

STEROİD HORMONLARIN SENTEZİ VE METABOLİK ETKİLERİ

- Kolesterol bütün steroid hormonların öncü bileşimidir (prekürsor).
- Steroid hormonları 5 başlık altında inceleyebiliriz: Glukokortikoidler, mineralokortikoidler, androjenler, östrojenler ve progestinler.
(Glukokortikoidler ve mineralokortikoidlere birlikte **kortikosteroidler** adı verilir).

- Bu hormonlar adrenal korteks, overler, testisler ve korpus luteumda sentezlenirler.
- Steroid hormonlar sentezlendikleri yerlerden kan yoluyla hedef organlarına taşınırlar ve burada hücre membranını geçtikten sonra sitoplazmada veya nukleusta bulunan spesifik reseptörlerine bağlanırlar.
- Bundan sonra bağlı reseptörler, gen transkripsiyonunu düzenlemek üzere DNA'ya bağlanırlar.

- Hidrofobik özellikte olmalarından dolayı steroid hormonların taşınırken bir serum proteiniyle kompleks yapmaları gerekir.
- Serum **albumini non-spesifik bir taşıyıcı** olarak görev yapar ve aldosteronu taşır.

- Spesifik steroid taşıyıcı plazma proteinleri steroid hormonları albumine göre daha sıkı bağlar.
- Örneğin, **kortikosteroid bağlayıcı protein (transkortin)** kortizol'ün taşınmasından, **seks hormonu bağlayıcı protein** seks steroidlerinin taşınmasından sorumludur.

- Steroid hormonların biyosentezindeki belli basamakların eksikliği bir takım genetik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur.
- Steroid hormon sentezinde kullanılan kolesterol; dokularda asetil CoA'dan sentezlenebilir, hücre içi kolesterol ester havuzundan sağlanabilir veya kandan hücre içine alınan lipoproteinlerden (örn. LDL reseptörü aracılığıyla) sağlanabilir.

- Genelde, kortikosteroidler ve progesterinler 21, androjenler 19 ve östrojenler 18 karbonludurlar.
- Bir organın hücrelerinde bulunan özel enzim takımı o organın hangi hormonları sentezleyebileceğini belirler.

- Mineralokortikoidler adrenal korteksin dış tabakası olan zona glomeruloza'da sentezlenirler, salgılanmaları **anjiyotensin II ve III**, kan **potasyum seviyesinde artış** ve **hiponatremi** tarafından stimüle edilir.

- Glukokortikoidlerin sentezi ve sekresyonu adrenal korteksin orta tabakası olan *zona fasikülata*'da gerçekleşir ve ACTH tarafından stimüle edilir.

- Adrenal androjenler olan DHEA ve DHEA-S adrenal korteksin iç tabakası olan *zona retikülaris*'te sentezlenir.
- Testosteron, testislerde Leydig hücrelerinde, daha az olarak da overlerde sentezlenir ve LH'ya cevap olarak salgılanır.

- Östrojenler over foliküllerinde ve korpus luteumda sentezlenir ve sekresyonları **FSH** tarafından stimüle edilir.
- Progesterinler korpus luteumda sentezlenir ve salgılanmaları **LH** tarafından stimüle edilir.
- Adrenal kortekste kortikosteroidlerin ve adrenal korteks ve gonadlarda seks steroidlerinin biyosentezi için 4 CYP (sitokrom P450) enzimi gerekir.

- Steroid hormonların biyosentezinde kolesterolün hidrokarbon zinciri kısaltılır ve steroid çekirdek hidroksillenir.
- Hız kısıtlayıcı olan başlangıç reaksiyonuyla kolesterol, 21 karbonlu olan **pregnenolon**'a çevrilir.

- Bu reaksiyon, ***kolesterol yan zinciri kırıcı enzim kompleksi*** (desmolaz) tarafından katalizlenir.
- Bu enzim iç mitokondri membranında bulunan bir **CYP mikst fonksiyonlu oksidazdır.**
- Reaksiyon için NADPH ve moleküler oksijen gerekir.

- Önemli bir kontrol noktası kolesterolün mitokondriye hareketlenmesidir.
- Bu işlem **StAR (steroidojenik akut regülatör protein)** tarafından yürütülür.
- **Pregnenolon** bütün steroid hormonların türediği bileşiktir.

- Bir sonraki basamak olan pregnenolon'un bir progestin olan progesterona çevrilmesi CYP ailesinin bir üyesi olmayan '**3- β -hidroksi steroid dehidrogenaz**' enzimi tarafından katalizlenir.

- Oluşan progesteron daha sonra ER ve mitokondride oluşan hidroksilasyon reaksiyonları ile diğer steroid hormonlara çevrilir.
- Bu reaksiyonlarda kullanılan enzimler CYP ailesinin üyeleridir.

- Bu yolda kullanılan herhangi bir enzimin aktivitesinde veya miktarında bir kusur olursa, etkilenen basamaktan sonraki hormonların sentezinde eksikliğe ve o basamaktan önceki hormon veya metabolitlerin miktarında artışa neden olabilir.

- Bu yolda yer alan sentez basamaklarındaki her ürün potent biyolojik aktiviteye sahip olduğu için, eğer enzim eksiklik/yetersizlikleri varsa ciddi metabolik dengesizlikler oluşur.
- Bu nedenle ortaya çıkan hastalıklara topluca 'konjenital adrenal hiperplaziler' adı verilir.

Steroidler

- Aldosteron ve kortizolün yanı sıra diğer bazı steroidlerin de benzer etkileri vardır.
- Örneğin; glukokortikoid aktivitesine sahip olan kortikosteronun mineralokortikoid aktivitesi düşüktür.
- DOC (11 deoksikortikosteron)'un glukokortikoid aktivitesi yoktur.

Steroidlerin Biyosentezi

- Başlangıç maddesi kolesteroldür.
- Biyosentezde görevli enzimler mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunurlar.

Biyosentez

- Adrenal bez ACTH ile uyarıldığında kolesterol esteraz enzimleri açığa çıkar ve kolesterol serbest hale geçip steroid hormon biyosentezine girer.
- Sitoplazmik kolesterol; taşıyıcı protein kullanılarak, pregnenolon oluşturmak üzere mitokondrideki sitokrom P450 sistemine taşınır.

Steroid Hormonların Taşınması

- Steroid hormonlar adrenal veya gonadlar gibi sentez edildikleri organlarda depolanmadan plazmaya salıverilmektedirler.
- Plazmada taşıyıcı proteinlerle taşınırlar.
- Kortizol, başlıca transkortin(kortikosteroid bağlayıcı protein=KBP) ile taşınır.

Taşıınma

- Kortizol, KBP dışında %15-20 kadarı albumine bağlanır.
- Aldosteronun da %50 kadarı albümine, %10'u KBP'ye bağlanır %40 kadarı serbesttir.
- Östrojen ve androjenler de SHBG(Seks steroid hormon bağlayıcı globülin) ve KBP ile taşıınmaktadırlar.

Kortikosteroidlerin Biyolojik Etkileri

- Etkilerini spesifik reseptörlere bağlanarak gösterirler.
- Glukokortikoid reseptörleri bir çok dokuda (KC, kas, böbrek, AC, kemik, deri, adipoz doku, lenfoid doku, beyin ve diğ.) bulunmaktadır.
- Mineralokortikoid reseptörler böbrek, kolon, tükrük bezi kanalları ve ter bezlerinde bulunmaktadır.

Glukokortikoid(GK)'lerin etki mekanizması

- Tip II kortikosteroid reseptörüne bağlanır.
- Oluşan hormon-reseptör kompleksi, kromatindeki 'glukokortikoide-cevap-elemanları'nı aktive eder. Böylece GK'lerin genomik etkileri ortaya çıkar.
- GK'lerin bütün etkileri bu mekanizma ile açıklanamaz.

- Örneğin, antimitojenik etkilerini gösterirken herhangi bir genomik etki göstermezler.
- Ayrıca, bazı etkilerinin ortaya çıkması için glukokortikoid reseptörüne (GR) bağlanmaları da gerekmez.
- Yani, glukokortikoidlerin çok hızlı ortaya çıkan etkilerinde GR'nin ya da gen ekspresyonunda bir değişikliğin yeri yoktur.

Bu etkilere örnek olarak;

- ACTH salınımının hızla baskılanması
- Enflamatuar hücre tiplerinde ekzositozun inhibe edilmesi
- Büyüme Hormonu salınımının kuvvetli inhibisyonu verilebilir.

- GR ya da gen ekspresyonunun rolünün olmadığı bu etkilerin, hücre dışı GC-KBP kompleksinin hücre membran reseptörlerine direkt bağlanmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Glukokortikoidlerin etkileri

- Kan glukozunu arttırır.
- İnsülin salınımını baskılar.
- Kas, bağ dokusu, kemik ve deride protein katabolizmasını arttırır.
- Glukoneogenezi hızlandırır.
- Neden oldukları hiperaminoasidemi glukagon salınımını uyarır=glukoneenez

Glukokortikoidlerin etkileri

Kortizol, karaciğerde protein sentezini artırırken periferik dokularda protein yıkımını indükler.

Birçok dokuda nükleik asit sentezini inhibe eder.

Fizyolojik düzeylerde anabolizandır, fakat düzeyleri arttıkça katabolizma artar.

Glukokortikoidlerin etkileri

- Hormona duyarlı lipaz aktivasyonu ile yağ asitlerinin mobilizasyonunu sağlar.
- Hiperlipidemi oluşur.
- Vücudun belli bölgelerinde lipogeneze yol açar.
- Antiinflamatuar, immünosüpresif etkileri vardır.

Glukokortikoidlerin etkileri

- Kortizol, ADH salınımını uyarır ve GFR'yi artırır.
- PEP karboksikinaz ve Fruktoz 1,6 difosfataz'ın sentezini uyarırlar.

Mineralokortikoidlerin Etkisi

- İnsanlarda en aktif ve en etkin mineralokortikoid **Aldosterondur.**
- Etkisini tip 1 reseptörleri aracılığıyla gösterir. (Kortizol ise tip2)
- Na, K ve suyun membranlardan geri emiliminde etkili bir hormondur.
- Distal (kıvrımlı) tübüllerde Na tutulumunu ve K salgılanmasını sağlar.

Aldosteron'un etki mekanizması:

- Aldosteron sitoplazmada bulunan Tip I kortikosteroid reseptörüne bağlanır, buradan nukleusa taşınır ve kromatindeki bir akseptör bölgeye bağlanır.

- Bu, gen aktivasyonu ve spesifik bir proteinin sentezi ile sonuçlanır.
- Aldosteron, 'aldosteronca-indüklenen protein' sentezini uyarır. Bu protein, Na^+ , K^+ -ATPaz'ın yapısında bulunur.

Aldosteron'un fizyolojik etkileri:

- Aldosteronun etkisi ile Na iyonları aktif olarak distal tübül hücrelerinden kana taşınır, buna aksi yönde pasif K iyonu geçişi eşlik eder.
- Buna bağlı olarak, tübül hücreesindeki Na iyonu konsantrasyonu azalırken, K iyonu konsantrasyonu artar.

Aldosteron'un fizyolojik etkileri:

- Na iyonundaki azalma, filtrattan hücre içine Na difüzyonuna neden olur.
- K iyonundaki artış ise, tübül hücresinden filtrata K iyonunun difüze olmasını sağlar.
- Aldosteron ayrıca, tükrük bezinde tükrükten ve ince barsaklarda lümen sıvısından Na geri emilimini uyarır (küçük bir öneme sahip).

Gonadal Steroid Hormonlar

- Bu grupta DHEA, DHEAS, testosteron, östrojen, progesteron yer almaktadır.
- Güçlü anabolik etkileri vardır.
- Deri, kemik, kaslar başta olmak üzere dokuların gelişimini sağlarlar.

Androjenler

- Böbreklerde çeşitli enzimlerin biyosentezini uyararak böbreklerin büyümesine neden olurlar. (Erkeklerde böbrekler daha büyük)
- Böbreklerde Na, K, Ca, P iyonlarının retansiyonuna neden olmaktadır.
- Eritropoetin salınmasını uyarırlar. Hemoglobin sentezi artar.

Östrojenler

- Androjenler gibi sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimini sağlarlar.
- Kemik ve kıkırdak üzerinde anabolizan etki gösterirler.
- Pıhtılaşma faktörlerinden Faktör 2,7,9,10 düzeylerini arttıırırlar.
- LDL reseptör sayısını arttırıp LDL kolesterolün dolaşımdan temizlenmesini sağlarlar.

Progesteron

- **Endometrium:** Glanduler epitelde glikojen depolanmasını artırır. Bezlerin salgı fonksiyonunu stimüle eder. Sıvı birikmesini stimüle eder.
- **Myometrium:** İstirahat membran potansiyelini artırır ve kontraktiletiyi azaltır.

- **Meme bezi:** Prolaktin varlığında, lobuloalveoler gelişmeyi artırır. Menstrüel siklusun luteal fazında ve hamilelikte alveoler büyümeyi stimüle eder.
- **MSS:** Menstrüel siklus ve hamilelikte termogenezise neden olur. Ovulasyondan menstrüasyona kadar vücut bazal ısısında artışa neden olur. (Hamilelikte doğuma kadar)

- **İmmünosupresyon ve antiinflamatuvar etkiler:** T-lenfosit proliferasyonunu ve interlökin-8 sentezini baskılar. Prostoglandin dehidrogenaz aktivitesini artırır. Bunların hepsi maternal rejeksiyonun önlenmesine katkı sağlar.