

PANKREAS ve GIS HORMONLARI - 1

Endokrin Pankreas ve Pankreas Hormonları

- Endokrin pankreas metabolik homeostasiste merkezi bir rol oynar ve metabolik regülasyonun entegre bir parçasıdır.
- Organın her tarafına dağılmış 1-2 milyon Langerhans adacığından oluşur ve adacıklar toplam ağırlığın %2-3'ünü oluşturur.

- Adacıklar, en az dört tip hücreden oluşur. Bunlar; alfa, beta, delta ve F hücreleridir ve sırasıyla; glukagon, insülin, somatostatin ve pankreatik polipeptid salgırlarlar.
- Alfa ve beta hücreleri sırasıyla toplamın %20 ve %75'ini oluştururlar.

- Çoğu adacıkta hücreler karakteristik bir dağılım gösterirler. Alfa ve delta hücreleri periferde beta hücreleri ise merkezde yerleşirler.
- Farklı hücre tipleri arasında yakın bir hücrelerarası iletişim vardır.
- Adacıklardaki hücreler birbirinden bağımsız 4 tip hücre şeklinde değil, entegre bir ünite şeklinde fonksiyon göstermektedirler.

- Pankreas başının posterior bölümündeki adacıklar F hücrelerinin %70 kadarlık kısmını bulundurlar.
- F hücreleri pankreasın diğer bölümündeki adacıklarda ya hiç bulunmazlar yada tek tük bulunurlar.

İNSÜLİN

YAPISI VE SENTEZİ

- Proinsülin 86 aminoasitli tek bir polipeptid zinciri şeklindedir.
- Yapısında üç tane disülfid bağı bulunur.
- İnsülin 21 aa dan oluşan bir A zinciri ve 30 aa dan oluşan bir B zincirinden oluşur. Zincirler iki disülfid bağı ile birbirlerine bağlanırlar. Üçüncü bir disülfid bağı A zincirinin kendi içinde bulunur.

- Domuz insülininde insan insülinine göre 1 ve sığır insülininde ise insan insülinine göre 3 aminoasit farkı vardır.
- Bu aminoasit değişiklikleri aktiviteyi anlamlı olarak etkilemez. Her iki insülin tipi de klinik tedavide kullanılmıştır.
- İnsan insülini ve analogları rekombinant teknoloji ile klinik kullanım için sentezlenmiştir.

- Analoglardan birinde B zincirinin 28. ve 29. pozisyonlarında bulunan prolin ve lizin bakiyeleri yer deęiřtirmiřlerdir.
- Bu analoğa **lispro insülin** adı verilir ve normal insülin ile aynı biyolojik aktiviteye sahiptir.
- Cilt altına verildięinde biyolojik aktivitesi 15 dakika içinde bařlar.

■ İnsülin biyosentezi diğer eksport proteinlerinin (hormonların) sentezine benzer:

- gen transkripsiyonu,
- prekürsör mRNA'nın işlenmesi ve matürasyonu,
- matür RNA'nın translasyonu,
- preproinsülinin N-terminalindeki 23 aminoasitlik sinyal dizisi ayrıldıktan sonra endoplazmik retikulumun sisternasına translokasyonu,

- proinsülinin katlanması ve disülfid bağlarının oluşması,
- proinsülinin sekresyon granülleri içine paketlenmesi
- proinsülinin ekimolar miktarlarda insülin ve C-peptid'e (connecting peptide) enzimatik parçalanmayla çevrilmesi

- İnsan insülin geni 11. kromozomun kısa kolu üzerinde lokalizedir ve şunlardan oluşur.
 - ❖ Bir intron tarafından ikiye ayrılan 5' tercüme edilmeyen bölge
 - ❖ Öncü peptidi kodlayan bir ekson
 - ❖ B zincirini kodlayan bir bölge
 - ❖ Bir intron tarafından ikiye ayrılan C-peptid'i kodlayan bir bölge
 - ❖ A zincirini kodlayan bir bölge
 - ❖ 3' tercüme edilmeyen bölge

- Salgı granüllerinde proinsülinin insülin ve C-peptid'e çevrilmesi, Arg-Arg ve Lys-Arg sekanslarından özel olarak kırılmasıyla oluşur.
- Bu kırılma, pekçok diğer proteinin proteolitik olarak işlenmesi için sinyal görevi görür.
- Kırılma her çiftin C terminal ucundan tripsine benzer enzimlerce sağlanır ve herbir bakiyenin karboksipeptidaz B'ye benzer bir enzimce uzaklaştırılmasıyla devam eder.

- İnsülin monomerleri nonkovalent olarak birbirlerine bağlanan dimerler oluştururlar.
- Lisproinsülin (28 ve 29 numaralı aminoasitlerin yer değiştirdiği analog insülin) dimer oluşturmaz.
- 3 insülin dimeri Zn^{+2} nin varlığında birleşerek hegzamer oluşturur.
- Çinkolu hegzamerik yapıdaki insülin muhtemelen Beta hücre granülüne, sahip olduğu değişik morfolojik karakteristiği verir.

- İnsülin salınınca Zn^{+2} serbestleşir.
- Salgı granülünde var olan proinsülinin tamamı insüline dönüşmez.
- Dolayısıyla insülinin salgılanmasıyla bir miktar proinsülinde salınır.
- Proinsülin insülinin sahip olduğu biyolojik aktivitenin %5'inden daha azına sahiptir.

- C-peptidin herhangi bir fizyolojik fonksiyonu yoktur. Fakat C-peptid tayini insülinin endojen ve eksojen kaynağının ayırt edilmesinde yardımcı eder.
- Diğer proteinlerin genlerinde olduğu gibi insülin geninde de mutasyonlar olabilir. Sonuçta anormal ürün oluşabilir.
- Bu durumun hipoglisemi veya insüline dirençle ilgili herhangi bir bulgu olmayan **hiperinsülinemi** vakalarında olması muhtemeldir.

- Varlığı ortaya konan 3 anormal insülin şu şekildedir:
 - B 24'deki Phe yerine Ser
 - B 25'teki Phe yerine Leu
 - Lys-Arg aminoasit çifti yerine Lys-X
(X=bazik olmayan aminoasit)

- İlk iki mutasyonun gerçekleştiği insülinlerin biyolojik aktivitesi oldukça düşüktür.
- Üçüncü mutasyonda ise anormal bir proinsülin formu ortaya çıkar ve sonuçta C-peptid A zincirine bağlı kalır.
- Otozomal dominant bir genetik bozukluk olarak tarif edilir. (familial hiperproinsülinemi)
- Etkilenen bireylerde insüline dirence dair herhangi bir belirti olmaz ve bazılarında hafif bir hiperglisemi ortaya çıkabilir.

İNSÜLİN

SALGILANMASI (SEKRESYONU)

- Pankreasın Beta hücrelerinden insülin salgılanmasını düzenleyen pekçok faktör vardır.
- **Glukoz, aminoasitler, glukagon, asetilkolin ve beta adrenerjik ajanlar insülin salgılanmasını stimüle ederken somatostatin ve alfa adrenerjik ajanlar inhibe edici etki gösterirler.**
- En önemli insülin salgılatıcı ajan glukozdur.

- Normal açlık plazma glukoz seviyesi 70-105 mg/dl (3,89-5,83 mmol/L) arasında muhafaza edilir.
- Glukoz, beta hücrelerine **glukoz taşıyıcıları** olan GLUT1 ve GLUT2 aracılığıyla girer.
- GLUT1 yapısal bir glukoz taşıyıcısıdır. GLUT2 ise beta hücrelerindeki glukoz konsantrasyonunu algılayabilen düşük afiniteli bir glukoz taşıyıcısıdır.

- Beta hücresindeki glukoz metabolizmasında, glukoz taşınması hız kısıtlayıcı bir basamak değildir. Çünkü, glukoz girişinin fizyolojik hızıyla mukayese edildiğinde **çok fazla miktarda taşıyıcı vardır.**
- Glukoz beta hücresine girdikten sonra glukokinaz tarafından glukoz-6-fosfat'a çevrilir.
- Glukokinazın glukozuza afinitesi düşüktür. Dolayısıyla glukoz metabolizması için hız sınırlayıcı basamaktır.

- Hızlı ve doğru bir şekilde glukoz seviyesini ölçen **glikoza duyarlı cihaz** glukokinaz'dır.
- Sonuç olarak, **glukokinaz** glukoz tarafından düzenlenen insülin salgılanmasından sorumludur.

- Glukoz-6-fosfat'ın glikoliz üzerinden oksidasyonu, TCA siklusu, elektron transport zinciri ve oksidatif fosforilasyon, beta hücrelerinde ATP seviyesinin artmasına (ya da artmış ATP/ADP oranına) neden olur.
- ATP seviyesindeki artış **ATP'ye duyarlı K^+ kanalının** kapanmasına, dolayısıyla hücre dışına K^+ çıkışının inhibisyonuna ve beta hücresi membran potansiyelinin depolarizasyonuna neden olur.

- ATP'ye duyarlı K^+ kanalı iki farklı tip protein alt ünitesinden oluşur. Bunlar sülfonilüre (SUR) reseptörü ve bir K^+ kanalıdır (Kir6.2).
- SUR, düzenleyici alt ünedir ve ATP bağlayıcı proteinler ailesine aittir.
- Kir6.2 alt üniteleri K^+ iletiminde bizzat rol alırlar. Bir bütün olarak fonksiyonel K^+ kanalının oktamerik bir kompleks olduğu ve eşit sayıda SUR ve Kir6.2 alt ünitelerinden oluştuğu düşünülmüştür.

- ATP'ye duyarlı K^+ kanalının kapanmasıyla oluşan beta hücre membranı depolarizasyonu voltaja duyarlı Ca^{+2} kanalını aktive eder ve Ca^{+2} iyonlarının hücre içine girişine (influx) neden olur.
- Bu da sonuç olarak depolanmış insülin granüllerinden insülin salınımını sağlar.
- İnsülinin ekzositozunda hem fosforilasyon hem de ekzositozla-ilişkili ATPaz'lar rol alır.

- Ekzositoz esnasında insülin ve C-peptidle birlikte **amilin** olarak bilinen 37 aminoasitli bir peptid de salgılanır.
- Amilin 89 aminoasitli bir prekürsör molekülün proteolitik işlem görmesiyle ilgilidir.
- Amilinin kesin fizyolojik rolü henüz anlaşılamamıştır.

- Glukoz metabolizması dışında, Beta hücrelerindeki sitozolik Ca^{+2} seviyesini değiştiren mekanizmalar da insülin salınımını etkiler.
- Örnek olarak; ATP'ye duyarlı K^{+} kanalıyla birleşik bir düzenleyici proteine **sülfonilüre** bağlanınca K^{+} un hücre dışına atılması (efflux) inhibe olur ve **insülin salgılanır**.

- Sülfonilüreler Tip2 DM'un tedavisinde kullanılan ilaçlardır.
- **Diazoksit** ise sülfonilürelerin zıttı etkiye sahiptir. ATP'ye bağlı K^+ kanalının kapanmasını engelleyerek veya açık kalma süresini uzatarak **insülin salgılanmasını inhibe eder** ve hiperglisemiye neden olur.

- **Somatostatin** Ca^{+2} un hücre içine girişini inhibe eder ve **insülin salgılanmasını azaltır.**
- **Asetil kolin** sitozolik Ca^{+2} seviyesini artırır ve **insülin salgılanmasını sağlar.** Bunu G_Q -protein, fosfolipaz C-inozitoltrifosfat- Ca^{+2} ve proteinkinaz C aktivasyonu yoluyla yapar.

- **Norepinefrin ve epinefrin insülin salgılanmasını azaltır.** Bunun için alfa adrenerjik reseptör bölgesine bağlanarak inhibitör G-proteinini (G_i) aktive eder, bu da adenilatsiklazı inhibe eder.
- Bu durumda cAMP üretimi inhibe olur ve proteinkinaz A aktivitesi azalır.
- Azalmış proteinkinaz A seviyeleri insülin sekresyonu için gerekli olan ekzositoz ile ilişkili fosforilasyonu belirler.

- Stres esnasında epinefrin salınması anabolikten ziyade katabolik ihtiyacın sinyalini verir.
- **Eksersiz veya travma** esnasındaki **insülin sekresyonununun azalması** da epinefrin (katekolamin) salınmasıyla birlikte dir.

- **Glukagon benzeri peptid (GLP)** olarak bilinen bir gastrointestinal hormon G-proteini aktivasyonu üzerinden **insülin sekresyonunu sağlar**. Bunu adenilatsiklaz-cAMP-proteinkinazA sistemi üzerinden yapar.
- Pankreatik **glukagon** insülin sekresyonunu **stimüle ederken somatostatin deprese eder**.

- Beta hücrelerine gelen değişik düzenleyici komutlar optimal miktarlarda insülin salgısını devam ettirmek ve glukoz homeostazisini sağlamak üzere entegre edilirler.
- Üç pankreatik hormonun (insülin, glukagon ve somatostatin) koordinasyonlu aktivitesi yakıt (glukoz) homeostazisi için vazgeçilmezdir.

- İnsülin etkisi glukagon ve diğer karşı düzenleyici hormonlar (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu) tarafından azaltılır/baskılanır.
- Bütün bu hormonlar dokularda (beyin gibi yakıt olarak sadece glukoz kullanabilen) glukozun yeterli seviyede kalmasını sağlarlar ve hipoglisemiye önlerler.

- Bazı aminoasitler de insülin salgılatıcılar olarak fonksiyon görürler. Buna bir örnek olarak lözin'i verebiliriz. **Lözin** glutamat dehidrogenazın allosterik aktivasyonu yoluyla **insülin salınımını stimüle eder**.
- Mitokondrial bir enzim olan glutamat dehidrogenaz glutamati alfa keto glutarat'a çevirir.

- Glutamat dehidrogenaz ADP ile pozitif modüle edilirken, GTP ile negatif modüle edilir.
- **Alfa keto glutarat** ATP sentezlemek üzere oksitlenir böylece ATP'ye duyarlı K^+ kanalını bloke eder ve **insülin salınımına neden olur.**
- Glukokinaz-glukoz algılama mekanizması beta hücrelerinden glukoz kontrollü insülin salgılanmasının primer düzenleyicisidir. Dolayısıyla insan glukokinazını etkileyen mutasyonlar mekanizmayı etkiler.

- Glukokinazın hem fonksiyonunu olumlu etkileyen hem de olumsuz etkileyen mutantları bilinmektedir.
- Aktive edici glukokinaz mutasyonu (glukoza afinitenin arttığı) açlık hipoglisemisine neden olan hiperinsülinizme neden olur.
- Glukokinaz aktivitesini yetersizleştiren diğer mutasyonlar da bulunmuştur.

- Hiperglisemi ve DM ile sonuçlanan bu defektler MODY (maturity-onset diabetes of the young) olarak bilinir.
- MODY, hepatosit nükleer faktörleri olan 1α , 4α , 1β , insülin promoter faktör 1'i kodlayan genlerdeki mutasyonlardan da kaynaklanabilir.

- Hiperinsülinemik hipoglisemi K^+ kanalının SUR/Kir6.2 komponentlerindeki mutasyonlardan da kaynaklanabilir.
- Anormallikler glutamat dehidrogenaz fonksiyonundaki defektlerden de kaynaklanabilir.

İNSÜLİN

BİYOLOJİK ETKİLERİ

- İnsülin hemen hemen her dokuyu etkiler.
- İnsülin anabolik bir sinyaldir ve glikojen ve triaçil gliseroller şeklinde yakıtın depolanmasını tetikler. Bu arada bu iki yakıt kaynağının yıkılmasını da inhibe eder.
- Birkaç genin ekspresyonu insülin tarafından (pozitif veya negatif yönde) düzenlenir.

- Yakıt depolanmasında görev alan enzimlerin (hepatik glukokinaz) ekspresyonunda rol alan genler indüklenir, katabolik enzimleri (hepatik fosfoenol piruvat karboksikinaz) kodlayanlar ise inhibe edilir.
- **İnsülinin** kan glukozu üzerindeki **temel etkisi** glukoz taşıyıcı 4'ü (**GLUT4**) kullanarak ve translokasyonunu sağlayarak, **glukozun kas ve yağ dokusuna alınmasını sağlamaktır.**

- İnsülinin etki mekanizması komplekstir ve üç bölüme ayrılır.
 1. İnsülinin hücre membranındaki reseptörüne bağlanması
 2. Post reseptör olayları
 3. Biyolojik cevaplar

İNSÜLİN RESEPTÖRÜ

- İnsülin reseptörü tek bir polipeptid zincirinden elde edilir.
- Geni 19. kromozomun kısa kolunda lokalizedir.
- Proreseptörde glukozilasyon ve proteolizisin yer aldığı yaygın posttranslasyonel işlemler yapılır.
- Proteolitik kırılma sonucunda heterotetramerik bir kompleks şeklinde bir araya gelmiş alfa (MA 135000) ve beta (MA 95000) alt üniteleri (2α , 2β) oluşur.

- Alt üniteler hem disülfid bağlarıyla hem de nonkovalen interaksiyonlarla bir arada dururlar.
- Heterotetramerik reseptörün alfa alt üniteleri ekstrasellüler boşlukta, beta alt üniteleri ise transmembranöz olarak yerleşmişlerdir.
- İnsülin bağlayan bölge alfa alt ünitelerinde bulunur. Fakat insülinin her iki alfa alt ünitesine bağlanıp bağlanmadığı bilinmemektedir.

- Beta alt ünitesinin intrasellüler parçası tirozin kinaz aktivitesine sahiptir.
- Alfa alt ünitesine insülinin bağlanmasıyla başlayan tirozinkinaz aktivitesi beta alt ünitelerindeki en az 6 tirozin bakiyesinin otofosforilasyonu ile sonuçlanır.
- Diğer protein substratları da, aktive beta alt ünitesi tirozin kinazı tarafından katalizlenen bir seri fosforilasyonun hedefidirler.

- Fosforile edilen anahtar proteinlerden biri insülin reseptör substrat-1'dir. (IRS-1)
- Fosforile edilmiş IRS-1 diğer proteinlerinde yer aldığı bir reaksiyon dizisini başlatır.
- IRS-1 deki fosfotirozin motifleri fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI-3-kinaz) gibi sinyal iletili proteinlerde bulunan SH2 domainleri için bağlanma bölgelerine sahiptirler.

- İnsülin aracılı **IRS-1 fosforilasyonu** aynı zamanda **ras proteinlerinin aktivasyonuna da neden olur.**
- ras proteinleri protoonkojen ürünlerdir. Hücre membran reseptörlerinden gelen sinyal yollarını ve hücre sel proliferasyonun, differansiyasyonun veya apoptozisin düzenlenmesini yürütürler.

- İnsülinin temel etkilerinden bir tanesi glukozun kandan kas ve yağ dokusu hücrelerine taşınmasıdır.
- Bu GLUT4 reseptör moleküllerinin plazma membranında görevlendirilmesi ve lokalize edilmesiyle sağlanır.
- İnsülin yokluğunda GLUT4 intrasellüler veziküllerde kalır.

- GLUT4'ün insülin aracılı olarak hücre membranına yönlendirilmesinde çeşitli proteinler görev alır.
- GLUT4 transportunun herhangi bir basamağındaki yetersizlik insüline direnç ve DM'ye neden olabilir.
- İnsülinin hedef hücrelerdeki biyolojik etkileri, reseptör fonksiyonunda yer alan 5 basamaktan herhangi birinde defekt olması durumunda önemini kaybeder.

■ Mutasyonlar şunlara neden olabilir:

1. Yetersiz reseptör biyosentezi
2. Reseptörlerin hücre yüzeyine yetersiz taşınması
3. İnsülin bağlanmasına olan afinite de azalma
4. Yetersiz tirozin kinaz aktivitesi
5. Artmış reseptör parçalanması

- **İnsülin reseptör genindeki mutasyonlarla ortaya çıkan hastalıklara örnek olarak; leprechaunizm ve tip A insüline direnç'i verebiliriz.**
- Leprechaunizm'in ciddi bir formu, insülin reseptör geninin her iki alelinde mutasyonların olmasıyla ortaya çıkar.
- Bu hastalarda insüline direnç, intrauterin büyümede gecikme ve pek çok diğer metabolik anomaliler görülür.

- Tip A insüline direnç'i olan hastalarda, insüline direnç, akantozis nigrikans ve hiperandrojenizm bulunur.
- Yukarıda sayılanlardan son ikisi, insülinin deri ve overler üzerindeki toksik etkilerine bağlanmıştır.
- İnsüline direnç, hiperandrojenizm ve polikistik over hastalığı sendromu ile birlikte de görülür.

- **İnsülin** primer olarak **karaciğer ve böbrekte** (ve gebelikte **plasentada**) **katabolize (inaktive) edilir.**
- Karaciğer, bu organdan ilk geçişte insülinin yaklaşık %50'sini parçalar. Bunda insüline spesifik bir proteaz ve glutatyon-insülin transdehidrojenaz görev alır.
- İkinci enzim, A ve B zincirlerini ayırarak disülfid bağlarını azaltır. Böylece zincirlerin hızla proteolizi sağlanır.

GLUKAGON

- Proglukagon geni, pankreas α -hücrelerinde, intestinal L hücrelerinde ve primer olarak beyin sapı ve daha az olarak hipotalamusta olmak üzere beynin özelleşmiş bölgelerinde eksprese edilir.
- Memelilerde, tek bir prekürsör (proglukagon) farklı şekillerde işleme tabi tutularak, proglukagondan-elde edilen peptidler sentezlenir.

- Bunlardan glukagon pankreas α -hücrelerinde; glisentin, oksintomodülin, GLP-1 ve GLP-2 ise GIS enteroendokrin L hücrelerinde sentezlenir.
- Glukagon 29 aa'lı tek zincirli bir polipeptiddir.
- Glukagon sekresyonu glukoz tarafından inhibe edilirken, arginin ve alanin tarafından stimüle edilir.

- Glukozun barsaklardan absorpsiyon yoluyla alınabildiği durumlarda, plazma glukagon seviyesindeki düşüş, karaciğerden glukoz çıkışında azalmaya neden olur.
- Glukagon sekresyonu, insülin salgılanmasının etkilerini karşılar.
- Glukagonun dengeleyici etkisinin olmaması durumunda hipoglisemi ortaya çıkabilir.

- Glukagon sekresyonu gastrin ve kolesistokinin tarafından da stimüle edilir.
- Stres ve katekolaminler glukagon sekresyonunu provoke ederler; böylece artan enerji ihtiyacını karşılamak üzere karaciğerden glukoz ve adipositlerden yağ asitlerinin çıkışı artar.

- Glukagon için primer hedefler, karaciğer ve yağ dokusudur.
- Glukagon karaciğerde glikojenoliz, glukoneogenez ve ketogenezi stimüle ederken, glikojen sentezini inhibe eder.
- Glukagon adipositlerde lipolizisi stimüle eder, böylece yakıt olarak glukoz kullanma zorunluluğu olmayan dokulara yağ asidi temin eder.

- Hem karaciğerde hem de adipoz dokuda; glukagon adenilat siklazı aktive eder, cAMP seviyesini artırır, cAMP-bağımlı protein kinazı aktive eder ve değişik metabolik yolları kontrol eden enzimlerin fosforilasyonunu artırır.
- Glukagonun sinyal iletimindeki ilk basamak hücre zarındaki reseptöre bağlanmak ve G-protein kompleksini aktive etmektir.

- İnsülin ve glukagonun temel fonksiyonu yakıt homeostazisini sürdürmektir.
- Glukagon insülinin etkilerine ters etkiye sahip olduğu için, $[\text{insülin}]/[\text{glukagon}]$ oranı, uygun enzimlerin indüklenmesi veya baskılanmasına göre yakıtların metabolik akıbetlerini belirler.