

# KATEKOLAMİNLER

Prof. Dr. Erdiñ DEVRİM  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
[devrim@ankara.edu.tr](mailto:devrim@ankara.edu.tr)

# SUNUM PLANI

- Katekolaminlerin tanımı ve genel özellikleri
- Katekolaminlerin sentezi
- Katekolaminlerin metabolik ve fizyolojik etkileri ile etki mekanizmaları
- Katekolaminlerin yıkımı
- Katekolaminlerle ilgili bazı klinik durumlar

- **Katekolaminler**

- Dopamin
- Norepinefrin (Noradrenalin)
- Epinefrin (Adrenalin)

- Katekolaminler **tirozin** amino asitinden türetilirler.
- Suda çözünür moleküllerdir.
- Nörotransmitter ve hormon olarak görev yaparlar.
- Kan-beyin bariyerini geçemezler.

- Tirozin diyetten sağlanabileceği gibi esansiyel bir amino asit olan fenilalaninden de sentezlenebilir.

# DOPA SENTEZİ

- Bir oksidoredüktaz (karma-fonksiyonlu oksijenaz) olan tirozin hidroksilaz (tirozin-3-monooksijenaz) enzimi katekolamin sentezinin hız kısıtlayıcı enzimidir.
- Tetrahidrobiyopterin ( $BH_4$ ), enzimin kofaktörüdür.
- Reaksiyonda halka hidroksilasyonu gerçekleşir ve ürün olarak dihidroksifenilalanin (L-DOPA) oluşur.
- L-DOPA kan-beyin bariyerini geçebilir.

# NÖRONLARDA TİROZİN HİDROKSİLAZ AKTİVİTESİNİN DÜZENLENMESİ

- Enzim sitozolde bulunan serbest katekolaminler tarafından inhibe edilir (enzimin aktif bölgesinde  $BH_4$  için yarışır).
- Sinir terminalinin depolarizasyonu tirozin hidroksilazı aktive eder.
- Ayrıca, depolarizasyon sonucu aktive olan protein kinazlar, tirozin hidroksilazı fosforile ederek enzimin kofaktörüne daha sıkı bağlanmasına ve son ürün inhibisyonuna daha az duyarlı hale gelmesine yol açar. Sonuç olarak enzim fosforile iken aktiftir.
- Sempatik nöronal aktivitenin uzun süreli yüksek kalması durumunda nöron hücreesindeki tirozin hidroksilaz ve dopamin  $\beta$ -hidroksilaz enzimlerini kodlayan mRNA miktarı artar.

# DOPAMİN SENTEZİ

- DOPA dekarboksilaz tüm dokularda bulunan bir enzimdir.
- Pridoksal fosfat (PLP) bağımlıdır (koenzim olarak kullanır).
- Ürün olarak oluşan dopamin bir katekolamindir ve nörotransmitter olarak işlev yapar.
- Dopaminerjik nöronlarda sentez buraya kadardır.

## NOREPİNEFRİN SENTEZİ

- Dopamin  $\beta$ -hidroksilaz (DBH) askorbik asiti elektron vericisi olarak kullanan karma-fonksiyonlu bir oksijenazdır. Fumarat enzimin modülatörüdür (uyarıcı etki).
- Enzimin aktif bölgesinde bulunan bakır elektron transferi için gereklidir.
- Reaksiyonda yan zincirde hidroksilasyon gerçekleşir.
- Reaksiyon sekretuar granüllerde meydana gelir.
- Ürün norepinefrindir.

## EPİNEFRİN SENTEZİ

- Feniletanolamin *N*-metiltransferaz (PNMT) enzimi metil vericisi olarak *S*-Adenozilmetiyonin (SAM) kullanır.
- Reaksiyonda yan zincirde *N*-metilasyon gerçekleşir.
- Reaksiyon sadece adrenal medulla hücrelerinde ve epinefrini nörotransmitter olarak kullanan az sayıda nöronda meydana gelir.
- Sitozolde gerçekleşen reaksiyon sonucunda ürün olarak epinefrin oluşur.
- PNMT, kortizol tarafından indüklenen bir enzimdir.

# NÖRONLARDA KATEKOLAMİNLERİN DEPOLANMA VE SALINMA MEKANİZMALARI

- Katekolaminler son halleriyle sentezlenir ve sekretuar granüllerde (veziküllerde) saatler boyunca yeterli olacak düzeylerde depolanırlar.
- Vezikül içi konsantrasyon sitozoldeki yaklaşık 100 katıdır.
- Vezikül içinde katekolamin molekülü ATP ve asidik proteinler olan kromograninlerle kompleks halinde bulunur.
- Veziküller çift role sahiptir:
  - Katekolaminleri salınmaya hazır halde depolarlar.
  - Salınma sürecini (ekzositoz) yönetirler.

# KATEKOLAMİN HORMONLARININ SALINMASI

- Katekolaminler (epinefrin ve norepinefrin) akut veya kronik stres durumlarına vücudun uyum sağlamasında önemli rol oynarlar.
- Ağrı, korku, kanama, soğuk, egzersiz, hipoglisemi ve hipoksi gibi çeşitli stres durumlarında adrenal medulladan katekolaminler salınır.
- Stres sonucu uyarılan hipotalamustaki adrenerjik nükleuslardan çıkan sinir uyarıları adrenomeduller hücrelerdeki preganglionik nöronlardan asetilkolin salınmasını sağlar.
- Asetilkolin bu hücreleri depolarize ederek  $Ca^{+2}$  iyonunun hızla hücre içine girmesini sağlar ve bunun sonucunda katekolaminlerin hücre dışına ekzositozla salınması gerçekleşir.

# KATEKOLAMİN HORMONLARININ ETKİ MEKANİZMASI - I

- Hücre zarında bulunan reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler.
- İki tip dopamin reseptörü ve 9 tip adrenerjik reseptör vardır:
  - D1, D2,  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ve  $\beta_3$
- Hormon (*epinefrin/norepinefrin*)  $\beta$  reseptörlerine bağlandığında  $G_s$  proteini aracılığıyla adenilat siklazı aktive ederek cAMP üzerinden etkisini gösterir.

## *$\beta$ reseptörlerinin doku dağılım ve özelliklerine örnekler:*

- $\beta_1$  reseptörleri kalpte bulunur ve primer olarak norepinefrin tarafından uyarılır.
- $\beta_2$  reseptörleri karaciğer ve iskelet kasında bulunur ve yakıt metabolizmasından sorumludur, ayrıca vasküler, bronşiyal ve uterin düz kas kontraksiyonunda rol oynar; epinefrin bu reseptör tipi için norepinefrinden daha baskın agonisttir.
- $\beta_3$  reseptörleri yağ dokusunda ve daha az miktarda da iskelet kasında bulunur, yağ asidi oksidasyonu ve termogenezde rol oynar. Bu reseptörlerde norepinefrin epinefrinden baskın agonisttir.

# KATEKOLAMİN HORMONLARININ ETKİ MEKANİZMASI - II

*$\alpha$  reseptörlerinin doku dağılımına örnekler:*

- $\alpha_1$  reseptörleri post-sinaptik reseptörler olup vasküler ve düz kas kontraksiyonunda görev yaparlar, ayrıca metabolik olarak karaciğerde glikojenolizin düzenlenmesinde de rolleri vardır.

*Etki mekanizmaları:*

- Hormon  $\alpha_1$  reseptörlerine bağlandığı zaman fosfatidilinositol bisfosfat sistemi üzerinden  $G_q$  proteini ve fosfolipaz C- $\beta$ 'yi aktive ederek etkisini gösterir.
- Hormon  $\alpha_2$  reseptörleri üzerinden etkisini ise adenilat siklaz inhibisyonuyla cAMP düzeyini düşürerek gösterir.

# KATEKOLAMİNLERİN YIKIMI - I

MAO: Monoamin oksidaz (mitokondriyal enzim)

COMT: Katekol-O-metiltransferaz (sitozolik enzim)

# KATEKOLAMİNLERİN YIKIMI - II

- Katekolaminlerin dolaşımdaki yarı ömrü 20 sn kadardır.
- MAO ve COMT enzimleri katekolaminlerin yıkımından sorumludurlar, katalizledikleri reaksiyonlar herhangi bir sırayla gerçekleşebilir.
- MAO birçok hücrede bulunup dış mitokondri zarında yer alan bir enzimdir.
  - MAO-A ve MAO-B olmak üzere 2 tiptir.
  - MAO-A esas olarak norepinefrin ve serotonini deamine eder.
  - MAO-B çoğu feniletilaminler üzerinde etki gösterir.
- COMT eritrositler dahil olmak üzere çok sayıda hücrede bulunur ve metil vericisi olarak SAM kullanır.
- Epinefrin ve norepinefrinin son yıkım ürünü **vanililmandelik asit (VMA)**; dopaminin son yıkım ürünü **homovanilik asittir (HVA)**.

# TİRAMİN

- Tirozin amino asidinin yıkım ürünüdür.
- Kandaki miktarı artarsa hipertansiyon, baş ağrısı, çarpıntı, bulantı ve kusmaya neden olabilir.
- Norepinefrinin depo veziküllerinden ve epinefrinin adrenal medulladan salınmasına yol açarak yukarıdaki etkilere neden olmaktadır.
- MAO-A tarafından inaktive edilir.
- MAO inhibitörü kullananlar tiramin içeren yiyecek (*peynir*) ve içecekleri (*kırmızı şarap*) tüketmemelidirler.

# PARKINSON HASTALIĐI

- Merkezi sinir sistemi hastalığıdır.
- Nörodejeneratif hareket bozukluđu ile karakterizedir.
- Beyinde dopamin üreten hücrelerin idiyoPATİK kaybı sonucu ortaya çıkan dopamin sentez eksikliği vardır.
- Tedavide L-DOPA (levodopa) kullanılır.

# FEOKROMASİTOMA

- Adrenal medullanın katekolamin salgılayan tümörüdür.
- Kana periyodik olarak yüksek miktarlarda epinefrin ve norepinefrin salınması sonucu aşağıdaki semptom ve bulgular görülür:
  - Yüksek kan basıncı
  - Çarpıntı ve taşikardi
  - Baş ağrısı
  - Uygunsuz ve aşırı terleme
  - Hiperglisemi
- Kanda katekolaminler, **yıkım ürünleri** ve kromograninlerin; 24 saatlik idrarda katekolaminler ve **yıkım ürünlerinin yüksekliği** feokromasitoma tanısı için çok değerlidir.

# KAYNAKLAR

- ❑ **Biyokimya**, Sungurođlu K. Akademisyen Tıp Kitabevi, 2014; Bölüm 6.6
- ❑ **Harper's Illustrated Biochemistry**, 28th Edition. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. The McGraw-Hill Companies, Inc., 2009; Chapter 41
- ❑ **Lehninger Principles of Biochemistry**, Fifth Edition. Nelson DL, Cox MM. WH Freeman & Company, 2008; Chapter 23
- ❑ **Lippincott's Illustrated Reviews Biochemistry**, 5th Edition. Harvey RA, Ferrier DR. Chapter 21
- ❑ **Marks' Basic Medical Biochemistry A Clinical Approach**, Second Edition. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; sayfalar: 489-491; 791-793 ve 888-892