

TEMEL ENDOKRİNOLOJİ

HİSTOLOJİ - FİZYOLOJİ - BİYOKİMYA - PATOLOJİ ve FARMAKOLOJİ

FİZYOLOJİ KORELASYONU

HORMONLAR VE GENEL ÖZELLİKLERİ

- **Hormon**, doğrudan kan dolaşımına verilen ve kendine özel organlarda etkisini gösteren kimyasal maddelerdir. Hormonlar besin olarak kullanılmazlar, enerji üretmezler ve yapıtaş olmaları. Sadece düzenleyici görevleri vardır.

HORMONLAR GENEL OLARAK 3 ANA GRUBA AYRILIR

- **Protein ve polipeptid yapılı hormonlar** (hipofiz bezi, pankreas, paratiroid bezi hormonları ve daha birçok hormon)
- **Steroidler** (adrenal korteks, over, testis ve plasentadan salgılanan hormonlar)
- **Amin yapısındaki hormonlar** (tiroid bezi ve adrenal medulla hormonları)

Polipeptid Yapılı Hormonlar

- **TRH, CRH, GHRH, GnRH, ACTH, GH, PRL, ADH, Oksitosin, Gastrin, Sekretin, Kalsitonin, Parathormon, Somatostatin, İnsülin, Glukagon, IGF'ler, Anjiyotensin** gibi hormonlar polipeptid yapılı hormonlardır.
- Polipeptid yapıdaki hormonlar genellikle suda çözünürler ve plazmada proteinlere bağlanmadan dolaşırlar.
- Granüler endoplazmik retikulumda **preprohormon** olarak sentezlenirler ve yine endoplazmik retikulumda **prohormon** denilen daha küçük parçacıklara bölünürler.
- **Golgi kompleksinde modifiye edilirler** ve salgı granülleri içinde depolanırlar.
- Kana **ekzositozla** salınırlar.
- **Hormon** salınımı için uyarı geldiğinde, veziküller hücre membranıyla birleşerek içeriğini boşaltır. Genelde kısa aktivite süresine (dakikalar) sahiptirler. Salındıktan sonra modifiye edilmezler.
- Hedef dokuda **hücre zarının dışındaki reseptörlerle** etkileşirler ve **ikincil haberci** kullanırlar.
- Enzim sentezini etkilemeden, **enzim aktivitesini etkileyerek** çalışırlar.
- Hormon reseptör kompleksleri hücreye alınır ve parçalanarak inaktive edilir.
- İnaktivasyondan sonra bir daha kullanılamazlar.
- Plazmada kalan hormonlar **böbrek** (%10-20) ve **karaciğerde** (% 80-90) **yıkılırlar**.

Amin Yapılı Hormonlar

- **Katekolaminler, tiroid hormonları ve melatonin** amino asit türevi hormonlardır.
- Katekolaminler ve tiroid hormonları **tirozinden** sentezlenirken, melatonin ise **triptofandan** sentezlenir.

Katekolaminler:

- **Suda çözünürler.**
- Sinir hücrelerinde ve adrenal medullada sentezlenirler.

- Veziküllerde **depolanırlar** (**Kromogranin, ATP ve Nöropeptid Y** ile birlikte).
- Uyarıyla veziküller membranla birleşerek içerik kana verilir.
- Doluşımda **saniiyeler içinde inaktive** edilirler.
- **Reseptörleri hücre yüzeyindedir** ve **ikincil haberci** kullanırlar.
- Doluşıma çıkan katekolaminler modifiye edilmezler.

Tiroid hormonları:

- Lipitte çözünürler.
- Tiroidin foliküler hücrelerinde sentezlenirler
- Folikül lümeninde tiroglobülin ile inaktif formda depolanırlar.
- **Vücuttaki en büyük hormon deposu tiroid bezidir.**
- **Reseptörü çekirdektedir** ve mRNA yapımını uyarır.

Melatonin:

- Epifiz bezinde triptofandan üretilir.

Steroid Hormonlar

- D vitamini, böbrek üstü bezi korteks hormonları (mineralokortikoid ve glukokortikoidler), östrojen, androjen ve progesteron bu yapıdadır.
- Lipitte çözünürler. **Kolesterolden** sentezlenirler.
- Kolesterolün pregnenolona çevrilmesi **hız kısıtlayan basamaktır.**
- **Depolanmazlar**, yapıldıktan hemen sonra **diffüzyonla kan dolaşımına** geçerler.
- Doluşımda modifiye edilebilirler ve büyük oranda plazma proteinlerine bağlanırlar
- Hücre içi etki mekanizmalarını kullanırlar.

Yağda ve Suda Çözünen Hormonlar

	Yağda Çözünen Hormonlar	Suda Çözünen Hormonlar
Reseptörler	hücre içinde, genellikle nükleusda	Hücre zarı dış kısmı
Hücre içi etkisi	Yeni protein sentezi uyarır.	<ul style="list-style-type: none"> • İkincil haberci üretir. • Membrana bağlı tirozin kinazı uyarır • Sekonder mesajcılar hücre içi proteinlerin fonksiyonlarını modifiye eder.
Depo	<ul style="list-style-type: none"> • Gerekli olunca sentezlenir. • İstisna: tiroid hormonu 	• Vezikülde depolanır
Plazmada taşınma	Plazma proteinleri ile taşınır.	Plazmada çözünür
Yarı-ömür	Uzun (saatler, günler)	Kısa (dakikalar)

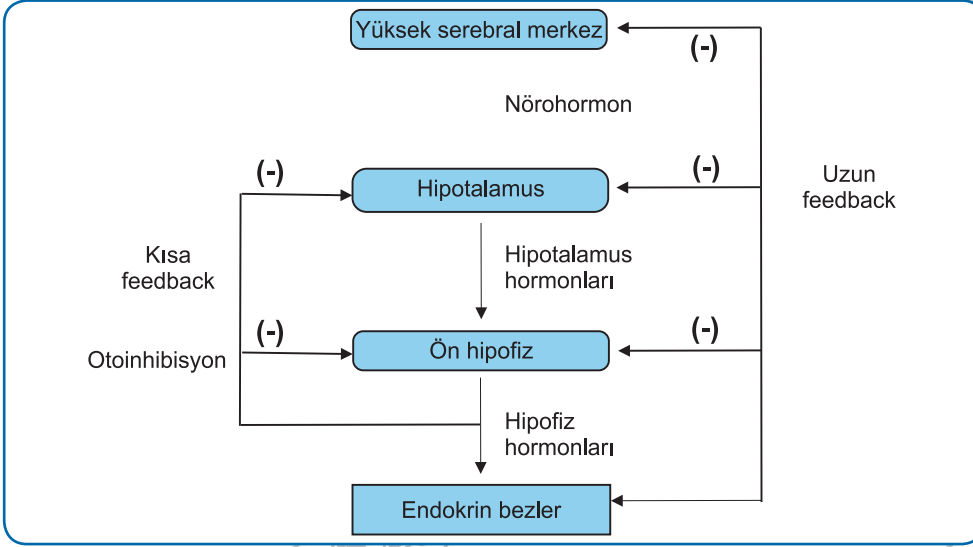
HORMON SEKRESYONUNUN DÜZENLENMESİ

Negatif feedback

- Hormon salgısının düzenlenmesinde en sık kullanılan yöntemdir.
- **Salgılanan hormon**, direkt ya da indirekt yolla **yeni hormon salgılanmasını inhibe eder.**
- Örneğin insülin, artmış kan glukozuna cevap olarak pankreas beta hücrelerinden salgılanır. İnsülin, glukozun hücreler tarafından kullanılmasında artışa neden olur. Sonuçta kan glukoz konsantrasyonu azalır. Kan glukoz konsantrasyonundaki düşme, pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltır.

✓ **Negatif feedback'te üç aşama vardır:**

- **Uzun Feedback:** Hedef organdan salınan hormonların hipotalamusu etkilemesidir.
- **Kısa Feedback:** Hipofizden salınan hormonların hipotalamusu etkilemesidir.
- **Çok Kısa Feedback:** Aynı organdan çıkan hormonun kendi salınımını etkilemesidir.



Hormon sentezinde feedback mekanizma

Pozitif feedback

- Hormon miktarının giderek artmasına neden olur.
- Salgılanan hormon, direkt ya da indirekt yolla daha fazla hormon salgılanmasına neden olur.
- ✓ Örneğin, **LH overlere etki ederek östrojen salgılatır**. Östrojen ovulasyondan hemen önce pozitif feedback etkiyle LH pikine neden olur. LH, overlerden daha fazla östrojen sekresyonuna neden olur.

Nöral kontrol

- Otonom sinir sistemi endokrin organlara etkir. Örneğin; sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, adrenal medulladan katekolamin salınımını uyarır.

Sirkadiyen ritim

- Bazı hormonlar günün belli saatlerinde daha fazla salınırlar.
- ✓ Örneğin kortizol, sabah çok fazla salınırken, akşam bu salgı oldukça azalır. Bu sebeple vücut sıcaklığı sabah saatlerinde düşme eğilimindedir.
- GH ve FSH gibi bazı hormonlar uzun yılları kapsayan bir sirkadiyen ritim gösterebilir.
- Sirkadiyen (diüurnal) ritmin ayarlanması esas olarak hipotalamusun **suprakiazmatik çekirdeğinden** yapılır.

BİYOKİMYA KORELASYONU

HORMONLARIN ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI

I. Reseptörü Hücre İçinde Olan Hormonlar:

- Androjenler
- Kalsitriol 1,25 [OH]-D3
- Östrojenler
- Glukokortikoidler
- Mineralokortikoidler
- Projestinler
- Retinoik asit
- Tiroit hormonları(T₃ ve T₄)

II. Hücre yüzey reseptörlerine bağlanan hormonlar:

A. İkincil Habercisi cAMP (Gs) Olanlar:

- β-Adrenerjik katekolaminler
- Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
- Antidiüretik hormon (ADH)
- Follikül uyarıcı hormon (FSH)
- Glukagon
- Kalsitonin
- İnsan koriyonik gonadotropin (hCG)
- Kortikotropin salıcı hormon (CRH)
- Lipotropin (LPH)
- Lüteinleştirici hormon (LH)
- Melanosit uyarıcı hormon (MSH)
- Paratiroid hormonu (PTH)
- Tiroit uyarıcı hormon (TSH)

NOT: TSH ve glukagonun sekonder mesajcısı olarak fizyoloji textbooklarında hem Gs hem Gq olarak bahsedilmektedir.

Adenilat Siklaz İnhibisyonu Yapanlar (Gi):

- α2-Adrenerjik reseptörler
- Anjiotensin-2
- Asetilkolin
- Somatostatin
- Opioidler

B. İkinci Habercisi cGMP Olanlar:

- Atriyal natriüretik faktör (ANP)
- Nitrik oksit (NO)
- Beyin natriüretik peptid (BNP)

C. İkinci Habercisi Kalsiyum veya İnositol-P3 Olanlar (Gq) (veya her ikisi):

- α-1-Adrenerjik katekolaminler
- Anjiotensin-2
- Antidiüretik hormon (ADH, vazopressin)
- Asetilkolin (müskaridik)
- Gastrin
- Gonadotropin salıcı hormon (GnRH)
- Kolesistokinin
- Oksitosin

- P maddesi
- Tirotropin salıcı hormon (TRH)
- Trombositten türeyen büyüme faktörü (PDGF)

D. İkinci Habercisi Bir Kinaz Veya Fosfataz Şekalesi Olanlar:

- **İnsülin**
- **İnsüline benzer büyüme faktörü-1** (IGF-1)
- **Epidermal büyüme faktörü** (EGF)
- Büyüme hormonu (GH)
- Eritropoetin
- Prolaktin (PRL)
- Leptin
- Adiponektin
- Fibroblast büyüme faktörü (FGF)
- Koriyonik somatomammotropin (CS)
- Sinir büyüme faktörü (NGF)
- Trombositten türeyen büyüme faktörü PDGF)

* **İnsülin, EGF ve IGF-1** hücre yüzeyindeki reseptörlerinde **intrensek tirozin kinaz** aktivitesi bulunur.

- Bu hormonların reseptörlerine bağlanması ile beta subünitlerindeki **tirozin artıkları** kendi kendine **fosforile** olur (otofosforilasyon).
- Daha sonra fosforillenen reseptör, bir kinaz gibi davranarak, insülin reseptör substratları (**IRS I-IV**) olarak bilinen bir grup **hücre içi proteini fosforiller**.
- Fosforillenen IRS'ler daha sonra diğer sinyal transdüksiyon proteinlerini aktive ederek **insülinin hücre içi etkilerine** yol açan bir seri olaylar başlatır.
- **Büyüme hormonu, prolaktin, eritropoetin ve sitokinler** hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanınca **sitozolik tirozin kinaz (Tyk-2, Jak1 veya Jak2)** aktive olur. Bu kinazlar sitoplazmik proteinleri fosforiller.

G PROTEİNLER

- Membranlar yağlı bir ortam olduğundan **suda çözünen hormonlar** membranı geçemezler.
- Bu tip hormonlar hücre içinde etki gösterebilmek için **ikincil habercilere** ihtiyaç duyar.
- Bu sistemlerde hormon veya nörotransmitter **hücre yüzeyinde** bulunan **reseptöre bağlandıktan** sonra, hücre içi etkilerin oluşması için **ikincil habercileri** kullanılır.
- En yaygın bilinen ikincil mesajcı sistemler, **adenilat siklaz** ve **kalsiyum-inozitol trifosfat sistemidir**.

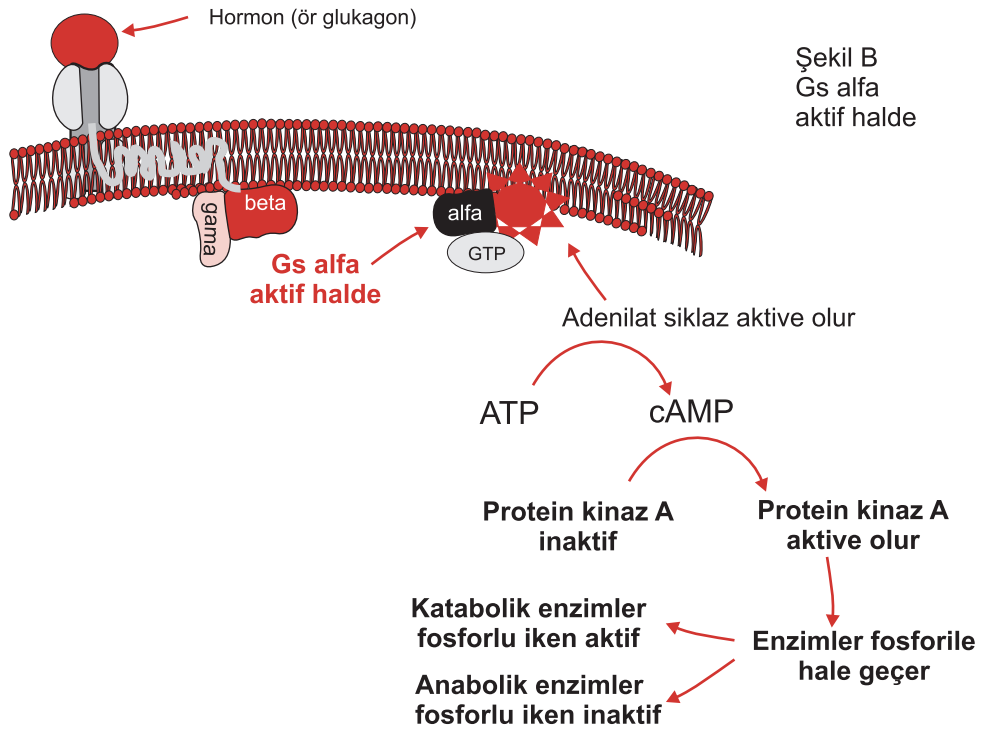
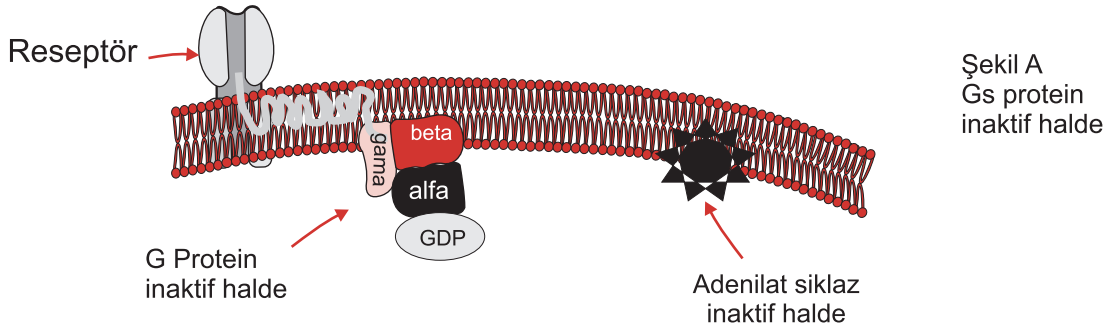
ADENİLAT SIKLAZ SİSTEMİ

- **Adenilat siklaz** ATP'yi **cAMP**'ye (3'-5' AMP) **çeviren** membrana bağlı **bir enzimdir**.
- Kimyasal sinyaller sıklıkla hormonlar ve nörotransmitterlerdir ve her biri tek tip membran reseptörüne bağlanır.

Bu sistemde kullanılan reseptörler tipiktir ve üç temel bölgeden oluşur:

1. Ekstrasellüler ligand bağlayıcı bölge
 2. Transmembraner heliks
 3. G proteinleri ile etkileşime giren intrasellüler bölgeden oluşmuştur.
- Uyarılmış olan reseptörün ikinci mesajcı üzerine olan etkisi direkt değildir. Daha çok hücre membranındaki özelleşmiş proteinler aracılığı ile etki eder.
 - **G proteini** (GDP veya GTP gibi guanozin nükleotidlerini bağladıkları için) olarak adlandırılan proteinler **reseptörler** ile **adenilat siklaz arasında** bir **bağ** oluşturur.
 - **G proteini**, hücre membranının iç kısmına yerleşmiş olan ve **α , β , γ** olmak üzere **üç subüniti** olan heterotrimerik yapıda bir proteindir.

- G proteinin **inaktif** şeklinde (dinlenim halinde) **α -subüniti GDP'li** halde bulunur.
- G proteinini aktiflendiğinde **α -subüniti** yapısında bulunan GDP'yi bırakır ve sitozolden **GTP olarak aktiflenir**.
- **Aktiflenen α -subüniti** β ve γ subünitlerini reseptöre bağlı olarak bırakır ve zar boyunca hareket ederek membrana bağlı bir enzim olan **adenilat siklazı aktifler**.
- G proteinini **α -subüniti** aynı zamanda **GTPaz aktivitesi** de taşır ve **hormonal uyarı kesilince** kendi üzerinde bulunan **GTP'yi GTPaz ile** parçalayarak **GDP haline çevirir** ve eski **dinlenim haline** döner.



Gs Proteinin aktivasyonu

Birçok hormon veya nörotransmitterin adenilat siklazı inhibe veya aktive etme yeteneği G proteinin tipine bağlıdır (Tablo 8-2).

Gs → Adenilat siklazı aktive eder.

Gi → Adenilat siklazı inhibe eder.

Gq → Fosfolipaz C'yi aktifler.