

BIYOKİMYA

Hormonlar

HORMONLAR, NÖROTTRANSMİTTERLER VE AKTİF PEPTİDLER

- Hormonlar nöroendokrin sistem (yani sinir hücresi olarak bilinen nöronlar ve çeşitli salgı bezleri) tarafından yapılırlar.
- Hormonlar özellikle yüksek yapıllı hayvanlarda sinyal iletimi, davranış ve enerji metabolizmasında önemli roller üstlenmişlerdir ve kanla hedef dokulara taşınırlar.

- Ekstraselular (hücreler arası) sıvı ve kanda hormonların konsantrasyonu genellikle 10^{-9} - 10^{-15} M konsantrasyonda bulunur.
- Bu konsantrasyon diğer benzer yapılarla (örneğin, glukoz, amino asitler, peptidler, proteinler, 10^{-3} - 10^{-6} M) karşılaştırıldığında oldukça düşük bir konsantrasyondur.

- Bu nedenle hücreler bu kadar düşük konsantrasyonda bulunan molekülleri hem kendi aralarında ve hem de diğer benzer moleküllerden ayırt etmek zorundadırlar.
- Hücreler bu tanımayı hücre membranında yerleşik alıcı yapılarla sağlarlar.
- Bu alıcı moleküller protein olup reseptör olarak adlandırılırlar.
- Hücresel seviyede hormonun etkisi onun kendine has reseptöre bağlanması ile başlar.

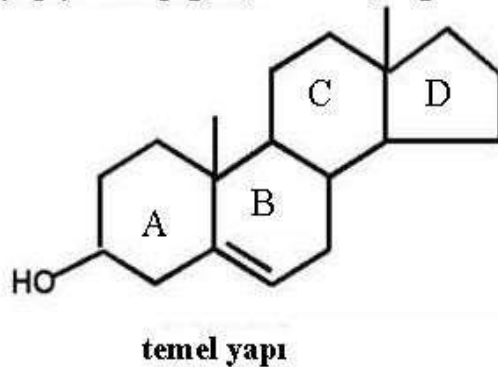
- Bitki ve hayvanlarda bu durumun değişik doku ve organlara paylaşılması ile üstesinden gelinir.
- Hayvanlarda çeşitli dokular arası ilişki sinirsel ve hormonal sinyallerle olur.
- Bu çeşit regülatör sistemler hücreleri basitçe aktive veya deaktive etmezler. Bunun yerine, bu regülatör sistemler etkilerini sonsuz sayıda uyarılarla yaparlar.
- Herhangi bir hücrenin bir uyarıya cevabı onun algılamış olduğu sinergistik (dayanışmalı, kooperatif) veya antagonistik (sinergizmin tersi) sinyale bağlıdır.

- Hormonlar kimyasal yapı, eriyebilirlik, reseptörlerinin lokalizasyonu ve hücre içinde verdikleri hormonal sinyalin tabiatına göre çeşitli gruplar altında sınıflandırılabilirler.
- Esas olarak hormonları hücre içi reseptörlere sahip lipofilik (yağda eriyen) hormonlar (grup 1) ve hücre membranında yerleşik reseptörleri olan peptid hormonlar (grup 2) olarak sınıflandırabiliriz.

- Lipofilik hormonların hemen hepsi (T3 ve T4 tiroid hormonları hariç) **kolesterol** türevleridir ve dolayısı ile suda erimezler.
- Bunlar çeşitli proteinlere bağlanarak dolaşım yolu ile hedef dokulara taşınarak etkilerini orada gösterirler.

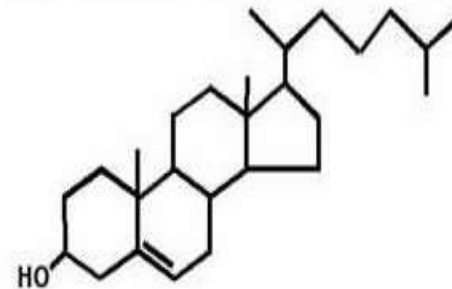
STEROİDLER

Aynı temel yapıya sahip geniş bir bileşik grubu



Örnek; Kolesterol

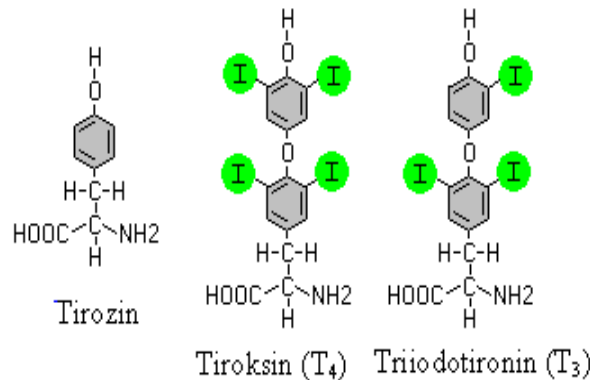
Membran sıvılığını sağlayan önemli bir bileşik ve bir çok steroid hormona prekürsör



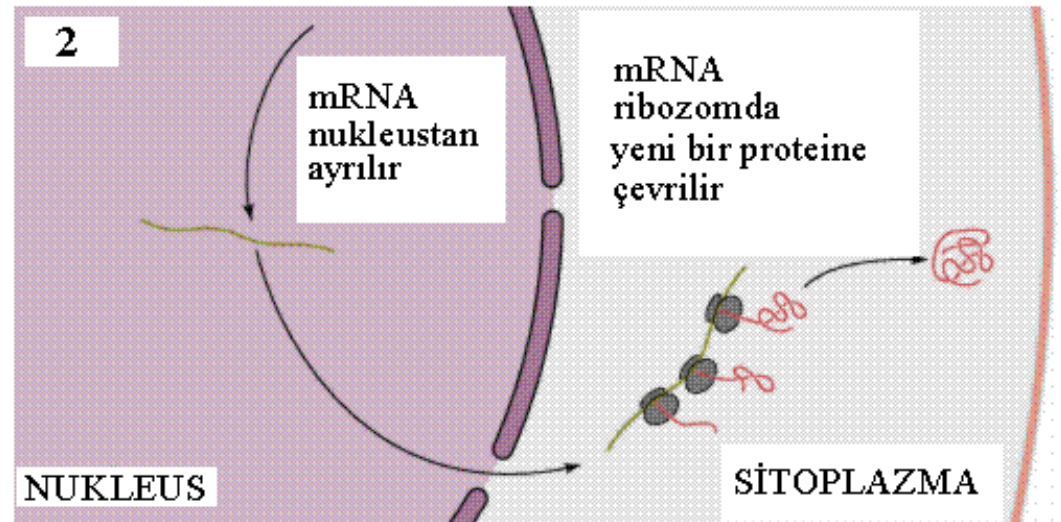
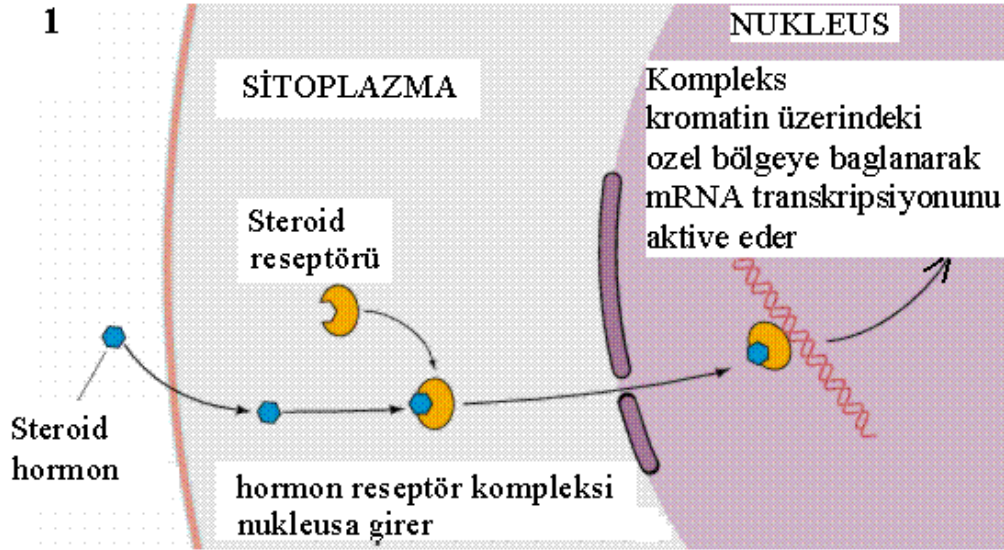
- Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler böbrek üstü bezin dış tabakasından (adrenal korteks) sentezlenirler.
- D vitamininin çeşitli formları gerçekte birer hormon olup sterol türevleridirler. Bunlar, steroidin B halkasında 9. ve 10. karbon arasındaki bağın kırılması ile meydana gelirler.
- Hayvanlarda D2 vitamini (ergokalsiferol) deri altında enzimatik olmayan bir yolla kolesterolün (bitkilerden almış olduğumuz ergosterolün) B halkasının UV (mor ötesi) ışıkla kırılması sonucu oluşur (230 ila 313 nm dalga boyları arasında).

- D3 vitamini de (kolkalsiferol) benzer şekilde oluşur. Hem D2 ve hem de D3 inaktiftirler ve bunların aktivasyonu karaciğer ve böbrekte enzimatik birer hidroksilasyonla olur (1. ve 25. karbon atomlarına sırası ile böbrek ve karaciğerde hidroksil grubu eklenmesi ile).
- D vitamininin esas fonksiyonu Ca^{+2} metabolizmasını düzenlemesidir.
- Aktif D vitamini besinlerle alınmış kalsiyumun ince bağırsakta absorpsiyonunu ve kemiklerden salınımını stimule eder.
- D vitamini eksikliği çocuklarda kendini gelişim bozukluğu ve **raşitizm** adi verilen kemik yapı deformasyonu şeklinde gösterir.

- Hayvansal yağlarla veya yeterli mor ötesi ışığa maruz kalmakla bu durum önlenabilir (ancak mor ötesi yukarıda verilen dalga boylarında oldukça etkilidir ve deri kanseri gibi bir çok duruma neden olabilir).
- Dolayısı ile direkt UV radyasyonu yerine güneşe belli oranda maruz kalmak yeterli olacaktır).
- Yine lipofilik hormon grubuna giren *tiroid hormonları* (T_3 ve T_4) ise *amino asit tirozinden sentezlenirler*.

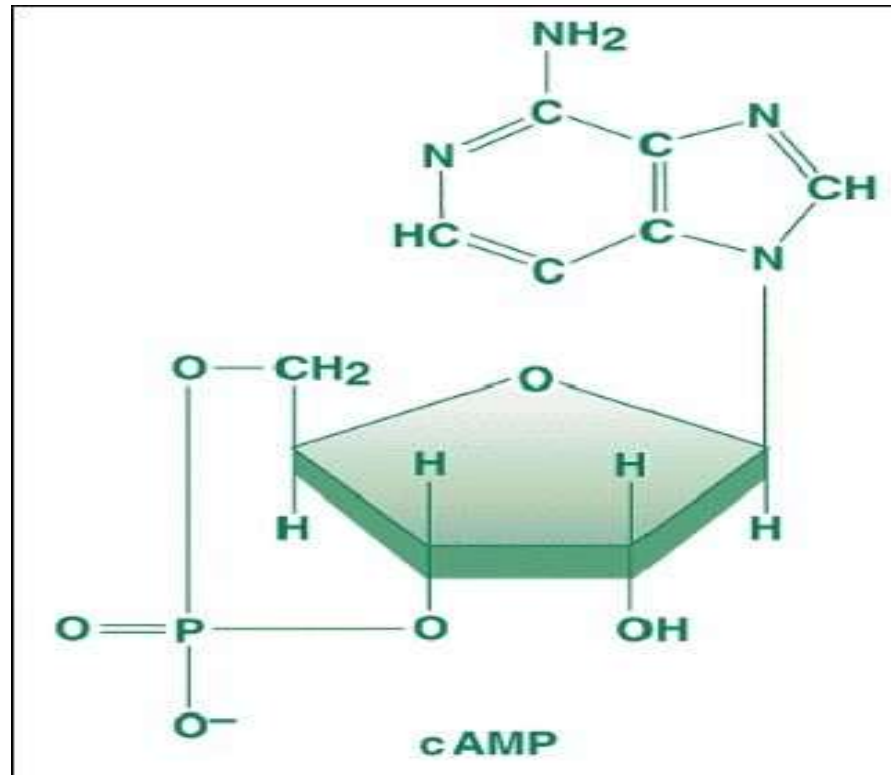


- Tiroid hormonlar metabolik enerji stimulatörleri olduklarından, bu hormonların eksikliği **bazal metabolik oran**ın düşmesine, fazlalıkları ise artmasına neden olur.
- Bu grubun hormonları serbest olarak hücre membranından geçer ve sitoplazmadaki veya nükleustaki proteinlere bağlandıklarından plazma yarı ömürleri uzundur.
- Bu hormonlar sitoplazma veya nukleoplazmada reseptörleri ile birleşirler.
- Bu yapıya **ligand-reseptör kompleksi** denir ve hücre içi mesaj molekülü olarak görev yapar. Bu kompleksler nükleusa geçerek DNA üzerinde kendine özel bölgelere bağlanarak ilgili geni ya aktive ya da deaktive ederler.



- Hormonların çoğu suda eriyebilir tabiatta olan ve transport proteinleri ile birleşmeyen formdadırlar.
- Dolayısı ile plazma yarı ömürleri kısadır.
- Birinci grup hormonların tersine, bu hormonlar (grup 2) sitoplazmaya geçemezler ancak membran üzerindeki kendilerine özgü reseptörlerine bağlanabilirler.
- Bu hormonların hemen hepsi peptid yapıdadır ve 3-300 amino asit uzunluğunda olabilirler.

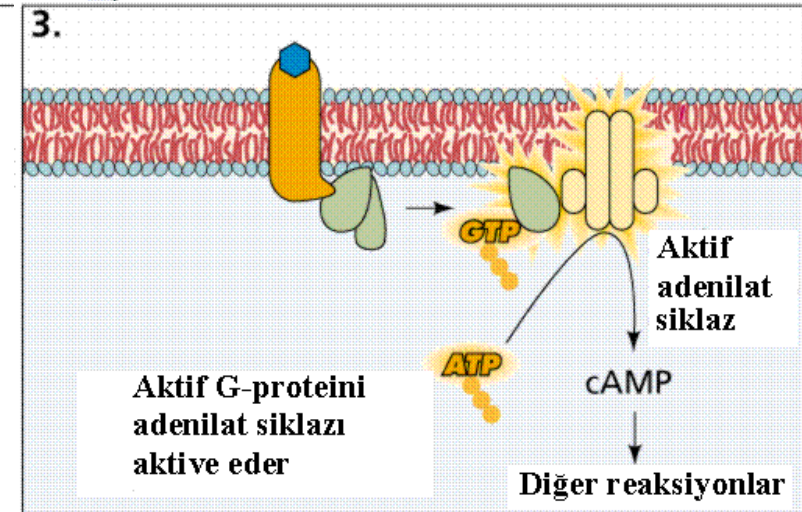
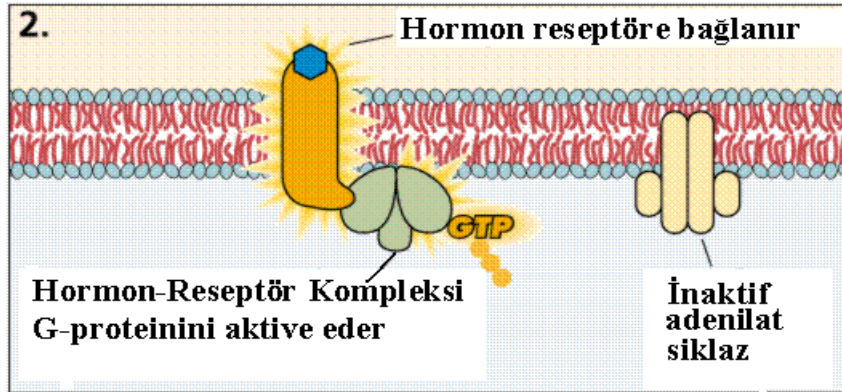
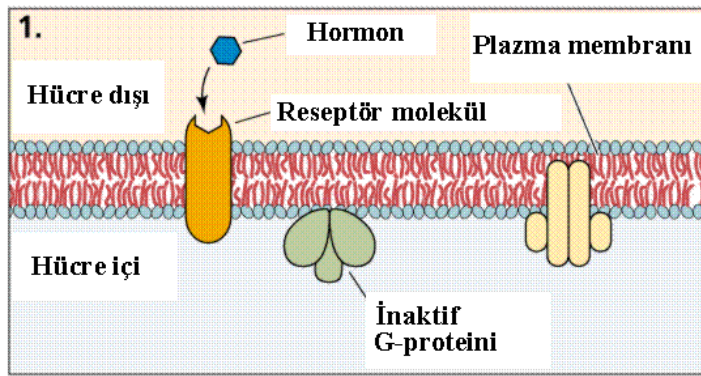
- **Insulin** (glukoz alım ve kullanımını stimule eder), **glukagon** (karaciğerde glukoz yapımını stimule eder), **somatostatin** (glukagon ve İnsulinin pankreas tarafından yapımını inhibe eder), **vazopressin** (kan basıncını arttırır, böbrekler tarafından suyun reabsorpsiyonunu stimule eder), **kortikotropin** bu tür hormonlardır.
- *Bu hormonların etki mekanizması en iyi hücre içi **ikincil mesaj molekülleri** ile açıklanabilir.*
- Bir çok böyle hormon için **cAMP** ikincil mesaj molekülü olarak görev yapar.
- Bu molekül *adenilat siklaz* enzimi ile ATP'den elde edilir.



- Etki mekanizmalarına göre hormonlar:
- 1. Grup: **Hücre içi reseptörlere bağlanan hormonlar**; androjenler, östrojenler, Glukokortikoidler, progestinler, tiroid hormonlar (T3 ve T4).
- 2. Grup: **Hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanan reseptörler**; Bunlar:
 - A. cAMP'yi ikincil mesajcı olarak kullanılanlar; Asetilkolin, adrenarjik katekolaminler, ACTH, anjiotensinler, glukagon, PTH, TSH.
 - B. Kalsiyumu veya fosfatı ikincil mesajcı olarak kullanılanlar; Gastrin, oksitosin, vazopressin. C. Hücre içi mesaj molekülü bilinmeyenler; EGF, FGF, büyüme hormonu, insülin.

- Çeşitli hormonlar hücre içi cAMP'nin ya artısına ya da azalısına neden olabilir.
- Örneğin epinefrin kas hücrelerinde önemli cAMP artısına neden olurken, glukagon tam tersi bir etki yapar.
- Bu artış veya azalış daha çok ilgili hormon tarafından **adenilat siklaz** enziminin aktivitesinin düzenlenmesi ile olur.

- Bu durum hormonun hücre yüzeyinde yerleşik reseptöre bağlanması sonucu oluşan sinyal sisteminin adenilat siklaz enzimini aktive veya deaktive etmesi şeklinde olur.
- Bu sinyali taşıyan başlıca moleküller **G-proteinleri** olarak bilinirler (GTP-bağımlı proteinler).
- Bu proteinlerin konformasyonal özelliğine göre hücre membranının sitoplazmaya bakan yüzeyi üzerinde bulunan adenilat siklaz ya aktive olur ya da inaktive (deaktive) olur:

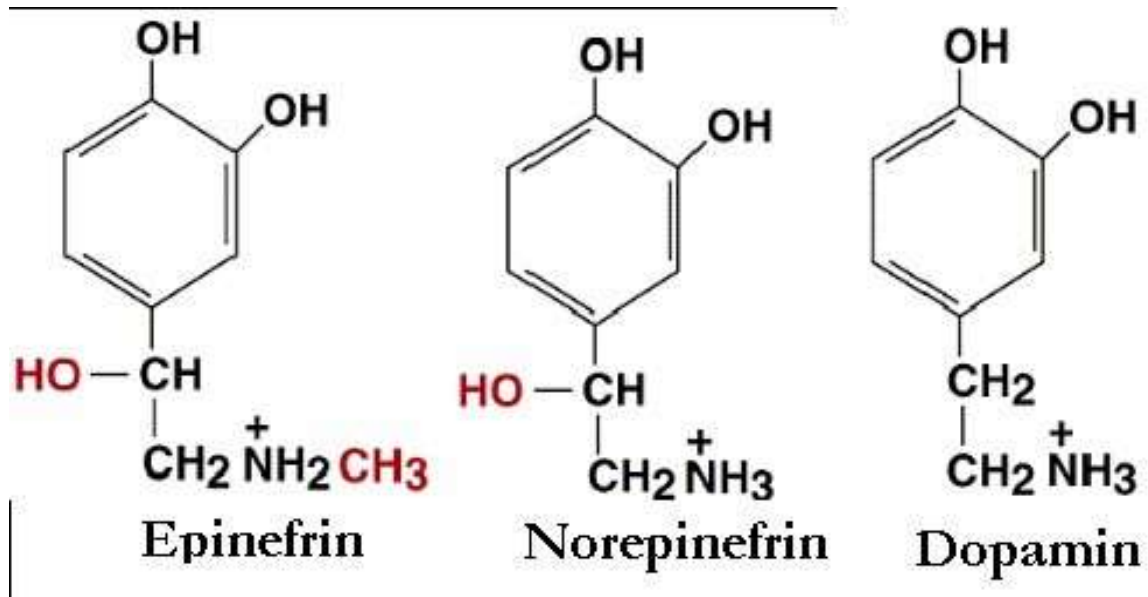


- Prokaryotik hücrelerde cAMP **katabolit regülatör protein** (CRP) olarak adlandırılan özel bir proteine bağlanır.
- CRP direkt olarak DNA'ya bağlanarak gen ekspresyonunu (transkripsiyonunu) etkiler.
- Okaryotik hücrelerde cAMP bir **protein kinaza** bağlanır (kinazlar bildiğiniz gibi bağlandıkları maddelere veya substratlara fosfat grubu eklerler yani fosforilaz enzimleridirler).
- cAMP'nin protein kinaza bağlanması genellikle onların aktivitesini arttırır. yukarıda verildiği gibi, bir kaç hormonun atkısı kalsiyum veya fosfat iyonları ile düzenlenir.

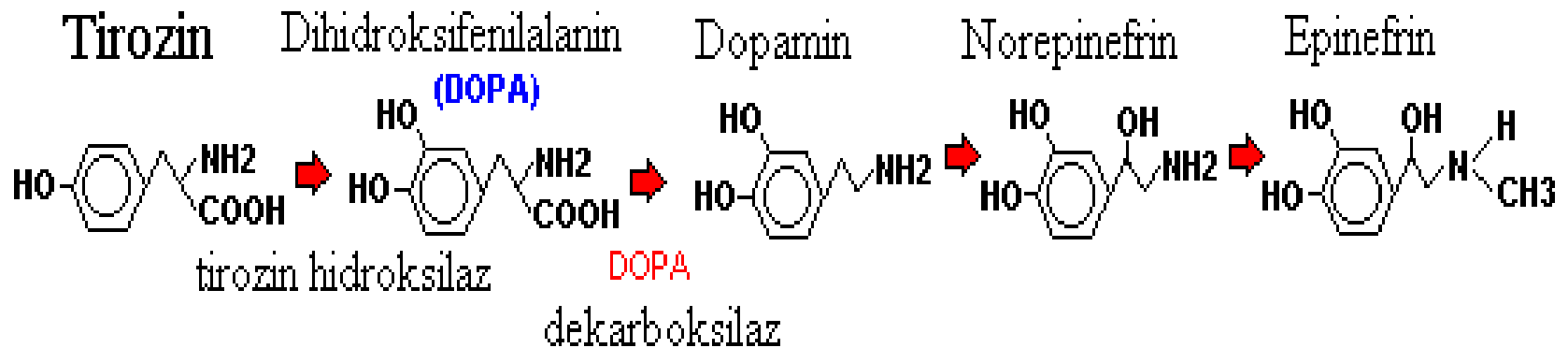
NÖROTRANSMİTTERLER

- Aktivitesi kalsiyumla düzenlenen en iyi bilinen proteinlerden biri **kalmadulindir**.
- Yapı (alfa- heliks) ve fonksiyon olarak bir kas proteini olan troponin C'ye benzeyen kalmadulin, 17,000 daltonluk büyüklükte düzenleyici bir proteindir ve 4 adet Ca^{+2} bağlama bölgesine sahiptir.
- Kalsiyumu bağlaması ile oluşan konformasyonal değişim bu proteinin diğer proteinleri (örneğin, kinazları) aktive etmesini düzenler.
- Ca-kalmadulin, düz kaslardaki aktin-miyozin komplekslerinin regulasyonundan, hücre hareketine, mitoz ve endositozise kadar bir çok biyoprosesde rol oynar.

- Nörotransmitterler sinir sisteminde sinaptik aktarımdan sorumlu sinyal molekülleridir.
- Nöron-nöron veya nöron-kas arasındaki hızlı sinaptik aktarım genellikle **katekolamin nörotransmitterler** (adrenalin, noradrenalin ve dopamin), **uyarıcı amino asitler** (glutamat ve aspartat), **hidroksitriptamin** (serotonin) ve **γ -amino butirik asit** (GABA)'dir.
- Nöronlar arası iletişimasyonu sağlayan diğer maddeler arasında nükleotid ve nükleosidler (ATP, adenozin), **nitrik oksid** (NO)'in serbest radikalleri ve çeşitli küçük nöropeptidler (opioidler, P maddesi) sayılabilir.
- Katekolamin (monoamin) nörotransmitterler olan dopamin, noradrenalin ve adrenalin'lerin 3'ü de dihidroksifenil (iki hidroksil grubu içeren benzen halkası) yapıya sahiptirler:

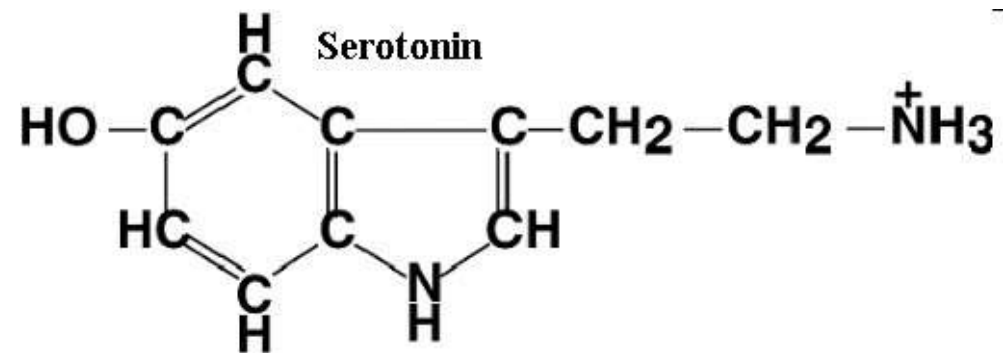


Bu halkasal yapıya **katekol** denir. bunların 3'ü de tirozin amino asidinden sentezlenirler.



- Dopamin özellikle hareket ile ilgili bir nörotransmitterdir.
- Beyinde bu molekülü yapan hücrelerin olumu halinde ortaya çıkan en önemli fonksiyonel bozukluk **Parkinson hastalığı** olarak bilinir (kontrol edilemeyen aşırı titreme şeklinde kendini gösterir).
- Şizofreni gibi karmaşık ruhsal bozukluklarda da dopaminin rolünün olduğu sanılmaktadır.
- Adrenalin ve noradrenalin (diğer isimleri ile epinefrin ve norepinefrin) hem birer hormon ve hem de bir nörotransmitter olarak davranırlar.

- Beyinde salgılanan epinefrin daha çok nörotransmitter olarak davranırken, adrenal bez (böbrek üstü bezi) tarafından salgılanan epinefrin hormon (adrenalin) olarak davranır.
- Hormon olarak hareket eden çeşitli dokulardaki hücre yüzeyindeki **adrenarjik reseptörlere** bağlanır ve kas ve karaciğer hücrelerinde glikojen yıkımından, kalbin atışını hızlandırmaya kadar bir çok fonksiyonda bulunur.
- **Serotonin** de katekolamin nörotransmitterler gibi ancak tirozinin yerine triptofan amino asidinin hidroksilasyonu ve dekarboksilasyonu ile oluşur (bir katekol halkasına kaynaşmış azotlu 5'li halka).
- Hem nöral ve hem de nöral olmayan hücreler tarafından sentezlenebilir.



- **Nitrik oksit** bir gaz molekülü olup hem nöronlar ve hem de diğer hücreler tarafından arjinin amino asidinden yapılır (nitrik oksit sentaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla).
- Nitrik oksit kas gevşemesi, kas sertleşmesi gibi birçok olayda rol alır. Ancak, nitrik oksidin serbest radikalleri (örneğin, NO⁻, NO⁺) birçok nörotoksik sonuçlar ortaya çıkarabilir (nöron parçalanmasına sebep olması, superoksit anyonları ile birleşip toksik peroksi nitratı yapması gibi).

- **P maddesi** düz kas kasılmasından ve ağrıyı hissetmeye kadar bir çok fonksiyona sahip küçük aktif bir peptiddir ve sinir hücreleri (nöronlar) tarafından salgılanır.
- G-proteinlere bağlı reseptörlere bağlanır. **Opioid peptidlerinin** memelilerdeki üç ana sınıfı **endorfinler, enkefalinler** ve **dinorfinlerdir**.
- Bu peptidler hem beyinde ve hem de periferel dokularda bulunmaktadır ve ağrıdan strese kadar bir çok olayı kontrol ettikleri yönünde deliller vardır.

SİNYAL İLETİMİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

- Gün geçtikçe yeni hormonlar keşfedilmekte ve bunların sebep olduğu fizyolojik ve biyokimyasal olaylar aydınlatılmaktadır.
 - Bu kadar farklı sayıdaki hormonun etki mekanizması ise benzerlikler gösterir. **Steroid hormonlar** hidrofobik (yağimsı) karakterlerinden dolayı hücre membranından serbestçe hücre içine geçip kendilerine özgü reseptörlere bağlanırken, hücre yüzeyinde dış membrana bağlı reseptörlere bağlanarak etki eden **peptid hormonlar** ve **katekolaminler** etkilerini hücre içine ikincil (sekonder) mesaj (sinyal) molekülleri ile iletirler.

- Bu mekanizmalardan en iyi anlaşılanlardan biri cAMP'nin ikincil (sekonder) mesajcı olarak kullanıldığı epinefrinin hücreleri etkileme mekanizmasıdır.
 - **Epinefrin** ve **norepinefrin** stres durumunda böbrek üstü bezi tarafından kana salınan “**dövüş veya kaç**” hormonları olarak bilinirler.
 - Bu hormonlar iki çeşit reseptöre sahiptirler: adenilat siklaz enzimine bağlı **β -adrenarjik reseptör** ve ikincil mesajcısı hücre içi kalsiyumun artışına sebep olan **α -adrenarjik reseptör**.
- ∇ β -adrenarjik tip reseptöre sahip olan kas hücreleri epinefrinle uyarıldıklarında glikojenin yıkılımı (glikolizis ile) stimule edilir ve böylece yapılan ATP kasların stresinin azaltılmasında yardımcı olur.

- “Savun veya kaç” durumu karaciğerde ve kas dokusunda epinefrinin sebep olduğu iki durumla açıklanır.
- Karaciğerde glikojen parçalanmasının son ürünü glukoz iken, iskelet kasında piruvattır.
- Savun veya kaç durumunda, kas aktivitesinin gerçekleşmesi için glikolitik prekursorlerin yüksek oranda bulunması gerekir.
- Diğer taraftan karaciğer oluşan glukozu kana vererek kan şekerini belli bir oranda tutmak zorundadır. Glukoz-6-fosfattan glukoz yapılır ve karaciğer hücrelerinden (hepatositler) kana salınır.

- İnsulinin etki mekanizması glukagon hormonuna tam zıttır.
- Yani, insulinin salgılanması kan şekerinin etkin kullanımı veya glikojene çevrilimi ile sonuçlanır.