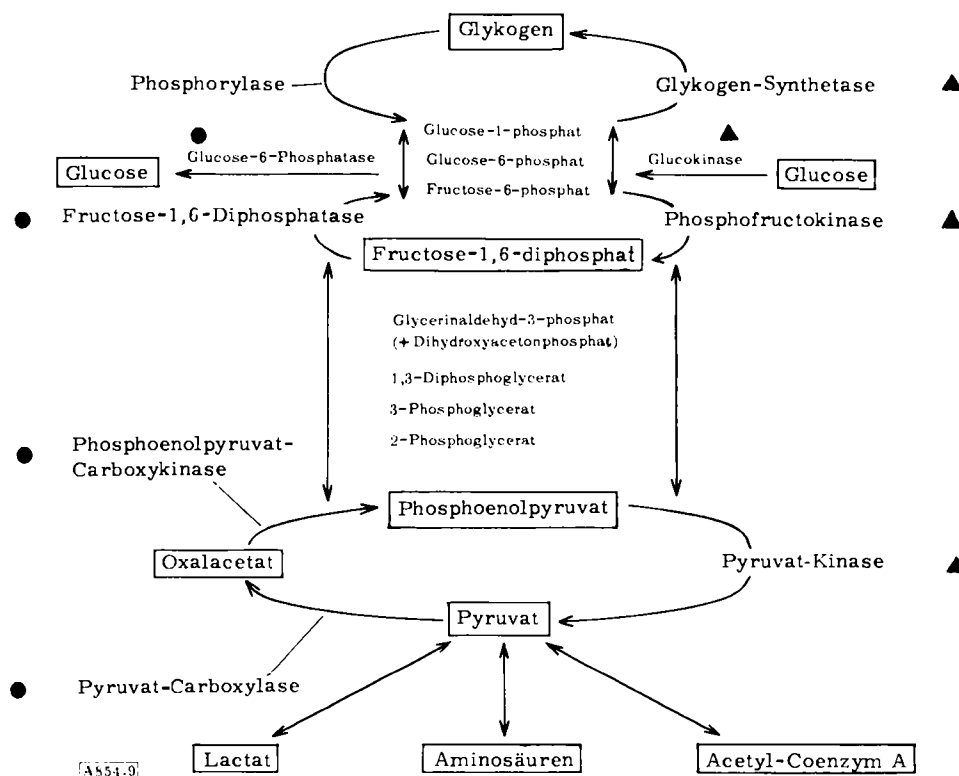


Abb. 9. Auf- und Abbauweg der Glucose (Gluconeogenese und Glykolyse), schematisch, mit den Schlüsselenzymen, welche die geschwindigkeitsbestimmenden, irreversiblen Reaktionen katalysieren; Regulation dieser Stoffwechselwege durch Induktion der glykolytischen Schlüsselenzyme mit Insulin (▲) und der gluconeogenetischen Schlüsselenzyme mit Glucocorticosteroiden (●) (nach [49]).

ven Phosphorylierung in den Geweben sich wieder normalisiert haben^[65].) Diese Vorgänge sollen anhand einiger Beispiele näher erläutert werden.

Schilddrüsenhormone verstärken die Atmung der Mitochondrien durch Induktion einiger Atmungsenzyme, z. B. der Succinat-Dehydrogenase und der Cytochrom-Oxidase. Nach Verabreichen einer einzigen Dosis Trijodthyronin oder Thyroxin wird im schilddrüsenlosen Tier bereits nach 6 Stunden eine Zunahme der Radioaktivität der RNA im Zellkern und nach 10–12 Stunden eine deutliche Erhöhung der Aktivität der Mg^{2+} -abhängigen RNA-Polymerase beobachtet (Abb. 8)^[66]. Erst nach 30 Stunden steigt die Ge-

Die häufig zur Therapie eingesetzten Hormone Insulin oder Glucocorticosteroide (z. B. Cortison) sind besonders einleuchtende Beispiele für eine sinnvolle hormonelle Regulation von Stoffwechselvorgängen durch Induktion mehrerer Enzyme (Übersichten in [49, 68, 69]).

Insulin und Glucocorticosteroide wirken antagonistisch auf die Glucosekonzentration im Blut. Während Insulin den Blutzuckerspiegel durch Neusynthese von Glykogen aus Glucose, Verzögerung des Glykogenabbaus (vgl. Abschnitt 4.1) sowie durch Beschleunigen des aeroben und des anaeroben Abbaus der Glucose senkt, erhöhen Glucocorticosteroide den Blutzuckerspiegel durch Neubildung

von Glucose aus Aminosäuren. Dieser Vorgang wird Gluconeogenese genannt und erlangt vor allem im Hunger, wenn der Organismus zuwenig Kohlenhydrate zugeführt bekommt, große Bedeutung. Glucose wird in einer komplizierten, Glykolyse genannten Reaktionsfolge bis zum Pyruvat abgebaut, das dann hauptsächlich in den Citronensäurecyclus einmündet (Abb. 9). Am Anfang des umgekehrten Prozesses, der Gluconeogenese, entsteht Pyruvat (neben anderen Ketosäuren usw., die hier nicht betrachtet werden sollen) aus Aminosäuren. Zwei Moleküle Pyruvat werden in einer energieverbrauchenden Reaktionskette (Abb. 9) in ein Molekül Glucose umgewandelt. Dieser Aufbau erfolgt zum Teil in direkter Umkehr der Glykolyse-Reaktionen unter Verwendung der gleichen Enzyme. Für manche Reaktionsschritte sind aber aus thermodynamischen Gründen besondere Enzyme notwendig, die nur der Resynthese von Glucose aus Pyruvat dienen und irreversible Reaktionen katalysieren^[70]: Pyruvat-Carboxylase, Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, Fructose-1,6-diphosphatase und Glucose-6-phosphatase. Die Schlüsselenzyme für die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte bei der Glykolyse sind Pyruvat-Kinase, Phosphofructokinase und Glucokinase. Während die Schlüsselenzyme der Glykolyse (einschließlich der Glykogen-Synthetase) durch Insulin induziert werden, nimmt unter dem Einfluß von Glucocorticosteroiden die Menge der Schlüsselenzyme für die Gluconeogenese in der Leberzelle zu (Abb. 9). Auch Transaminasen und die Tryptophan-Pyrrolase, die am Anfang der Gluconeogenese stehen und an der Zulieferung von Pyruvat beteiligt sind, werden durch Glucocorticosteroide induziert^[69].

Die geschilderten Beispiele haben gezeigt, daß ein Hormon (aus Gruppe 2) wahrscheinlich nicht nur ein Gen, sondern mehrere Gene aktivieren kann. Die damit verbundene Induktion einer Gruppe von Enzymen, ausgelöst durch einen einzigen Induktor (= Hormon), erinnert an die von Jacob und Monod zuerst für Bakterien beschriebenen Vorgänge bei der Induktion mehrerer Enzyme durch ein einzelnes Substrat, z.B. durch Lactose bei *Escherichia coli*^[11, 12]. Dabei entfernt die Lactose ein spezifisches Repressor-Molekül vom „Operator-Gen“, worauf die „Struktur-Gene“ die Synthese der m-RNA für die Bildung der lactose-transportierenden und -spaltenden Enzyme veranlassen können (Abb. 10).

Repressoren sind an die DNA angelagerte, vielleicht zu den Histonen^[71] gehörende basische Proteine, welche nach der heutigen Vorstellung Gene abschirmen und in-

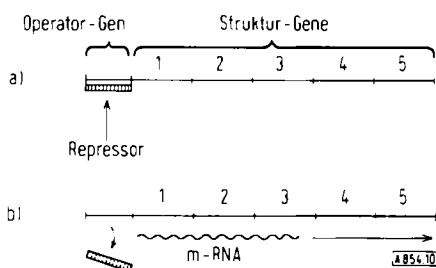


Abb. 10. a) Schematische Darstellung eines Operons [10] mit reprimiertem Operator-Gen. b) Ein Induktor entfernt den Repressor (De-repression = Induktion des Operator-Genes). Anschließend beginnt die Synthese von m-RNA an den Struktur-Genen (nach [65]).

aktivieren. Nach Ablösen des Repressors kann die im betreffenden DNA-Abschnitt gespeicherte Information durch die RNA-Polymerase abgelesen werden. Einige Repressoren hat man bereits aus Bakterien isolieren und ihre Bindung an das genetische Material nachweisen können. Als Beispiel sei der Repressor des Lactose-Operons genannt^[72].

Es ist durchaus vorstellbar, daß die hormonelle Induktion von Enzymen im höheren Organismus ähnlich wie die Induktion bei Bakterien verläuft. Man erhält immer mehr Hinweise für die Richtigkeit der Vermutung, daß Hormone spezifische Repressoren erkennen, sich mit ihnen verbinden und sie – vielleicht durch Änderung der Konformation – vom Gen ablösen (Abb. 11)^[63].

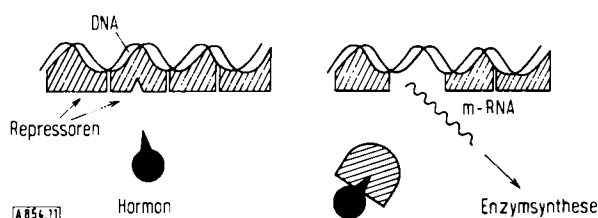


Abb. 11. Enzyminduktion durch Hormone. Primärwirkung von Hormonen auf der Stufe der Transkription, vermutlich nach Ablösen eines spezifischen Repressors vom Gen. Eine mögliche Konformationsänderung des Repressor-Moleküls durch das Hormon ist zeichnerisch angedeutet (in Anlehnung an [73]).

Eine selektive Bindung von radioaktivem Östradiol, Cortisol, Testosteron und Ecdyson^[74] an isolierte Zellkerne der Erfolgsorgane ist von mehreren Arbeitsgruppen beobachtet worden (Übersichten in ^[63, 75]). Sekeris et al.^[63, 76] konnten zeigen, daß tritium-markiertes Cortisol an Leberzellkerne von Ratten gebunden wird, dort innerhalb von Sekunden die RNA-Polymerase-Aktivität erhöht und den an der Transkription beteiligten Anteil des Nucleohistons (Kernchromatins) vermehrt (vgl. auch ^[77]). Außerdem sprechen einige experimentelle Befunde für eine Strukturänderung der kerngebundenen Proteine durch Cortisol (vgl. dazu Abb. 11)^[63]. Östradiol wird in Zellkernen aus Erfolgsorganen weiblicher Sexualhormone an eine Makromolekül-Fraktion gebunden, die sich daraufhin leicht vom Kern ablösen läßt^[78]. Das wird als Hinweis dafür gewertet, daß es sich bei diesem östrogen-bindenden Protein tatsächlich um den Repressor handeln könnte, der vor der Östrogen-Einwirkung die DNA abgedeckt und ihre biochemische Wirksamkeit verhindert hat.

5. Schlußbetrachtung

Es war nicht der Zweck dieses Fortschrittsberichtes, alle Hormone vorzustellen und ihre biologischen Wirkungen einzeln zu beschreiben. Es galt, die bis heute bekannten, vermutlich primären Wirkungsweisen herauszustellen, nach denen sich die Hormone grob in zwei Gruppen einteilen lassen, nämlich die Wirkung über das cyclische AMP einerseits sowie über eine Induktion der Enzymsynthese durch gezielten Angriff auf das genetische Material andererseits. Trotz der großen Fortschritte in den vergangenen zehn Jahren sind unsere Kenntnisse von der Wirkungsweise die-

ser geheimnisvollen Lebensregler noch sehr unvollkommen. Am wenigsten weiß man über den spezifischen Rezeptor in der Zellmembran^[79] oder am Zellkern, der es einem im Blut kreisenden Hormon ermöglicht, nur von Zellen bestimmter Organe erkannt und zur Entfaltung seiner spezifischen Wirkung gebunden zu werden. Ungeklärt ist auch die Frage nach der chemischen Steuerung der Uhr, nach der eines Tages Verpuppungs- oder Sexualhormone auftreten, die den Organismus prägen und nach begrenzter, vorbestimmter Zeit wieder verschwinden. Eine Fülle experimenteller Arbeit ist noch zur Beantwortung dieser Fragen erforderlich.

Eingegangen am 23. März 1971 [A 854]

- [1] A. Sols u. S. Grisolia: Metabolic Regulation and Enzyme Action. FEBS Symposium 19. Academic Press New York 1970.
- [2] J. Monod, J. Wyman u. J.-P. Changeux, *J. Mol. Biol.* 12, 88 (1965).
- [3] D. E. Koshland jr., *Advan. Enzymol.* 22, 45 (1960).
- [4] J. C. Gerhart u. A. B. Pardee, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 28, 491 (1963).
- [5] S. Kornfeld, R. Kornfeld, E. F. Neufeld u. P. J. O'Brien, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 52, 371 (1964).
- [6] O. H. Lowry u. J. V. Passonneau, *J. Biol. Chem.* 241, 2268 (1966).
- [7] B. Chance, R. W. Estabrook u. J. R. Williamson: Control of Energy Metabolism. Academic Press, New York 1965.
- [8] M. C. Scrutton u. M. F. Utter, *Annu. Rev. Biochem.* 37, 249 (1968).
- [9] H. L. Kornberg, *Symp. Soc. Gen. Microbiol.* 15, 8 (1965).
- [10] B. N. Ames u. R. G. Martin, *Annu. Rev. Biochem.* 33, 235 (1964).
- [11] F. Jacob u. J. Monod, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 26, 193 (1961).
- [12] F. Jacob u. J. Monod, *J. Mol. Biol.* 3, 318 (1961).
- [13] B. N. Ames u. B. Garry, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 45, 1453 (1959).
- [14] D. E. Green u. R. F. Goldberger: Molecular Insights into the Living Process. Academic Press, New York 1967, S. 306.
- [15] L. Lundholm, E. Mohme-Lundholm u. N. Svedmyr in [20], S. 101.
- [16] L. D. Carlson, *Pharmacol. Rev.* 18, 291 (1966).
- [17] E. Zeisberger u. K. Brück, *Pflügers Arch. Ges. Physiol.* 322, 152 (1971).
- [18] P. C. Clegg u. A. G. Clegg: Hormones, Cells and Organisms. Heinemann Educational Books Ltd., London 1969.
- [19] J. E. Jorpes, *Gastroenterology* 55, 157 (1968).
- [20] E. E. Bittar u. N. Bittar: The Biological Basis of Medicine. Academic Press, New York 1968, Bd. 2.
- [21] D. Exley u. T. D. R. Hockaday in [20], S. 25.
- [22] H. J. Campbell in [20], S. 47.
- [23] F. Engelhardt in H. Olivecrona u. W. Tönnes: Handbuch der Neurochirurgie 1/2, Grundlagen II. Springer, Berlin 1968, S. 1.
- [24] S. M. McCann u. A. P. S. Dhariwal in L. Martini u. W. F. Ganong: Neuroendocrinology. Academic Press, New York 1966, Bd. 1.
- [25] A. V. Schally, A. Kuroshima, J. Ishida, A. Arimura, T. Saito, C. J. Bowers u. S. L. Steelman, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 122, 821 (1966).
- [26] P. A. Diassi u. Z. P. Horovitz, *Annu. Rev. Pharmacol.* 10, 219 (1970).
- [27] J. E. Eaton u. E. Frieden: General and Comparative Endocrinology Suppl. 2, 398 (1969).
- [28] P. Karlson: Umschau in Wissenschaft u. Technik 63, 595 (1963).
- [29] T. W. Rall u. E. W. Sutherland, *J. Biol. Chem.* 232, 1065 (1958).
- [30] D. Lipkin, R. Markham u. W. H. Cook, *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 6075 (1959).
- [31] Wirkungsmechanismus der Hormone. 18. Kolloquium der Gesellschaft für Physiologische Chemie. Springer, Berlin 1967.
- [31a] E. W. Sutherland, R. W. Butcher, G. A. Robison u. J. G. Hardman in [31], S. 1.
- [32] L. R. Chase u. G. D. Aurbach, *J. Biol. Chem.* 245, 1520 (1970).
- [33] J. Kowal u. R. P. Fiedler, *Endocrinology* 84, 1113 (1969).
- [34] G. A. Robison, R. W. Butcher u. E. W. Sutherland, *Annu. Rev. Biochem.* 37, 149 (1968).
- [35] E. W. Sutherland, T. W. Rall u. T. Menon, *J. Biol. Chem.* 237, 1220 (1962).
- [36] R. S. Makman u. E. W. Sutherland, *J. Biol. Chem.* 240, 1309 (1965).
- [37] I. Øye u. E. W. Sutherland, *Biochim. Biophys. Acta* 127, 347 (1966).
- [38] V. T. Maddaiah, *J. Theoret. Biol.* 25, 495 (1969).
- [39] E. W. Sutherland u. G. A. Robison, *Pharmacol. Rev.* 18, 145 (1966).
- [40] E. W. Sutherland, *J. Amer. Med. Assoc.* 214, 1281 (1970).
- [41] G. Fayet u. S. Lissitzky, *FEBS Lett.* 11, 185 (1970).
- [42] H. Förster, *Dtsch. Med. Wschr.* 96, 251 (1971).
- [43] O. H. Lowry in B. Chance, R. W. Estabrook u. J. R. Williamson: Control of Energy Metabolism. Academic Press, New York 1965, S. 63.
- [44] D. Schulster, S. A. S. Tait, J. F. Tait u. J. Mrotek, *Endocrinology* 86, 487 (1970).
- [45] E. H. Fischer, S. S. Hurd, P. Koh, V. L. Seery u. D. C. Teller: Control of Glycogen Metabolism. FEBS Proc. 4th Meeting, Oslo 1967. Academic Press, New York 1968, S. 19.
- [46] R. J. De Lange, R. Kemp, W. D. Riley, R. A. Cooper u. E. G. Krebs, *J. Biol. Chem.* 243, 2200 (1968).
- [47] T. R. Soderling, J. P. Hickenbottom, E. M. Reimann, F. L. Hunkeler, D. A. Walsh u. E. G. Krebs, *J. Biol. Chem.* 245, 6317 (1970).
- [48] R. W. Butcher, J. G. T. Sneddy, C. R. Park u. E. W. Sutherland, *J. Biol. Chem.* 241, 1651 (1966).
- [49] G. Weber in [20], S. 263.
- [50] L. Birnbaumer u. M. Rodbell, *J. Biol. Chem.* 244, 3477 (1969).
- [51] R. L. Jungas, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 56, 757 (1966).
- [52] E. W. Sutherland u. T. W. Rall, *J. Biol. Chem.* 232, 1077 (1958).
- [53] J. A. Beavo, N. L. Rogers, O. B. Crofford, J. G. Hardman, E. W. Sutherland u. E. V. Newman, *Mol. Pharmacol.* 6, 597 (1970).
- [54] J. G. Hardman, J. W. Davis u. E. W. Sutherland, *J. Biol. Chem.* 241, 4812 (1966).
- [55] P. P. Dukes in [31], S. 197.
- [56] P. Karlson, *Angew. Chem.* 75, 257 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* 2, 175 (1963).
- [57] A. Butenandt u. P. Karlson, *Z. Naturforsch.* 9b, 389 (1954).
- [58] C. E. Sekeris u. P. Karlson: Mechanisms of Hormone Action. Thieme, Stuttgart 1965, S. 149.
- [59] P. Karlson, *Perspectives Biol. Med.* 6, Nr. 2, 203 (1963).
- [60] U. Clever u. P. Karlson, *Exptl. Cell. Res.* 20, 623 (1960).
- [61] G. Pelling, *Nature* 184, 655 (1959).
- [62] L. F. Congote, C. E. Sekeris u. P. Karlson, *Z. Naturforsch.* 25b, 279 (1970).
- [63] C. E. Sekeris, *Excerpta Med. Internat. Congress Ser. No. 184; Progress in Endocrinology, Proc. of the Third International Congress of Endocrinology, Mexico 1968, S. 7.*
- [64] H. J. Rogers in [20], S. 421.
- [65] K. L. Manchester in [20], S. 221.
- [66] J. R. Tata in [31], S. 87.
- [67] E. Reich u. I. H. Goldberg, *Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 3, 183 (1964).
- [68] W. Seubert in [31], S. 158.
- [69] H. J. Hübner u. W. H. Staib in G. Weitzel u. N. Zöllner: Biochemie und Klinik. Thieme-Verlag, Stuttgart 1965.
- [70] H. A. Krebs, *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 95, 19 (1954).
- [71] E. Stedman u. E. Stedman, *Phil. Trans. B* 235, 565 (1961).
- [72] W. Gilbert u. B. Müller-Hill, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 58, 2415 (1967).
- [73] P. Karlson: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Thieme-Verlag, Stuttgart 1970, S. 300.
- [74] H. Emmerich, *Exptl. Cell Res.* 58, 261 (1969).
- [75] W. E. Stumpf, *J. Histochem. Cytochem.* 18, 21 (1970).
- [76] M. Beato, W. Brändle, D. Biesewig u. C. E. Sekeris, *Biochim. Biophys. Acta* 208, 125 (1970).
- [77] M. E. Dahmus u. J. Bonner, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 54, 1370 (1965).
- [78] P. W. Jungblut, I. Hätzel, E. R. DeSombre u. E. V. Jensen in [31], S. 58.
- [79] G. A. Robison, R. W. Butcher u. E. W. Sutherland in J. F. Danielli, J. F. Moran u. D. J. Triggle: Fundamental Concepts in Drug-Receptor Interactions. Academic Press, New York 1969, S. 59.