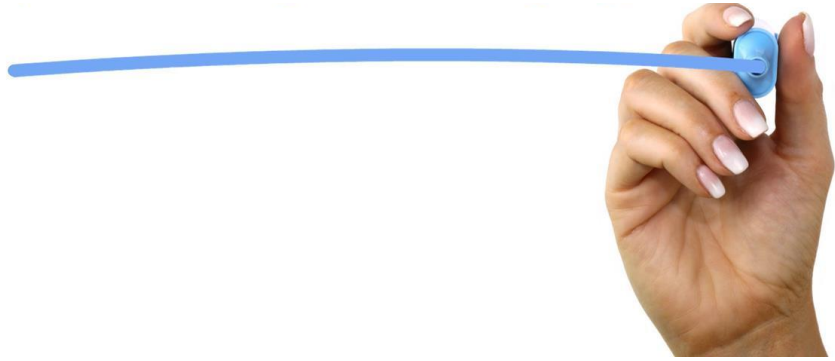


HORMONLAR



Kaynakça: Lehninger Biyokimyanın İlkeleri kitabı kaynak olarak kullanılmıştır.

Reseptör türüne göre sınıflandırılmış çeşitli örnek sinyal iletim sisteminin molekülleri

Her bir sistemin tetikleyicisi farklı olmasına rağmen, sinyal iletiminin genel özellikleri hepsinde aynıdır: bir sinyal bir reseptör ile etkileşir; aktiveşen reseptör bir ikincil mesajcı üreterek veya bir hücreşel proteinin aktifliğini değiştirerek hücreşel mekanizma ile etkileşir; hedef hücreşinin metabolik aktifliği değişime uğrar ve sonuç olarak iletim olayı sona erer. Sinyalleşme sistemlerinin bu genel özelliklerini gösterebilmek amacı ile altı temel reseptör türüne ait örneklere bakalım:

1. G proteini ile eşleşmiş reseptörler (GTP bağlayıcı proteinler ya da G proteinleri aracılığı ile) hücre içi ikincil mesajcıları üreten enzimleri dolaylı olarak aktifleştirirler. Bu reseptör türüne bir örnek epinefrini (adrenalin) algılayan b-adrenerjik reseptör sistemidir.

2. Reseptör tirozin kinazlar aynı zamanda enzim olan hücre zarı reseptörleridir. Bu reseptörlerden bir tanesi hücre dışı ligandı ile aktifleştğinde çok sayıda sitozolik veya plazma zar proteininin fosforillenmesini katalizler. İnsülin reseptörü bir örnektir; epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGF-R) bir başka örnektir.

3. Plazma zarının kapılı iyon kanalları, kimyasal ligandların bağlanmasına veya zar geçiş potansiyel değişimlerine bağlı olarak (bu nedenle “kapılı” denir) açılıp kapanırlar. Bunlar sinyal ileticilerin en basitleridir. Asetilkolin reseptör iyon kanalı bu mekanizmaya bir örnektir.

4. Reseptör guanilil siklazlar da yine enzimatik sitoplazmik bölge içeren plazma zarı reseptörleridir. Bu reseptörlerin hücre için ikincil mesajcısı olan siklik guanozin monofosfat (cGMP), hücresel proteinleri fosforilleyerek aktifliklerini değiştiren bir sitozolik protein kinazı aktifleştirir.

5. Adezyon reseptörleri hücre dışı matriksin makromoleküler bileşenleri (kollajen gibi) ile etkileşir ve hücre göçü veya matrikse yapışma yönündeki talimatları hücresel iskelet sistemine iletirler. İntegrinler bu genel iletim mekanizmasına bir örnektir.

6. Çekirdek reseptörleri (steroit reseptörler) özgün ligandlara (östrojen hormon gibi) bağlanarak belirli genlerin hücresel proteinlere transkripsiyon ve çeviri hızlarını değiştirirler.

Adenilat siklaz yolu: Adenilil siklaz plazma zarındaki bir integral proteindir ve aktif bölgesi sitoplazmik yüze bakar. Aktif Gsa'nın adenilil siklaz ile etkileşimi siklazı uyararak ATP'den cAMP sentezinin katalizlemesini sağlar. Böylelikle sitozolik [cAMP] artar. cAMP, inaktif protein kinazın aktif protein kinaza dönüşümünü sağlar.

Adenilil siklaz aracılı sinyal iletiminin, ilk hormon sinyalini artırıcı pek çok basamağı bulunmaktadır (Şek. 12-7). Öncelikle, bir hormon molekülünün bir reseptör molekülüne bağlanması pek çok Gs molekülünü katalitik olarak aktive eder. Sonra, her bir aktif Gsa molekülü, bir adenilil siklaz molekülünü aktive ederek çok sayıda cAMP molekülünün katalitik sentezine neden olur. İkincil mesajcı cAMP bu aşamada PKA'yı aktive eder, her molekül PKA ise hedef proteinin (Şekil 12-7'de fosforilaz b kinaz) çok sayıda molekülünün fosforillenmesini katalizler. Kinaz, glikojenden hızlı bir şekilde glukoz ayrılmasına yol açan glikojen fosforilaz b'yi aktive eder. Bu kademenin net etkisi hormonal sinyalin yüzlerce kat artmasıdır, bu da neden hormon aktivitesi için çok az yoğunlukta epinefrinin (veya herhangi bir başka hormonun) yeterli olduğunu açıklamaktadır.

Diaçil Gliserol, İnositol Trifosfat ve Ca, İkincil Mesajcı Olarak Benzer Rollere Sahiptir

İkinci geniş GPCR sınıfı ise, G protein aracılığı ile fosfatidilinositol 4,5-bisfosfata (PIP2) özgün olan plazma zarındaki fosfolipaz C (FLC) ile eşleşmiştir.

Bu mekanizmayla işleyen hormonlardan bir tanesi plazma zarındaki özgün reseptörüne bağlandığında, reseptör-hormon kompleksi bağlı oldukları G proteini üzerinde GTP---GDP değişimini katalizler ve proteini b-adrenerjik reseptörün Gs'yi uyarmasına benzer bir şekilde uyarır. Aktifleşen Gq ise PIP2'ye özgün olan FLC'yi aktiveleştirir o da iki etkili ikincil mesajcı olan diaçil gliserol ve inositol 1,4,5-trisfosfat (IP3)'in oluşumunu katalizler.

Kalsiyum zaman ve mekanda yerleşik bir ikincil mesajcıdır

Hücre dışı sinyallere tepki veren hücrelerin pek çoğunda Ca, nöronlarda ve endokrin hücrelerdeki ekzositoz, kastaki kasılmalar ve hücre iskeletinin yeniden düzenleyen ve pek çok hücre içi tepkiyi tetikleyen bir ikincil mesajcı görevi yapmaktadır. Uyarılmamış hücrelerde sitozolik Ca kons., mitokondri ve plazma zarındaki Ca pompaları tarafından çok düşük düzeyde tutulmaktadır.

Hormonal, nöral veya başka uyarılar neticesinde sitozilik Ca artışı meydana gelmekte ve hücrenel bir tepkimeyi tetiklemektedir. Hücrenel Ca kons. Artış Ca-bağımlı enzimi düzenleyen Ca-bağlayıcı proteinler tarafından algılanır. Kalmodulin 4 adet Ca-bağlama bölgesi içeren asidik bir proteindir. Hücre içi [Ca²⁺] bir uyarı nedeniyle arttığında, kalmodulin Ca²⁺'a bağlanır, konformasyonel bir değişim geçirir ve CaM kinazı aktiveleştirir. Kinaz ise daha sonra hedef enzimleri fosforilleyerek aktifliklerini düzenler. Kalmodulin ayrıca kasta Ca²⁺ tarafından aktiveleştirilen fosforilaz b'nin düzenleyici alt birimidir. Böylelikle Ca²⁺ kaslarda ATP'ye bağlı kasılmaları tetiklediği gibi glikojen parçalanmasını da aktif hale geçirerek ATP sentezi için gerekli yakıtı sağlamaktadır.

ÖZET-Hücre içi haberci sistemleri

- cAMP peptit hormonların etkisinde, ekzokrin ve endokrin salgılamalarda, nöronal sinapsislerde ve kas-sinir bağlantı yerlerinde nörotransmitter maddelerin salgılanmasında aracı olarak rol alır.
- Adenilat siklaz hücre membranına bağlıdır.
- Fosfodiesteraz enzimi sitoplazmada bulunur.
- Hücre uyarılınca adenilat siklazın aktive olmasıyla ATP'den cAMP sentezlenir ve protein kinaz aktif hale gelir.
- Protein kinazlarda, hücredeki birçok proteini fosforile eder.

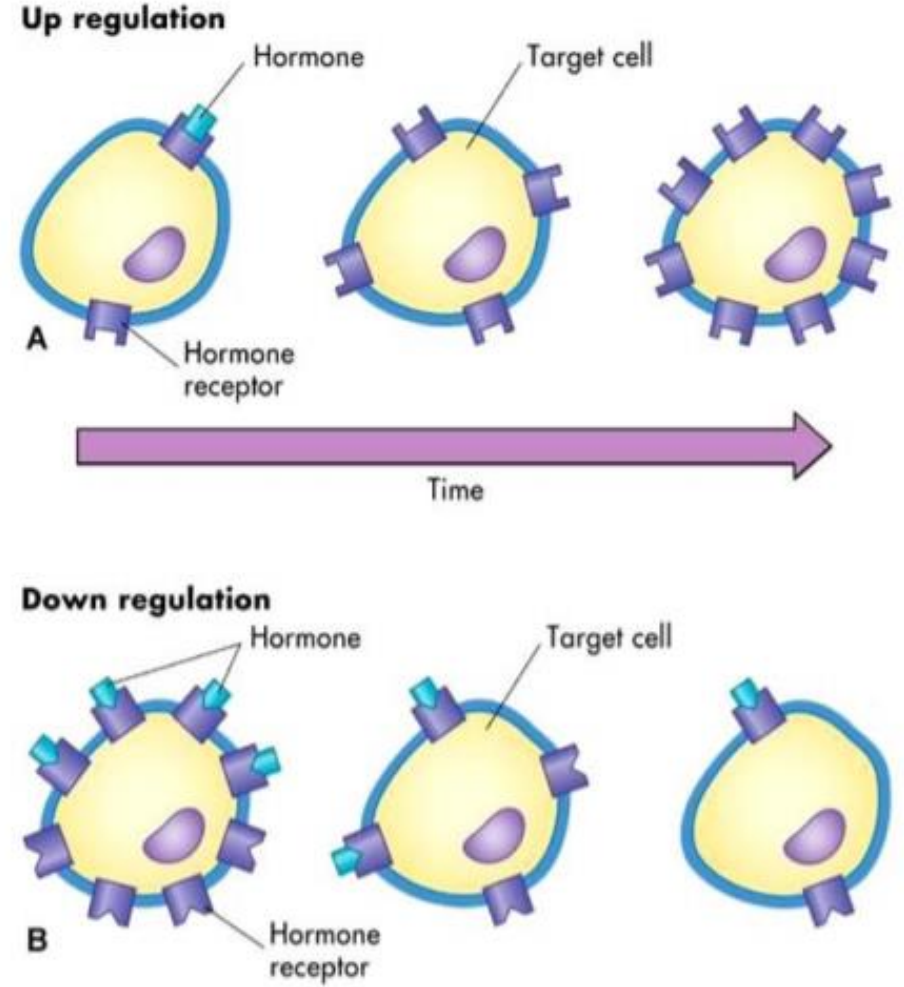
cAMP ve Ca²⁺ hücre yüzey reseptörlerinin aktivasyonu sonucu üretilen oldukça önemli hücre içi habercilerdir.

- Bu moleküllerin her ikisi de allosterik efektör (bir enzim veya proteine bağlanarak onu aktive eden veya fonksiyonunu etkileyen küçük moleküllü madde) olarak faaliyet gösterirler.
- Yani bu iki molekül hücre içinde bir enzime ya da bir proteine bağlanarak onun yapısında değişiklik yaparak aktifleşmesini sağlarlar.

Reseptör sayısının kontrolü

Bir hedef hücredeki reseptörlerin sayısı sabit değildir her an değişir. Eğer bir hedef hücre uzun süre düşük hormon düzeyine maruz kalır ise hormona duyarlılığını artırmak için özgül reseptör sayısını artırır. Buna artırarak düzenleme (up-regulation) denir.

Eğer tam tersi bir hedef hücre uzun süre yüksek hormon düzeyine maruz kalır ise hormona duyarlılığını azaltmak için özgül reseptör sayısını azaltır. Buna azaltarak düzenleme (downregulation) denir.



Reseptör sayısının kontrolü

*Homolog Regülasyon

Down Regülasyon: İnsülin, EGF, Katekolaminler.

Up Regülasyon: Prolaktin, Anjiotensin II

*Heterolog Regülasyon:

GH: İnsülin reseptörlerinin sayısını azaltır.

Tiroid Hormonları:-adrenerjik reseptörlerin sayısını arttırır