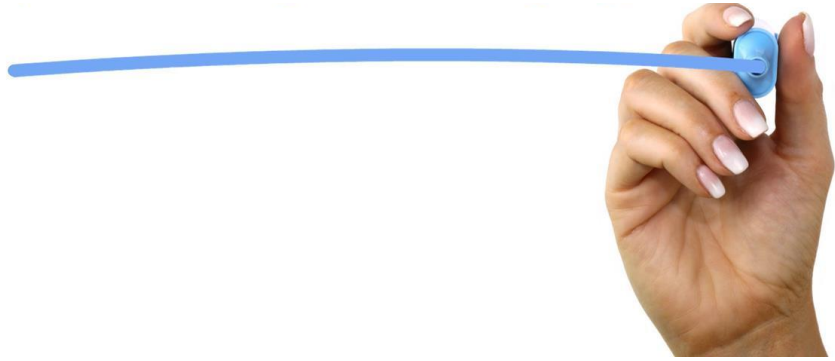


HORMONLAR



Kaynakça: Lehninger Biyokimyanın İlkeleri kitabı kaynak olarak kullanılmıştır.

Hormonların birbirleri ile etkileşimleri

- Sinerjik etki (eşetkinlik)
- Permisif etki (izin verici)
- Antagonist etki (karşıt)

Hormonların Sınıflandırılması

- 1) Kimyasal yapılarına göre
- 2) Etkidiđi bölge bakımından
- 3) Etki şekli
- 4) Sentezlendikleri yere göre hormonlar

1) Kimyasal yapılarına göre hormonlar

- **Peptitler ve proteinler:** Hipotalamus, hipofiz, paratiroid, pankreas, mide-bağırsak sistemi ve bazı plasenta hormonları
- **Steroidler:** Adrenal korteks ve gonadlardan salgılanan hormonlar ile bazı plasenta hormonları
- **Amino asit türevi hormonlar:** Adrenal medülla hormonları: Katekolaminler, Tiroit hormonları

Steroid Hormonlar	Peptid Hormonlar	Aminoasit hormonlar
Adrenal korteks hormonları Cinsiyet hormonları	Vazopressin Oksitoksin Adrenokortikotropik hormon	Katekolaminler Tiroit hormonları

- Eikozanoidler
- Retinoidler
- NO

Bir hormonun kimyasal yapısı hormonun

1-Sentez, depolanma ve salgılanma

2-Kanda taşınım

3-Yarılanma ömrü

4-Hücresele etki mekanizması özelliklerini de belirler.

Peptit ve protein yapılı hormonlar,

- Vücuttaki hormonların çoğu peptit/ protein yapısındadır.
- Peptit hormonlar 3-200 ya da daha fazla amino asit içerebilirler. Bunlar arasında insülin, glukagon ve somatostatin gibi pankreas hormonları, paratiroid hormon kalsitonin ve hipotalamus ve hipofizin tüm hormonları sayılabilir.
- Uzun öncül proteinler (prohormonlar) olarak ribozomlarda sentezlenir, daha sonra salgı keseciklerinde depolanır ve aktif peptitleri oluşturmak üzere proteolitik olarak kırılırlar.
- Peptit hormonların salgı keseciklerindeki derişimleri öylesine yüksektir ki kesecik içeriği neredeyse kristalimsi yapıdadır. İçerik eksositoz ile salgılandığında, aniden büyük miktarda hormon ortama bırakılır.
- Peptitleri üreten endokrin bezlerin kapiler damarları geçirgen olduğundan (dolayısıyla peptitler için geçirgendirler) hormon molekülleri başka yerlerdeki hedef hücrelere taşınmak üzere kolayca kan dolaşımına katılırlar.
- Polipeptid hormonlar suda çözünür. Taşıyıcı proteinlere bağlı olmayarak plazmada bulunurlar ve bu nedenle biyolojik yarı ömürleri kısadır.
Protein/peptitler hücre zarını geçemedikleri için plazma zarındaki reseptörlere bağlanarak etki ederler.
- Sitozolda ikinci haberci molekülünün oluşmasına yol açarak bir hücre içi enzimin aktivitesini ve dolayısıyla hücrenin metabolizmasını değiştirirler.

- İlk aşamada mRNA üzerinden ribozomlarda biyolojik aktivitesi olmayan büyük proteinler şeklinde (prepro-hormon) yapılır,
- Prepro-hormon'lar ER'da prohormon denilen daha küçük proteinleri oluşturacak şekilde parçalanır.
- Buradan da salgı vezikülleri içinde paketlenmek üzere Golgi aygıtına taşınırlar.
- Prohormonlar, veziküllerdeki enzimler tarafından küçük, biyolojik olarak aktif hormonlara ve aktivitesi olmayan parçalara ayırırlar.
- Bu veziküllerin bir kısmı sitoplazma içinde depolanırken diğer bir kısmı ise salgılanıncaya kadar hücre zarına bağlı durumda bulunurlar.
- Hormonlar uygun sinyal geldiğinde vezikülde bulunan aktif ve peptit parçaları birlikte ekzositoz ile interstisyel sıvıya veya doğrudan kana verilir.

Peptit /protein yapılı hormonlar

Hipotalamus hormonları; GnRH, GHRH, Dopamin vb

Ön Hipofiz hormonları: Büyüme H, prolaktin, FSH,TSH,LH, ACTH vb.

Arka hipofiz hormonları: ADH, Oksitosin

Periferik hormonlar; İnsulin, glukagan, Kalsitonin, Eritropoietin

Protein/peptit hormonların etkisine aracılık eden çeşitli sinyal iletim sistemleri şunlardır:

G protein-bağlantılı hormon reseptörleri: Birçok hormon G proteinleri olarak adlandırılan bir grup hücre zarı proteini ile kenetlenmiş reseptörleri aktive eder. G proteinleri 3 alt birimlidir: α , β ve γ . Hormon reseptörün ekstrasellüler bölümüne bağlandığı zaman G protein kompleksi reseptörle birleşir, α alt birimindeki GDP nin yerini GTP alır, GTP- α $\beta\gamma$ alt birimlerinden ayrılır ve zara bağlı diğer proteinlerle (efektör proteinler) bağlanır. Bu efektör proteinler iyon kanalları veya adenilil siklaz/ fosfolipaz C gibi membran enzimleridir.

Adenilil siklaz sinyal yolağı:

Hormonun spesifik reseptörüne bağlanması aşağıdaki olaylar dizisini başlatır: 1-G α proteininin aktivasyonu (α_s/ α_i) 2-Membrana bağlı adenilil siklazın aktivasyonu (α_s ile) / inhibisyonu (α_i ile). (Gs) \rightarrow 3-Hücre içi cAMP oluşumunda artış (ATP'nin cAMP'ye dönüşümü adenilil siklaz ile katalize edilir) 4-cAMP protein kinaz A'ya (PKA) bağlanır ve aktive eder 5-Çeşitli hücresel enzim ve proteinlerin üzerindeki serin ve tirozin rezidülerinin PKA ile fosforilasyonu 6-Fosforile proteinlerin aktivitesindeki değişiklik hücresel yanıtta sorumludur.

Fosfolipaz C sinyal yolağı:

Hormonun spesifik reseptörüne bağlanması aşağıdaki olaylar dizisini başlatır: 1- G α_q aktivasyonu 2-Membrana bağlı fosfolipaz C (PLC) nin aktivasyonu 3-Fosfatidilinozitol bifosfat (PIP₂) in yarılanması (FLC ile katalize edilir) ve iki sinyal molekülünün (IP₃ ve DAG) oluşması 4-IP₃'ün ER'un sitozolik yüzeyindeki reseptörlere bağlanması 5-ER'dan Ca²⁺ serbestlenmesi ve hücre içi Ca²⁺ düzeyinin artması 6-Ca²⁺-bağımlı kinazların aktivasyonu (örn. PKC, kalmodülin-bağımlı protein kinazlar) 7-Çeşitli proteinlerin fosforilasyonu 8-Hücresel yanıt. PKC DAG ile allosterik olarak da aktive edilir.

Fosfolipaz A₂ sinyal yolağı:

Hormonun (örn. TRH) spesifik reseptörüne bağlanması aşağıdaki olaylar dizisini başlatır: 1- G α_q ya da G α_{11} aktivasyonu 2-Membrana bağlı fosfolipaz A₂ (PLA₂) nin aktivasyonu 3-Membran fosfolipitlerinin yarılanması (FLA₂ ile) ve araşidonik asitin oluşması 4-Araşidonik asitin siklooksijenaz yolağı ve lipoksijenaz yolağı ile metabolize edilerek biyolojik aktif eikozanoidlere dönüşmesi (prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler) 5-Eikozanoidler hücre içi haberci olarak işlev görebildikleri gibi sıklıkla salgılanarak otokrin/parakrin etki gösterirler.

Steroid hormonlar bazı endokrin dokularda kolesterolden sentezlenir.

- Yağda çözümlenirler. Kanda taşıyıcı proteinlere bağlı olarak bulunur ve dolaşım yoluyla hedef hücrelere ulaşırlar.
- Adrenal kortekste, kolesterolün D halkasındaki yan zinciri uzaklaştıran ve keto ya da hidroksil gruplarını oluşturmak üzere moleküle oksijen katan tepkimelerle 50'den fazla kortikosteroid hormon üretilir. Bu tepkimelerin çoğunda sitokrom P-450 enzimleri rol alır.
- Steroid hormonlar başlıca iki gruba ayrılır.
- Glukokortikoidler (kortizol gibi) esas olarak karbohidrat metabolizmasına etki eder; mineralkortikoidler (aldosteron gibi) kandaki elektrolitlerin derişimini düzenler. Androjenler (testosteron) testislerde, östrojenler (östradiol gibi; ise yumurtalıklarda sentezlenir. Sentezlerinde yine yan zinciri koparan ve moleküle oksijen atomları katan sitokrom P-450 enzimleri rol alır.
- Bu hormonlar, cinsel gelişim ve cinsel davranışın yanı sıra üremeyle ilgili olan veya olmayan çeşitli işlevleri etkilemektedir.
- Bütün steroid hormonlar nükleer reseptörleri aracılığıyla özgül genlerin ifadesinin seviyesini değiştirerek etki gösterirler.

Steroid hormonlar kanda çözünür olmadıklarından transport proteinlerine (albumin, kortikosteroid-bağlayıcı protein, seks hormonu-bağlayıcı protein gibi) bağlı şekilde taşınırlar. Karaciğerde inaktive edici modifikasyonları ve glukuronid/ sülfat konjugasyonunu takiben safra ve idrarla atılırlar.

Steroid hormonlarla bağlandıkları reseptörler arasında bir dereceye kadar nonspesifite vardır. Örneğin glukokortikoidler mineralokortikoid reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanabilmektedir.

Steroid hormonlarla ilgili önemli bir özellik de periferik dönüşümdür:

1-Hormonun daha aktif formuna dönüşümü (25-hidroksivitamin D \rightarrow 1,25-dihidroksivitamin D)

2-Hormonun daha aktif / daha az aktif bir hormona dönüşümü (kortizol \leftrightarrow kortizon)

3-Farklı sınıftan bir hormona dönüşüm (birçok dokuda testosteron \rightarrow östrojen)

Steroid hormon reseptörleri klasik olarak hücre içinde bulunur ve gen ekspresyonunu regüle etmek suretiyle etkili olurlar. Lipofilik yapıdaki bu hormonlar plazma membranını basit difüzyonla geçerek sitoplazma veya çekirdekte yerleşik reseptörlerine bağlanır. Steroid hormonun reseptörüne bağlanması reseptörde konformasyonel değişikliğe neden olarak reseptörü aktive eder ve aktive olmuş hormon-reseptör kompleksi hücre çekirdeğinde hormon/steroid yanıt elemanı (promoter) olarak adlandırılan spesifik bir DNA dizisine bağlanarak özgül genlerin transkripsiyonunu ve mRNA oluşumunu aktive eder (/baskılar). mRNA difüzyonla sitoplazmaya geçer ve ribozomlarda yeni proteinlerin oluşumu için translasyon işlemi başlatır. Bu proteinler de hücre işlevlerini yerine getiren enzim, taşıyıcı veya yapısal protein olarak görev yaparlar. Bu nedenle hormonun hücreye girmesinden dakikalar, saatler hatta günler sürebilen bir gecikme süresi olur. Bu etki şekli, peptit yapısında hormonların hızlıca gelişen etkilerinden farklıdır.