Memeli Metabolizmasının Entegrasyonu ve Hormonal Regülasyonu

- Daha önce tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde metabolik yolların ortak olduğunu vurgulayarak tek hücre düzeyindeki metabolizmayı inceledik.

- Hücreler içindeki metabolik yolların, substrat sağlanabilirliği, allosterik mekanizmalar, enzimlerin fosforilenmesi veya diğer kovalent modifikasyonlarıyla enzim düzeyinde nasıl düzenlendiğini gördük.

- Her bir metabolik yolun ve bu yolların regülasyonunun (düzenlenmesinin) öneminin tam olarak değerlendirebilmesi için bu yolların organizmanın bütünü içinde gözden geçirilmesi gerekir.

- Çok hücreli organizmaların zorunlu bir özelliği, hücre farklılaşması ve iş bölümüdür.

- Tüm hücrelerde oluşan enerji-veren metabolizmaların merkezi yollarına ek olarak, insanlar gibi karmaşık organizmaların organ ve dokuları özelleşmiş işlevlere sahiptir.

- Bunlar, kendilerine özgü yakıt gereksinimlerine ve metabolizma modellerine sahiptir.

- Hormonal sinyaller, farklı dokuların metabolic aktivitlerini entegre ve koordine eder ve her bir organa yakıt ve öncül sağlanmasını en iyi şekilde düzenler.

- Besinlerin değişik organlara dağılımında merkezi rol karaciğere aittir ve bu organlar arasındaki sağlam bir metabolik işbirliği vardır.

- Hormonların bütünleştirici rolünü anlaşılabilmesi için kas, karaciğer ve adipoz dokudaki yakıt metabolizmasının koordinasyonunda epinefrin, glukagon ve insülinin karşılıklı etkileri tanımlanmalıdır.

- İnsan vücudundaki her bir doku, kendi anatomisini ve metabolik aktivitesini yansıtan özelleşmiş bir işleve sahiptir.

- İskelet kası, yönlendirilmiş harekete izin verir; adipoz doku vücudun her yerinde yakıt olarak iş gören yağları depolar ve serbestleştirir; beyin elektriksel sinyaller üretmek için iyonları pompalar.

- Karaciğer, metabolizmada işlemede ve dağıtımda merkezi bir rol oynar ve tüm diğer organlara ve dokulara kan dolaşımı aracılığıyla uygun besin bileşimini gönderir.

- Memelilerdeki sindirim sırasında başlıca üç besin sınıfı (karbohidratlar, proteinler ve lipitler) enzimatik hidrolize uğrar ve kendi monomerik altbirimlerine ayrılır.

- Bu yıkılım gereklidir çünkü; intestinal lümende bulunan epitel hücreleri göreceli olarak sadece küçük molekülleri absorblar.

- Bağırsaktaki sindirim sırasında serbestleştirilen yağ asitlerinin ve monoaçilgliserollerin çoğu, epitel hücreleri içinde yeniden triaçilgliserolleri oluşturmak üzere birleşir.

- Şekerlerin ve amino asitlerin pek çoğu ve triaçilgliserollerin bir kısmı absorblandıktan sonra kan aracılığıyla karaciğerdeki hepatositlere geçer; triaçilgliserollerin geri kalanı ise lenfatik sistem aracılığıyla adipoz dokuya gider.

- Hepatositler, diyetteki besinleri diğer dokular için gerekli olan öncüllere ve yakıtlara dönüştürür ve bunlar kan aracılığıyla hepatosit dışına taşımır.

- Karaciğere gelen besinlerin türü ve miktarı, diyet ve öğünler arasındaki süreler gibi çeşitli unsurlara göre değişir.

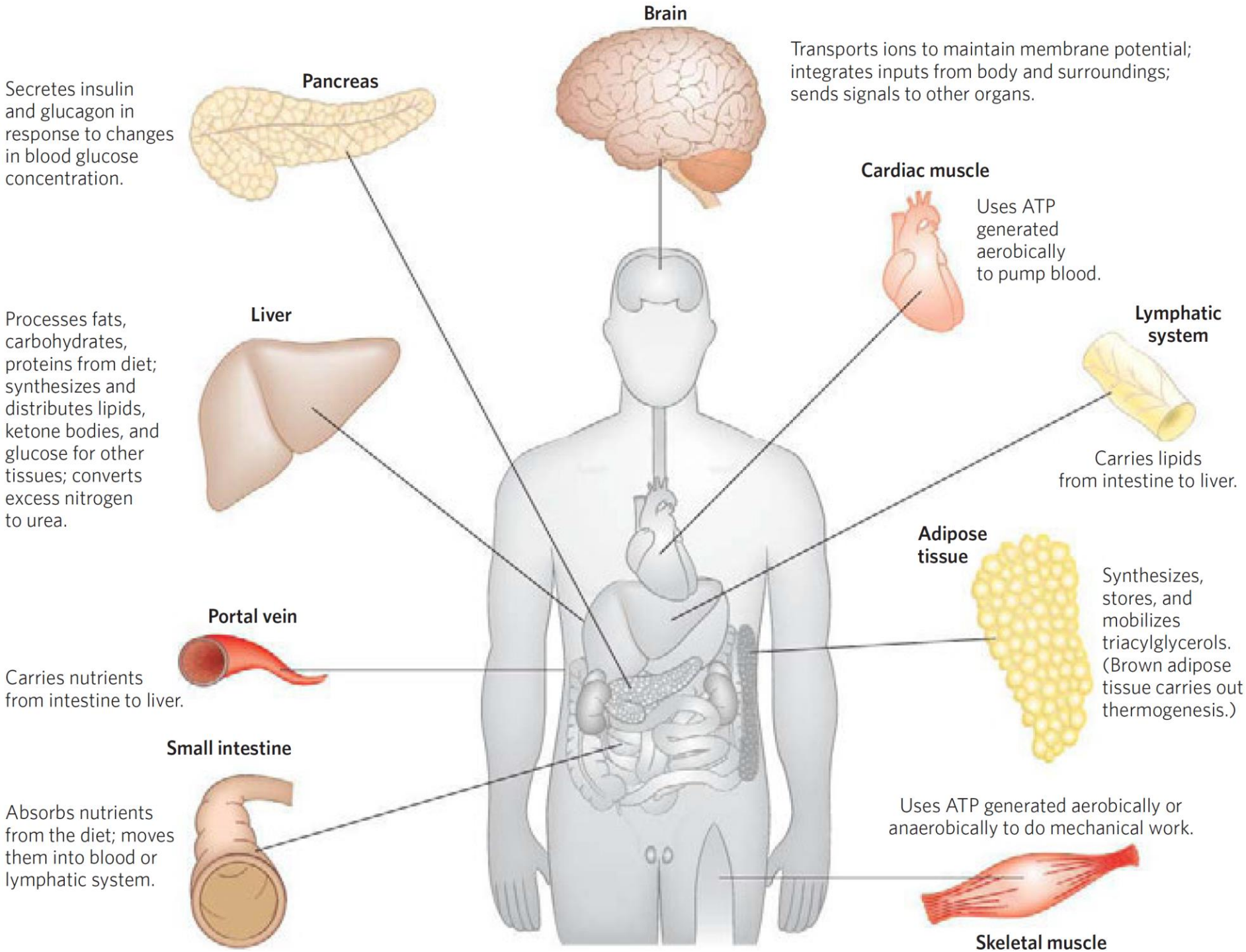
- Ekstrahepatik dokuların yakıt ve öncül gereksinimi, organdan organa ve organizmanın aktivitesine göre değişir.

- Bu değişen koşullara uyum sağlamak için karaciğer belirgin bir esnekliğe sahiptir.

- Örneğin, diyet protein bakımından zengin olduğu zaman hepatositler yüksek düzeylerde amino asit katabolizması ve glukoneojenez enzimlerini içerir.

- Yüksek karbohidrat diyetiyle birleştikten sonraki saatler içinde bu enzimlerin düzeyi düşer ve karbohidrat metabolizması için zorunlu olan enzimlerin sentezi başlar.

- Diğer dokular da metabolizmalarım değişen koşullara göre ayarlar, fakat dokuların hiçbiri karaciğer kadar uyum sağlayamaz ve organizmanın tüm metabolizması için karaciğer kadar merkezi rol oynayamaz.


Brain
Transports ions to maintain membrane potential; integrates inputs from body and surroundings; sends signals to other organs.
Pancreas
Secretes insulin and glucagon in response to changes in blood glucose concentration.
Cardiac muscle
Uses ATP generated aerobically to pump blood.
Liver
Processes fats, carbohydrates, proteins from diet; synthesizes and distributes lipids, ketone bodies, and glucose for other tissues; converts excess nitrogen to urea.
Lymphatic system
Carries lipids from intestine to liver.
Adipose tissue
Synthesizes, stores, and mobilizes triacylglycerols. (Brown adipose tissue carries out thermogenesis.)
Portal vein
Carries nutrients from intestine to liver.
Small intestine
Absorbs nutrients from the diet; moves them into blood or lymphatic system.
Uses ATP generated aerobically or anaerobically to do mechanical work.
Skeletal muscle

- Şekerler: Hepatositlerdeki glukoz taşıyıcısı (GluT2), kan glukoz derişimi kadar hepatosit içindeki glukoz derişimini de etkiler.

- Hepatositlere giren glukoz, glukokinazla fosforillenerek glukoz 6-fosfatı oluşturur.

- Glukokinazın glukoz için Km değeri (10 mM) heksokinazın Km'inden daha yüksektir; hekzokinazın aksine glukokinaz, kendi ürünü olan glukoz 6-fosfat tarafından inhibe edilmez.

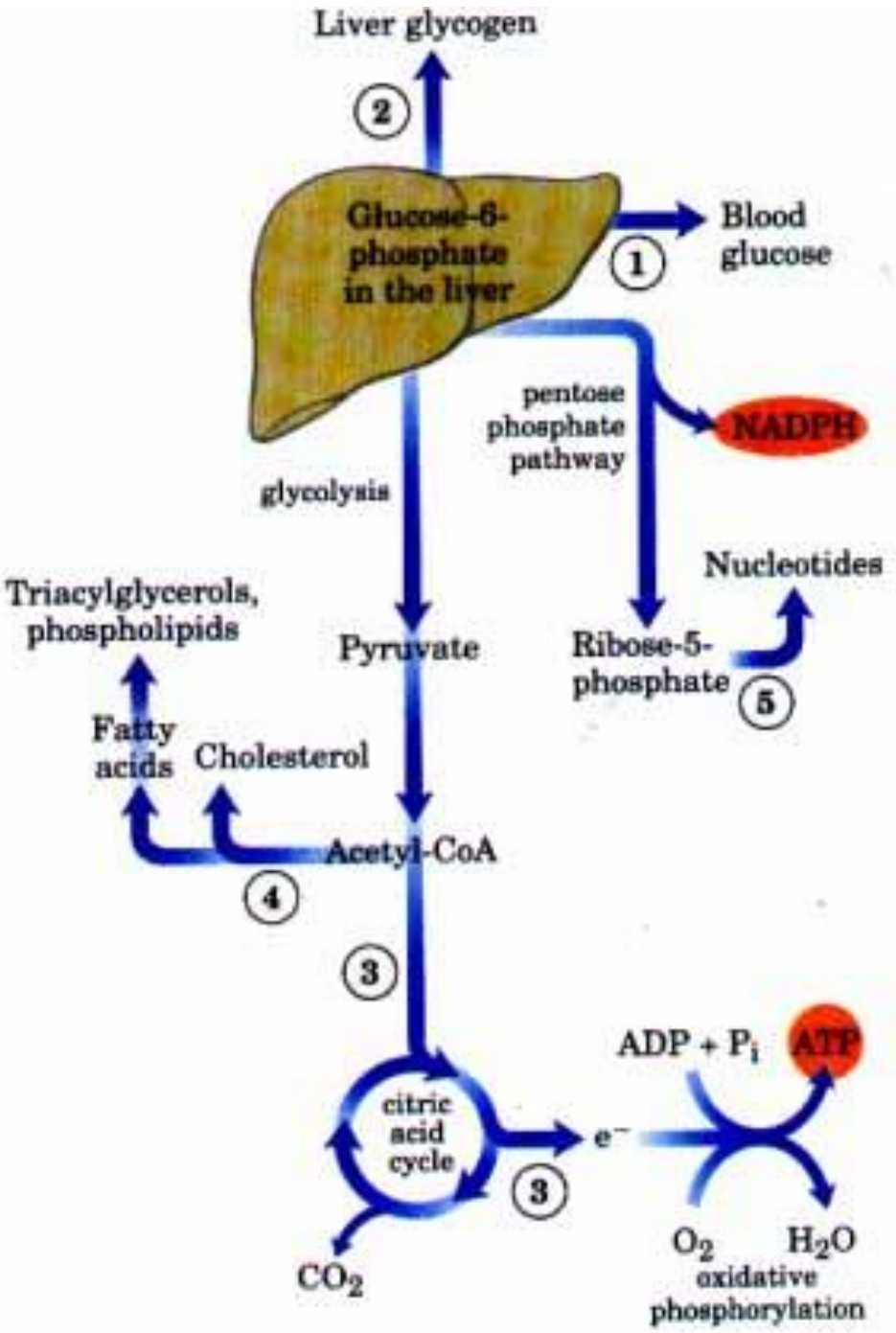
- Glukoz derişimi hekzokinazın sağlaması gereken düzeylerin üzerine çıktığında, glukokinazın varlığı hepatositlere glukozun fosforilenmesinin devam etmesi olanağını sağlar.

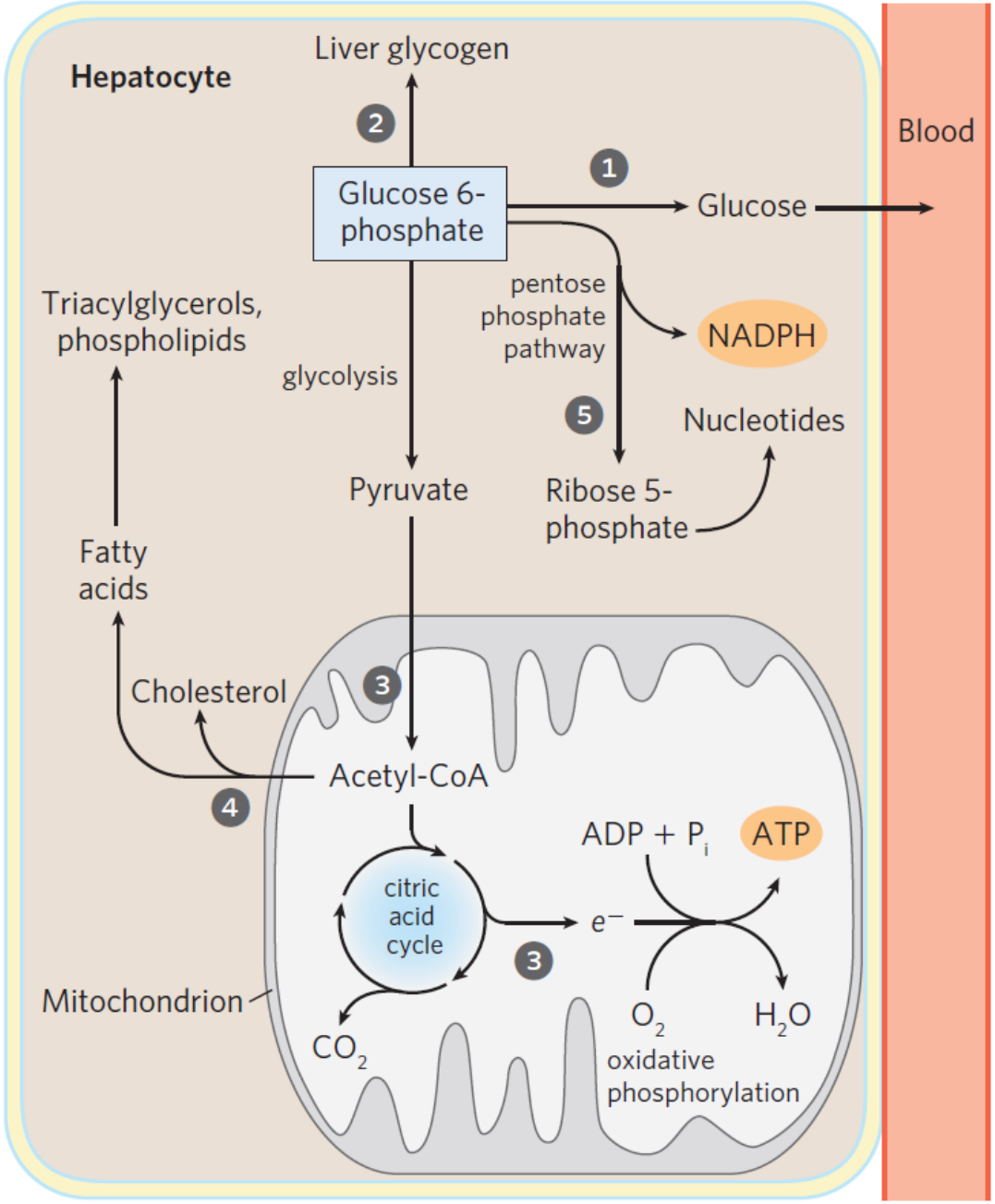
- Fruktoz, galaktoz ve mannoz da ince bağırsaktan absorblandıktan sonra enzimatik yollar aracılığıyla glukoz 6-fosfata dönüştürülür.

- Glukoz 6- fosfat karaciğerde karbohidrat metabolizmasının kesişim noktasıdır.

- Glukoz 6-fosfat, organizmanın o anki metabolik gereksinimlerine bağlı olarak beş ana metabolik yoldan herhangi birini seçebilir.

- Allosterik olarak düzenlenen çeşitli enzimlerin etkisiyle ve enzim sentezinin ve aktivitesinin hormonal düzenlenmesi aracılığıyla glukoz akışı karaciğerde bu yollardan birine veya birkaçına doğru yönlendirilir.


Liver glycogen
2
Glucose-6-phosphate in the liver
1
Blood glucose
pentose phosphate pathway
NADPH
glycolysis
Nucleotides
Triacylglycerols, phospholipids
Pyruvate
Ribose-5-phosphate
5
Fatty acids
Cholesterol
Acetyl-CoA
4
3
ADP + Pi
ATP
citric acid cycle
e⁻
3
CO2
O2
H2O
oxidative phosphorylation


Hepatocyte
Liver glycogen
2
Glucose 6-phosphate
1
Glucose
Blood
Triacylglycerols, phospholipids
pentose phosphate pathway
NADPH
glycolysis
5
Nucleotides
Pyruvate
Ribose 5-phosphate
Fatty acids
Cholesterol
3
Acetyl-CoA
4
ADP + Pi
ATP
citric acid cycle
e⁻
3
Mitochondrion
CO2
O2
H2O
oxidative phosphorylation

- (1) Glukoz 6-fosfat, serbest glukoz oluşturmak üzere glukoz 6- fosfatazla defosforillenir, serbest glukoz ise kan glukozunuoluşturmak amacıyla karaciğer dışına taşınır.

- Karaciğer dışına taşınma, glukoz 6-fosfat sınırlı olduğu zaman seçilen bir yoldur, çünkü kan glukoz derişimi, beyin ve diğer dokular için gerekli enerjiyi sağlamak için yeterli yüksek düzeyde (4 mM) korunmalıdır.

- (2) Glukoz 6-fosfat, kan glukozunu oluşturmak üzere hemen kullanılmayacaksa karaciğerde glikojene çevrilir.

- (3) Glukoz 6-fosfat, glikoliz, pirüvatın dekarboksillenmesi (pirüvat dehidrogenaz tepkimesiyle) ve sitrik asit döngüsü aracılığıyla enerji üretmek için oksitlenebilir.

- Bunun sonucunda oluşan elektron transferi ve oksidatif fosforilenmeyle ATP üretilir. (Buna karşın, normalde hepatositlerde enerji üretimi için tercih edilen yakıt yağ asitleridir.)

- (4) Glukoz 6-fosfat, kana glukoz sağlamak için veya karaciğerde glikojen oluşturmak için kullanılmayacaksa glikoliz ve pirüvat dehidrogenaz tepkimesi aracılığıyla lipitlerin sentezi için öncül olarak iş gören asetil-KoA'ya yıkılır; bu lipitler, triaçilgliseroller ve fosfolipitlerin yapısına katılan yağ asitleri ve kolesteroldür.

- Karaciğerde sentezlenen lipidin pek çoğu kan lipoproteinleri aracılığıyla diğer dokulara taşınır.

- (5) Son olarak glukoz 6-fosfat, hem yağ asitleri ve kolesterol biyosentezi için gerekli olan indirgeyici eşdeğerleri (NADPH) sağlayan hem de nükleotit biyosentezi için D-riboz 5-fosfat sağlayan pentoz fosfat yolunun substratıdır.

- Amino Asitler Karaciğere giren amino asitlerin izlediği bir kaç önemli metabolik yol vardır.

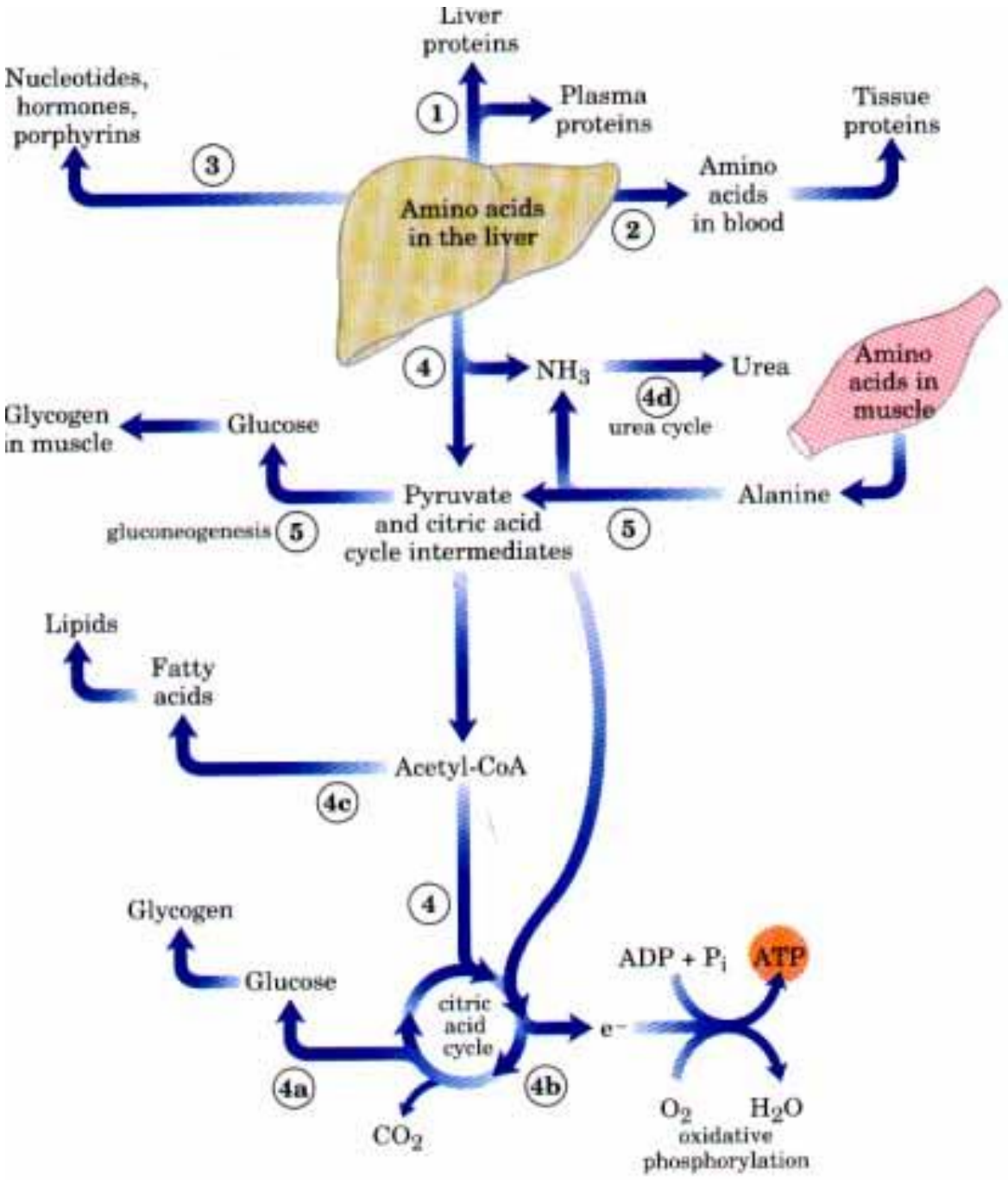
- (1)Karaciğerdeki amino asitler hepatositlerdeki protein sentezi için öncül maddelerdir.

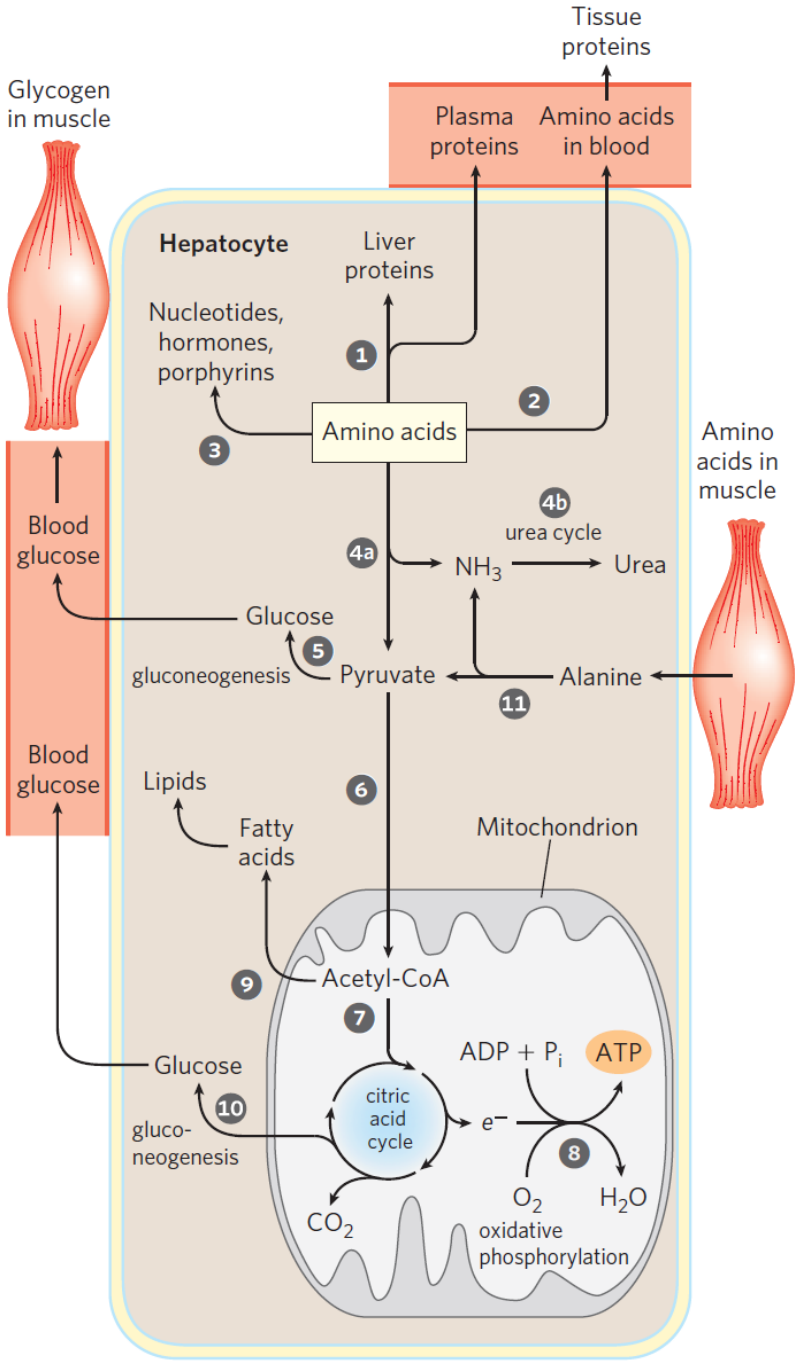
- Karaciğer , ortalama yarı-ömrü sadece bir kaç günle çok yüksek bir dönüşüm hızına sahip olan kendi proteinlerini sürekli olarak yeniler.

- Karaciğer aynı zamanda kanın plazma proteinlerinin pek çoğunun biyosentez yeridir.

- (2) Amino asitler tercihen doku proteinlerinin sentezinde öncül olarak kullanılmak üzere kan aracılığıyla karaciğerden diğer dokulara taşınabilir.

- (3) Belirli amino asitler , karaciğer ve diğer dokulardaki nükleotitlerin, hormonların ve diğer azotlu bileşiklerin biyosentezinde öncüldür.


Liver proteins
Nucleotides, hormones, porphyrins
Plasma proteins
Tissue proteins
Amino acids in the liver
Amino acids in blood
NH_3
Urea
urea cycle
Amino acids in muscle
Glycogen in muscle
Glucose
Pyruvate and citric acid cycle intermediates
Alanine
gluconeogenesis
Lipids
Fatty acids
Acetyl-CoA
Glycogen
Glucose
citric acid cycle
ADP + P_i
ATP
e^-
O_2
H_2O
oxidative phosphorylation
CO_2


Tissue proteins
Glycogen in muscle
Plasma proteins
Amino acids in blood
Hepatocyte
Liver proteins
Nucleotides, hormones, porphyrins
Amino acids
Amino acids in muscle
Blood glucose
urea cycle
NH_3
Urea
Glucose
gluconeogenesis
Pyruvate
Alanine
Blood glucose
Lipids
Fatty acids
Mitochondrion
Acetyl-CoA
Glucose
gluco-neogenesis
citric acid cycle
ADP + P_i
ATP
e^-
O_2
H_2O
oxidative phosphorylation
CO_2

- (4) Amino asitlere biyosentetik öncül olarak gereksinim yoksa amino asitler asetil-KoA ve sitrik asit döngüsü ara ürünlerini vermek üzere deaminlenirler ve yıkılırlar.

- Sitrik asit döngüsü ara ürünleri, glukoneojenik yol aracılığıyla glukoza ve glikojene dönüştürülebilir (4a) Asetil-KoA, ATP şeklinde enerji sağlamak için sitrik asit döngüsü aracılığıyla oksitlenebilir (4b) veya depolanmak üzere lipitlere dönüştürülebilir (4c) Amino asitlerin yıkılmasıyla serbest kalan amonyak, atılım ürünü olan üreye dönüştürülür (4c).

- Karaciğer aynı zamanda diğer dokulardan aralıklı olarak karaciğere ulaşan amino asitleri de metabolize eder.

- Kan, diyetteki karbohidratların sindirimi ve absorbsiyonundan hemen sonra veya öğünler arasında karaciğer glikojenini kan glukozuna çevirerek yeterli glukozu sağlar.

- Öğünler arasındaki süre eğer uzamışsa bir miktar kas proteini amino asitlere yıkılır (5).

- Bu amino asitler, kendi amino gruplarını alanin oluşturmak üzere glikolizin ürünü olan pirüvata verirler, alanin ise karaciğere taşınır ve deaminlenir.

- Sonuçta oluşan pirüvat, hepatositler tarafından kan glukozuna (glukoneogenezle) dönüştürülür ve amonyak atılmak üzere üreye çevrilir.

- Glukoz, kas glikojen depolarını yeniden doldurmak için iskelet kaslarına döner.

- Bu glukoz-alanin döngüsünün bir yararı, öğünler arasında kan glukoz düzeylerinde dalgalanmaları düzeltmektir.

- Kaslarda oluşan amino asit açığı, bir sonraki öğünden sonra diyetteki amino asitlerin girişiyle kapatılır.

- Lipitler Hepatositlere giren lipitlerin yağ asidi bileşenlerinin de birkaç farklı sonu vardır.

- (1)Yağ asitleri karaciğer lipitlerine dönüştürülür.

- (2) Pek çok durumda yağ asitleri karaciğerdeki başlıca oksidatif yakıttır.

- Serbest yağ asitleri, asetil-KoA ve NADH oluştuımak üzere aktifleştirilerek oksitlenebilir.

- Asetil- KoA, oksidatif fosforilenmeyle ATP oluşturmak üzere sitrik asit döngüsü aracılığıyla daha ileri oksitlenir.

- (3) Yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan asetil-KoA'ların fazlası, karaciğer tarafından kullanılmayacaksa keton cisimlerine dönüştürülür.

- Keton cisimleri olan asetoasetat ve 3-hidroksibütirat, sitrik asit döngüsü için yakıt olarak kullanılmak üzere kanla diğer dokulara taşınır.

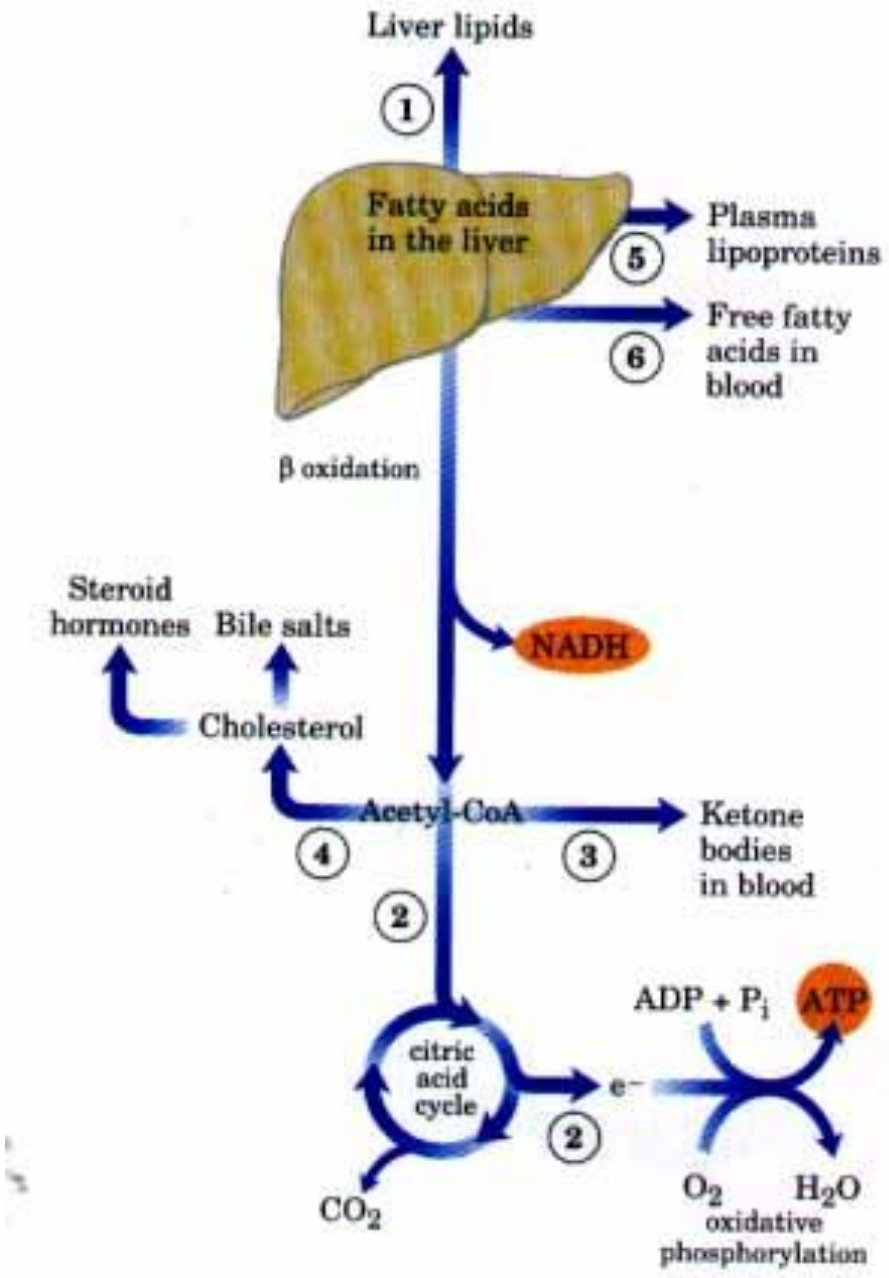
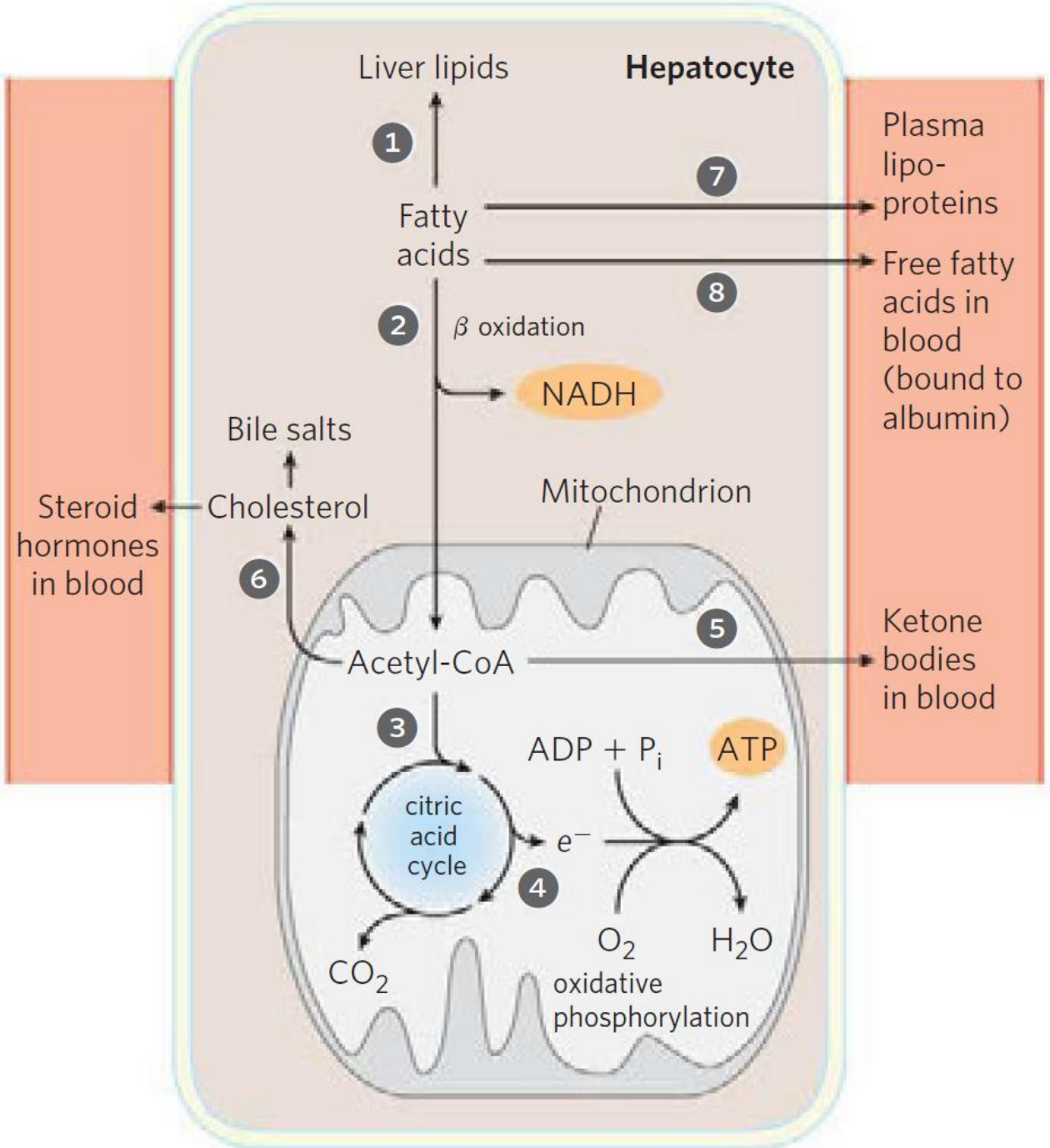


Figure 22–3 Metabolism of fatty acids in the liver.



- Keton cisimleri, asetil gruplarının transport formu olarak kabul edilebilir.

- Karaciğer dışındaki bazı dokularda enerjinin belirli bir bölümünü karşılarlar, örneğin, kalpteki enerjinin üçte birini ve uzamış açlıkta beyindeki enerjinin %60-%70 kadarını sağlarlar.

- (4) Yağ asitlerinden (ve glukozdan) oluşturulan asetil-KoA'ların bir kısmı, zar biyosentezinde gerekli olan kolesterol biyosentezi için kullanılır.

- Kolesterol aynı zamanda, lipitlerin sindirim ve emiliminde esansiyel olan safra tuzlarının ve tüm steroit hormonların da öncülüdür.

- Lipitlerin son iki metabolik yolu, kanda çözünmeyen lipitlerin transportu için özelleşmiş olan mekanizmalarla ilgilidir.

- (5) Yağ asitleri, plazma lipoproteinlerine triaçilgliserollerine ve fosfolipit-lerine çevrilir, plazma lipoproteinleri lipitleri triaçilgliserol şeklinde depolanmak üzere adipoz dokuya taşır.

- Kolesterol ve kolesterol esterleri de lipoproteinler şeklinde taşınır (6).

- Serbest yağ asitlerinin bir kısmı serum albuminine bağlanır ve kan aracılığıyla başlıca enerji kaynağı olarak serbest yağ asitlerini oksitleyen ve kullanan kalp ve iskelet kaslarına taşınır.

- Serum albumin, plazmada en bol bulunan proteindir, bir molekül serum albumini 10 molekül serbest yağ asidi taşıyabilir ve bu yağ asitleri tüketilecekleri dokuya pasif difüzyonla alınır ve ilgili dokuda serbestleştirilir.

- Böylece, karaciğer besinleri diğer organlara doğru oranlarda gönderen, beslenme aralıklarına bağlı metabolizmada oluşan dalgalanmaları düzelten ve amino gruplarının fazlasını böbreklerle atılmak üzere üreye ve diğer ürünlere çeviren, vücudun dağıtım merkezi olarak iş görür.

- Karaciğer aynı zamanda ilaçlar, katla maddeleri, koruyucular ve herhangi bir besin değeri olmayan zararlı maddeler gibi yabancı organik bileşikleri detoksifiye eder.

- Detoksifikasyon, göreceli olarak çözünmeyen organik bileşiklerin daha ileri yıkılımı ve atılımı için yeterince çözünür hale getirildiği sitokrom P-450-bağımlı hidroksillenmeyle ilgilidir.

- Adipozitleri (yağ hücreleri) içeren adipoz doku amorf yapıdadır ve vücutta yaygın bir dağılım gösterir: deri altında, derindeki kan damarlarının çevresinde ve karın boşluğunda bulunur.

- Adipozitler genç yetişkin bir insanın ağırlığının yaklaşık %15'ini oluşturur, bu ağırlığın yaklaşık %65'i triaçilgliserol formundadır.

- Adipozitler, metabolik olarak çok aktiftir; karaciğer, iskelet kasları ve kalple ilgili metabolik etkileşimlerde görülen hormonal uyarılara derhal yanıt oluşturur.

- Vücuttaki diğer hücre tiplerine benzer şekilde, adipozitler aktif glikolitik metabolizmaya sahiptir, pirüvatı ve yağ asitlerini oksitlemek için sitrik asit döngüsünü ve mitokondriyal oksidatif fosforillenmeyi kullanır.

- Yüksek karbohidrat tüketimi sürecinde, adipoz doku glukozu pirüvat ve asetil-KoA aracılığıyla yağ asitlerine dönüştürebilir, yağ asitleri de triaçilgliserolleri oluşturur ve büyük yağ globülleri şeklinde depolanırlar.

- İnsanlarda, yağ asidi sentezinin pek çoğu adipositlerde değil, hepatositlerde oluşur.

- Adipositler, özellikle yağlı beslenmeden soma barsaklardan ve karaciğerden gelen triaçilgliserolleri (kanda VLDL olarak taşınır) depolar.

- Enerjiye ihtiyaç olduğu zaman, adipoz dokuda depolanan triaçilgliseroller adipositler içinde lipazlarla hidrolizlenerek serbest yağ asitlerini oluştururlar, daha sonra serbest yağ asitleri kan dolaşımı aracılığıyla iskelet kaslarına ve kalbe taşınırlar.

- Adipositlerden serbest yağ asitlerinin serbestleştirilmesi, büyük oranda tri-açilgliserol lipazın aktivasyonunu stimüle eden epinefrin hormonu tarafından artırılır.

- İnsülin, triaçilgliserol lipazın aktivitesini azaltarak epinefrinin bu etkisine zıt etki gösterir.

- İnsanlar ve diğer pek çok hayvanlar, özellikle kış uykusuna yatan hayvanlar kahverengi yağ olarak adlandırılan adipoz dokuya sahiptir, bu doku yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında ATP yerine ısı üretmek üzere özelleşmiştir.

- İskelet kası, dinlenme halindeki bir insanda total O_2 tüketiminin %50'den fazlasını ve çok aktif kas çalışması sırasında %90'ını gerçekleştirir.

- İskelet kasındaki metabolizma, acil enerji kaynağı olarak ATP üretmek üzere özelleşmiştir.

- Ayrıca, iskelet kası gerektiğinde aralıklı olarak kendi mekanik çalışmasını karşılamak üzere uyum sağlamıştır.

- Bazı durumlarda iskelet kasları (100 m koşucusunda olduğu gibi) kısa bir süre içinde çok çalışmak zorunda kalır, bazen de (bir maraton koşucusu gibi) daha uzun süre çalışması gerekir.

- İskelet kası, kas aktivitesinin derecesine bağlı, olarak serbest yağ asitlerini, keton cisimlerini veya glukozu enerji kaynağı olarak kullanabilir.

- Dinlenme halindeki kasta, başlıca yakıtlar adipoz dokudan salman serbest yağ asitleri ve karaciğerden gelen keton cisimleridir.

- Serbest yağ asitleri ve keton cisimleri, asetil-KoA vermek üzere oksitlenir ve yıkılırlar; oluşan asetil-KoA CO_2'ye oksitlenmek için sitrik asit döngüsüne girer.

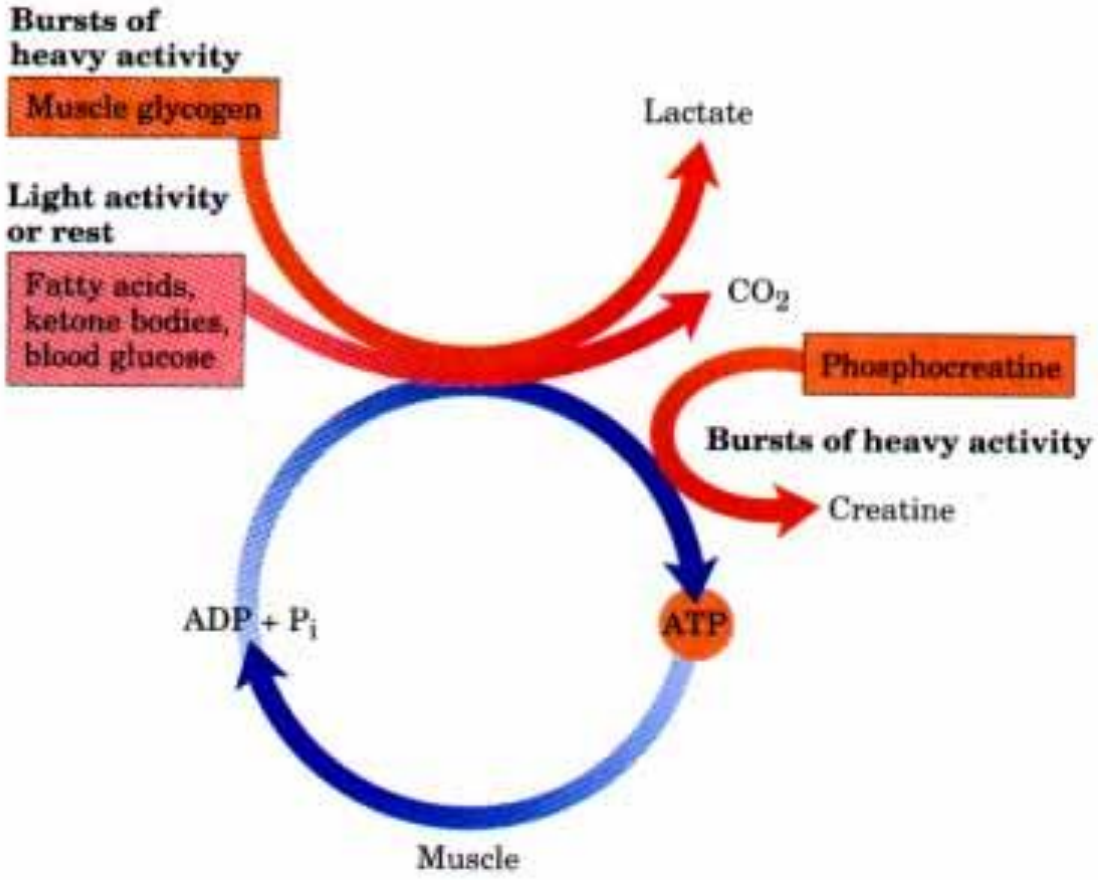
- Elektronların oksijene transferi, oksidatif fosforilenme yoluyla ATP sentezi için enerji sağlar.

- Orta düzeyde aktif kas, yağ asitleri ve keton cisimlerine ek olarak kan glukozunu kullanır.

- Glukoz fosforillenir, daha sonra glikolizle pirüvata yıkılır, pirüvat asetil-KoA'ya çevrilir ve sitrik asit döngüsü aracılığıyla oksitlenir.

- En yüksek düzeyde aktif kaslarda ATP talebi öylesine büyüktür ki, kan akımı tek başına aerobik solunumla gerekli ATP'yi üretmeye yetecek hızda yakıt ve oksijen sağlayamaz.

- Böylesi koşullar altında depolanmış kas glikojeni, fermentasyonla laktata yıkılır.



- Yıkılan her bir glukoz birimi üç molekül ATP verir; çünkü glikojenin fosforolizi heksokinaz tepkimesinde tüketilen ATP'yi harcayarak glukoz 6-fosfat oluşturur.

- Laktik asit fermentasyonu, böylelikle, diğer kaynakların sitrik asit döngüsü aracılığıyla aerobik oksidasyonundan oluşan bazal ATP üretimini destekleyerek, ekstra ATP enerjisi sağlar.

- Kan glukozunun ve kas glikojeninin kas aktivitesi için yakıt olarak kullanılması, epinefrin salgılanmasıyla büyük oranda artırılır; epinefrin karaciğer glikojeninden kan glukozunun oluşmasını ve kas dokusundaki glikojenin yıkılmasını uyarır.

- İskelet kası glukoz 6-fosfataz içermez ve glukoz 6-fosfatı diğer dokulara göndermek için serbest glukoza çeviremez.

- Sonuç olarak, kas glikojeni tamamıyla glikoliz aracılığıyla kastaki enerjiyi sağlamak üzere görevlidir.

- İskelet kası göreceli olarak az miktarda glikojen depoladığından (yaklaşık total ağırlığının %1'i) kasın ağır çalışma sürecinde glikolitik enerji miktarı sınırlıdır.

- Ayrıca çok aktif kaslarda oluşan laktat birikimi ve bunun sonucunda pH'nın düşmesi, kasların etkinliğini azaltır.

- Yoğun bir kas aktivitesi sürecinden sonra, ağır solunum bir süre devam eder.

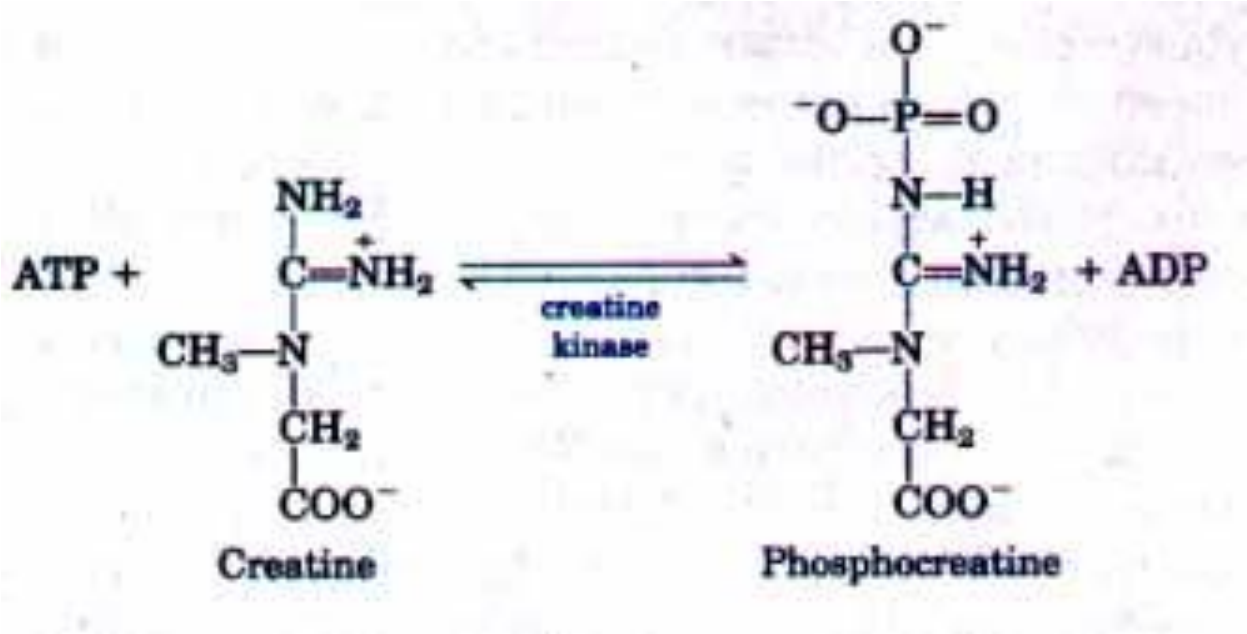
- Böylelikle sağlanan O_2'nin pek çoğu karaciğerde oksidatif fosforillenme ile ATP üretiminde kullanılır.

- Bu ATP, kastan karaciğere kanla taşman laktattan glukoneogenez ile glukoz oluşturmak için kullanılır.

- Bu yolla oluşan glukoz yeniden glikojen oluşturmak için kaslara döner ve Cori döngüsü tamamlanır.

- İskelet kası 10-30 mM fosfokreatin içerir; fosfokreatin kreatin kinaz tepkimesiyle hızlıca ADP'den yeniden ATP oluşturabilir.

- Aktif kasılma ve glikoliz sürecinde, bu tepkime çoğunlukla ATP sentezi yönünde çalışır; kas eski durumuna dönerken, aynı enzim ATP harcayarak kreatinden fosfokreatini yeniden sentezlemekte kullanılır.



- Kalp kası iskelet kasından farklıdır, kalp kası düzenli bir kasılma ve gevşeme ritminde sürekli olarak aktiftir.

- İskelet kasnım aksine kalp kası, her zaman tümüyle aerobik metabolizmaya sahiptir.

- Kalp kasında iskelet kasından çok daha fazla mitokondri vardır, kalp kasında hücrelerin hacminin yarısını mitokondriler oluşturur.

- Kalp kası, kanda oluşan glukoz, serbest yağ asitleri ve keton cisimlerinin karışımını yakıt olarak kullanır; bu yakıtlar oksidatif fosforilenmeyle ATP üretmek için gerekli olan enerjiyi sağlamak üzere sitrik asit döngüsü aracılığıyla oksitlenirler.

- İskelet kasma benzer şekilde kalp kası çok fazla miktarlarda glikojen ve lipit depolamaz.

- Küçük miktarlarda rezerv enerji, birkaç saniyelik kasılmaya yetecek miktarda fosfokreatin şeklinde depolanır.

- Kalp, normal olarak aerobik olduğundan ve enerjisini oksidatif fosforilenmeden sağladığından, kan damarları lipit depozitleri (aterosikleroz) veya kan pıhtıları (koroner tromboz) tarafından tıkandığı zaman kalp kasının bir kısınma oksijeninin ulaşması zorlaşacağı için kalp kasının bu bölgesinin ölümüne yol açabilir.

- Bu süreç, miyokart enfarktüsü (kalp krizi) olarak adlandırılır.

- Beyin metabolizması, birkaç yönden dikkat çekicidir.

- İlk olarak, yetişkin memelilerin beyini yakıt olarak sadece glukozu kullanır.

- İkinci olarak, beyin çok aktif solunumsal metabolizmaya sahiptir; dinlenme halinde tüketilen toplam oksijenin %20'sini karşılayacak şekilde oldukça sabit oranda oksijen kullanır.

- Beyin çok az glikojen içerir; bu yüzden sürekli olarak kandan gelecek olan glukoza bağımlıdır.

- Kan glukozu çok kısa bir süre için kritik düzeyin altma düşerse, beyin işlevlerinde ağır ve bazen geri dönüşümsüz değişiklikler oluşabilir.

- Beyin, yakıt olarak kandan gelen lipitleri veya serbest yağ asitlerini doğrudan kullanamamasına karşın gerektiğinde hepatositlerdeki yağ asitlerinden oluşturulan β-hidroksibutiratı kullanabilir.

- Beynin β-hidroksibutiratı asetil-KoA aracılığıyla oksitleme kapasitesi, karaciğer glikojeni tüketildikten sonra açlıkta veya uzamış açlık sırasında önem kazanır; çünkü 3-hidroksibutirat beynin enerji kaynağı olarak vücut; yağını kullanmasına imkan verir.

- Bu, kas proteinlerini tüketir, çünkü ağır açlık durumunda kas proteinleri beynin en son glukoz kaynağını (karaciğerdeki glukoneogenez aracılığıyla) oluşturur.

- Glukoz, beyin tarafından kullanılan ATP'nin pek çoğunu sağlayan glikoliz ve sitrik asit döngüsü aracılığıyla oksitlenir.

- Enerji, nöronların plazma zarının karşı yüzünde elektriksel potansiyel yaratmak ve korumak için gereklidir.

- Plazma zarında elektrojenik ATP-kullanan bir antiport taşıyıcı olan Na^+K^+ATPaz bulunur, bu enzim aynı anda $2K^+$ iyonunu nöronun içine, 3 Na^+ iyonunu nöronun dışına pompalar.

- Sonuçta oluşan transmembran potansiyel geçici olarak değişir, bir nöronun ucundan diğerine bir elektriksel sinyal şeklinde (aksiyon potansiyeli) yayılır.

- Aksiyon potansiyelleri, sinir sistemindeki bilginin başlıca transfer mekanizmasıdır.

- Kan, bütün dokular arasındaki metabolik etkileşimleri yönlendirir.

- Besinleri ince bağırsaktan karaciğere, karaciğerden ve adipoz dokudan diğer dokulara taşır; aynı zamanda atık ürünleri karaciğerden atılmak üzere böbreklere taşır.

- Oksijen, akciğerlerden dokulara kan aracılığıyla taşınır ve dokuda solunumla üretilen karbondioksit kan aracılığıyla atılmak üzere akciğerlere geri döner.

- Kan, aynı zamanda bir dokudan diğerine hormonal sinyalleri taşır.

- Sinyal taşıyıcı rolünde dolaşım sistemi, sinir sistemine benzer; farklı organların aktivitelerini hem düzenler hem de birleştirir.

- Ortalama yetişkin insanda 5-6 L kan vardır.

- Bu hacmin yarısını üç tip kan hücreleri oluşturur; eritrositler, lökositler ve trombositler.

- Eritrositler (alyuvarlar), hemoglobinle yüklüdür ve O_2 ve CO_2 taşınması için özelleşmişlerdir.

- Daha az sayıda bulunan lökositlerin (akyuvarlar) çeşitli tipleri vardır, enfeksiyonlara karşı savunmada immün sistemde merkezi rollere sahiptir.

- Trombositler ise kan pıhtılaşmasının düzenlenmesine yardım ederler.

- Kanın sıvı kısmı kan plazması olarak adlandırılır ve %90 su %10 çözünmüş maddelerden oluşur.

- Kan plazmasının içinde çok sayıda protein, lipoprotein, besinler, metabolitler, atık ürünler, inorganik iyonlar ve hormonlar çözünmüş olarak veya süspansiyon halinde bulunur.

- Plazmadaki çözünmüş maddelerin %70'i plazma proteinlerdir.

- Bu plazma proteinleri, immünoglubulinleri, serum albümini, apolipoproteinleri, transferrin (demir transportu için), fibrinojen ve protrombini içerir.

- Kan plazmasındaki iyonlar ve düşük molekül ağırlıklı çözünmüş maddeler, kanda farklı zamanlarda farklı konsantrasyonlarda bulunurlar.

- İnorganik iyonların diyetle alımı, genelde, idrardaki atılımlarıyla ters ilişkilidir.

- Kan bileşenlerinin çoğu için dinamik bir sabit düzey mevcuttur; sindirim yolu, kan ve idrar arasında sürekli bir akış oluşmasına karşın bileşenlerin derişimi az miktarda değişir.

- Na^+, K^+ ve Ca^{2+}'nın plazma düzeyleri sırasıyla 140, 5 ve 2.5 mM'a yakındır, beslenme durumu çok küçük düzey değişikliği oluşturur.

- Bu değerlerden belirgin bir uzaklaşma, ciddi bir hastalık veya ölümle sonuçlanabilir.

- Böbrekler, esansiyel besinlerin ve iyonların kaybını önleyecek şekilde iyon fazlalarını ve atılım ürünlerini seçici olarak filtre ederek iyon dengesinin korunmasında özellikle önemli bir rol oynar.

- Açlık ve uzamış açlık süresince beyine enerji sağlamak için metabolizma değişir.

- Normal yetişkin bir insanın karaciğerde ve göreceli olarak daha az miktarlarda kasta depolanan glikojen; adipoz dokuda çok miktarda triaçilgliserol ve gerektiğinde yıkılabilen doku proteinleri olmak üzere yakıt rezervlerine sahiptir.

TABLE 23–5 Available Metabolic Fuels in a Normal-Weight 70 kg Man and in an Obese 140 kg Man at the Beginning of a Fast

Type of fuel	Weight (kg)	Caloric equivalent (thousands of kcal (kJ))	Estimated survival (months)*
Normal-weight, 70 kg man			
Triacylglycerols (adipose tissue)	15	141 (589)	
Proteins (mainly muscle)	6	24 (100)	
Glycogen (muscle, liver)	0.225	0.90 (3.8)	
Circulating fuels (glucose, fatty acids, triacylglycerols, etc.)	0.023	0.10 (0.42)	
Total		166 (694)	3
Obese, 140 kg man			
Triacylglycerols (adipose tissue)	80	752 (3,140)	
Proteins (mainly muscle)	8	32 (134)	
Glycogen (muscle, liver)	0.23	0.92 (3.8)	
Circulating fuels	0.025	0.11 (0.46)	
Total		785 (3,280)	14

*Survival time is calculated on the assumption of a basal energy expenditure of 1,800 kcal/day.

- Bir gecelik açlıktan sonra karaciğer glikojeninin hemen tamamı ve kas glikojeninin pek çoğu tüketilir.

- 24 saat içinde, kan glukoz derişimi düşmeye başlar, insülin salınımı yavaşlar ve glukagon salınımı uyarılır.

- Bu hormonal sinyaller, kas ve karaciğer için başlıca yakıt haline gelen triaçilgliserolleri mobilize eder.

- Beyine glukoz sağlamak için karaciğer belli proteinleri yıkar.

- Bu proteinlerin esansiyel olmayan amino asitleri deamine edilir ve bunların amino grupları karaciğerde üreye dönüştürülür.

- Üre, kan dolaşımı aracılığıyla böbreğe taşınır ve atılır.

- Aynı zamanda karaciğerde, glikojenik amino asitlerin karbon iskeletleri pirüvata veya sitrik asit döngüsü ara ürünlerine dönüştürülür.

- Bu araürünler, adipoz dokudaki triaçilgliserollerden türeyen gliserol gibi, karaciğerdeki glukoneogenez için başlangıç maddeleri sağlar ve beyin için glukoz oluşturur.

- Sitrik asit döngüsü ara ürünlerinin glukoneogenez için kullanılması sonucu, asetil-KoA'nın sitrik asit döngüsüne girmesi inhibe edilerek oksaloasetat tüketilir.

- Yağ asidi oksidasyonuyla üretilen asetil-KoA birikir, bu ise karaciğerde asetoasetil KoA ve keton cisimleri oluşumunu aktive eder.

- Açlığın ilk birkaç gününden sonra kandaki keton cisimleri düzeyi yükselir, çünkü bu yakıtlar karaciğerden kalbe, iskelet kasına ve beyine taşınır, beyin glukoz yerine keton cisimlerini kullanır

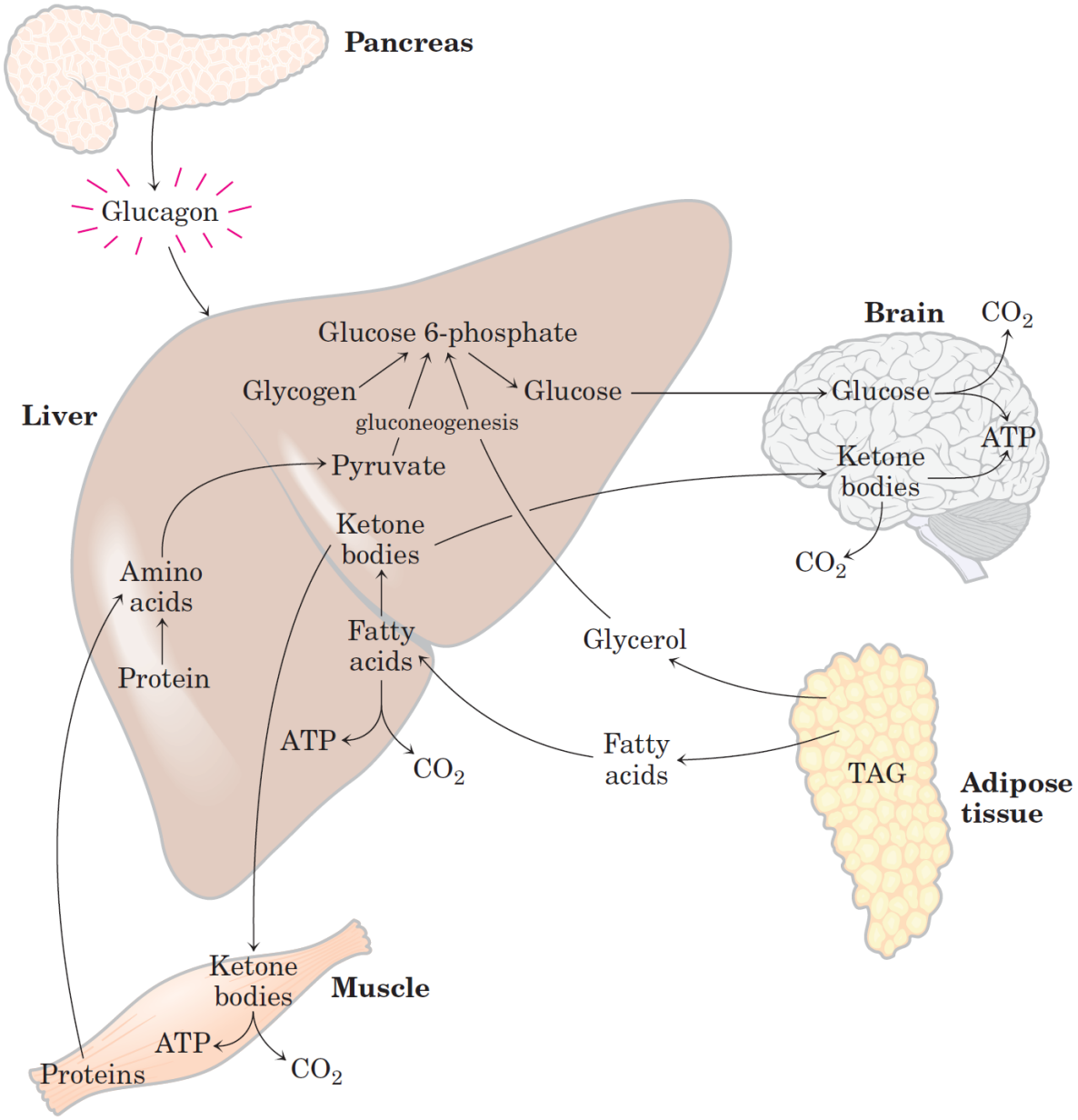
- Normal ağırlıktaki bir yetişkinin adipoz dokusunda depolanan triaçilgliseroller yaklaşık üç ay süresince bazal metabolizma hızım korumaya yetecek kadar yakıt sağlayabilir.

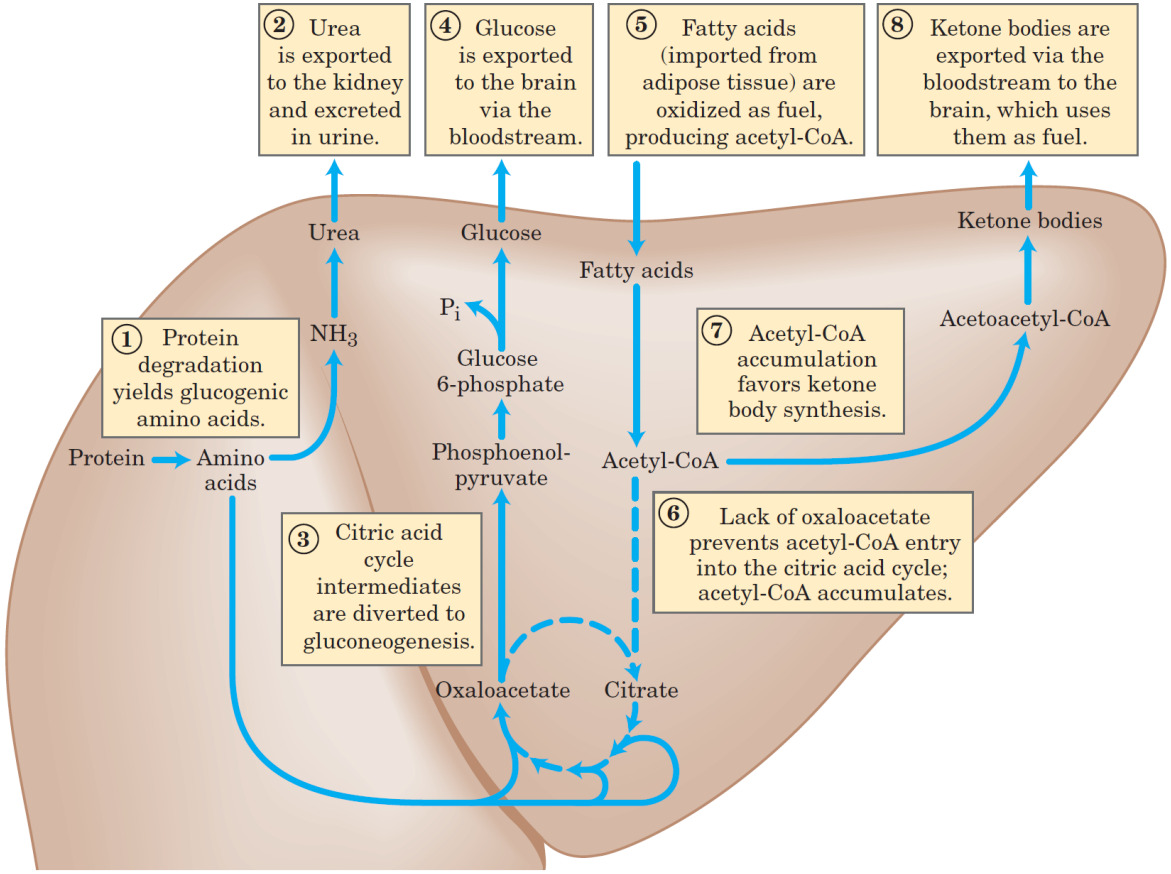
- Fakat böylesi bir açlık çok tehlikelidir; keton cisimlerinin çok aşırı üretimine ve belki ölüme yol açabilir.

- Yağ depoları tükendiği zaman esansiyel proteinlerin yıkımı başlar; bu kalp ve karaciğer yetmezliğine yol açar ve sonunda ölüme neden olur.

- Depo yağları, açlık veya sıkı diyet süresince yeterli enerji (kalori) sağlayabilir fakat vitaminler ve mineraller mutlaka sağlanmalıdır ve glukoneogenez için kullanılmak üzere diyetle glukojenik amino asitlerin alınması gereklidir.

- Bu neden diyetle uygulamaları vitaminler, mineraller ve amino asitler veya proteinlerle desteklenir.


Pancreas
Glucagon
Liver
Glucose 6-phosphate
Glycogen
Glucose
gluconeogenesis
Pyruvate
Ketone bodies
Amino acids
Protein
Fatty acids
ATP
CO_2
Glycerol
Fatty acids
Brain
CO_2
Glucose
ATP
Ketone bodies
CO_2
TAG
Adipose tissue
Ketone bodies
Muscle
ATP
CO_2
Proteins


② Urea is exported to the kidney and excreted in urine.
④ Glucose is exported to the brain via the bloodstream.
⑤ Fatty acids (imported from adipose tissue) are oxidized as fuel, producing acetyl-CoA.
⑧ Ketone bodies are exported via the bloodstream to the brain, which uses them as fuel.
Urea
Glucose
Fatty acids
Ketone bodies
P_i
NH_3
Glucose 6-phosphate
Acetoacetyl-CoA
① Protein degradation yields glucogenic amino acids.
⑦ Acetyl-CoA accumulation favors ketone body synthesis.
Protein
Amino acids
Phosphoenol-pyruvate
Acetyl-CoA
③ Citric acid cycle intermediates are diverted to gluconeogenesis.
⑥ Lack of oxaloacetate prevents acetyl-CoA entry into the citric acid cycle; acetyl-CoA accumulates.
Oxaloacetate
Citrate

- Fakat böylesi bir açlık çok tehlikelidir; keton cisimlerinin çok aşırı üretimine ve belki ölüme yol açabilir.

- Yağ depoları tükendiği zaman esansiyel proteinlerin yıkımı başlar; bu kalp ve karaciğer yetmezliğine yol açar ve sonunda ölüme neden olur.

- Depo yağları, açlık veya sıkı diyet süresince yeterli enerji (kalori) sağlayabilir fakat vitaminler ve mineraller mutlaka sağlanmalıdır ve glukoneogenez için kullanılmak üzere diyetle glukojenik amino asitlerin alınması gereklidir.

- Bu neden diyet uygulamaları vitaminler, mineraller ve amino asitler veya proteinlerle desteklenir.

- Glukoz, karbohidrattan zengin bir yemekten sonra ince bağırsaktan kan dolaşımına girdiği zaman, kan glııkozunda artış olması insülin salgılanmasının artmasına ve glukagon salgılanmasının azalmasına yol açar.

- İnsülin, glukozun glukoz 6-fosfata dönüştürüldüğü kas dokusu tarafmdan alımını stimüle eder, insülin, aynı zamanda glikojen sentazı aktifleştirirken glikojen fosforilazı inaktifleştirir, böylece glukoz 6-fosfatın pek çoğunu glikojen oluşumuna yönlendirir.

- Kandan glukoz alınmasının artması sonucunda pankreastan insülin salgılanması yavaşlar ve kan glukoz derişimi normal düzeye düşer.

- İnsülin salgılanma hızı ve kan glukoz derişimi arasında çok sıkı düzenlenmiş bir feedback (geri besleme) düzenleme vardır, bu sayede beslenmedeki değişikliklere rağmen kan glukoz derişimi sabit kalır.

- İnsülin aynı zamanda yakıt fazlalığının yağ olarak depolanmasını stimüle eder.

- Hem glukoz 6-fosfatın glikoliz aracılığıyla piruvata oksidasyonunu hem de pirüvatın asetil-KoA'ya oksidasyonunu aktifleştirir.

- Bu asetil-KoA, enerji üretimi için daha ileri oksitlenmediği takdirde karaciğerde yağ asidi sentezi için kullanılır ve bu yağ asitleri plazma lipoproteinlerinin (VLDL) triaçilgliserolleri şeklinde adipoz dokuya taşınır.

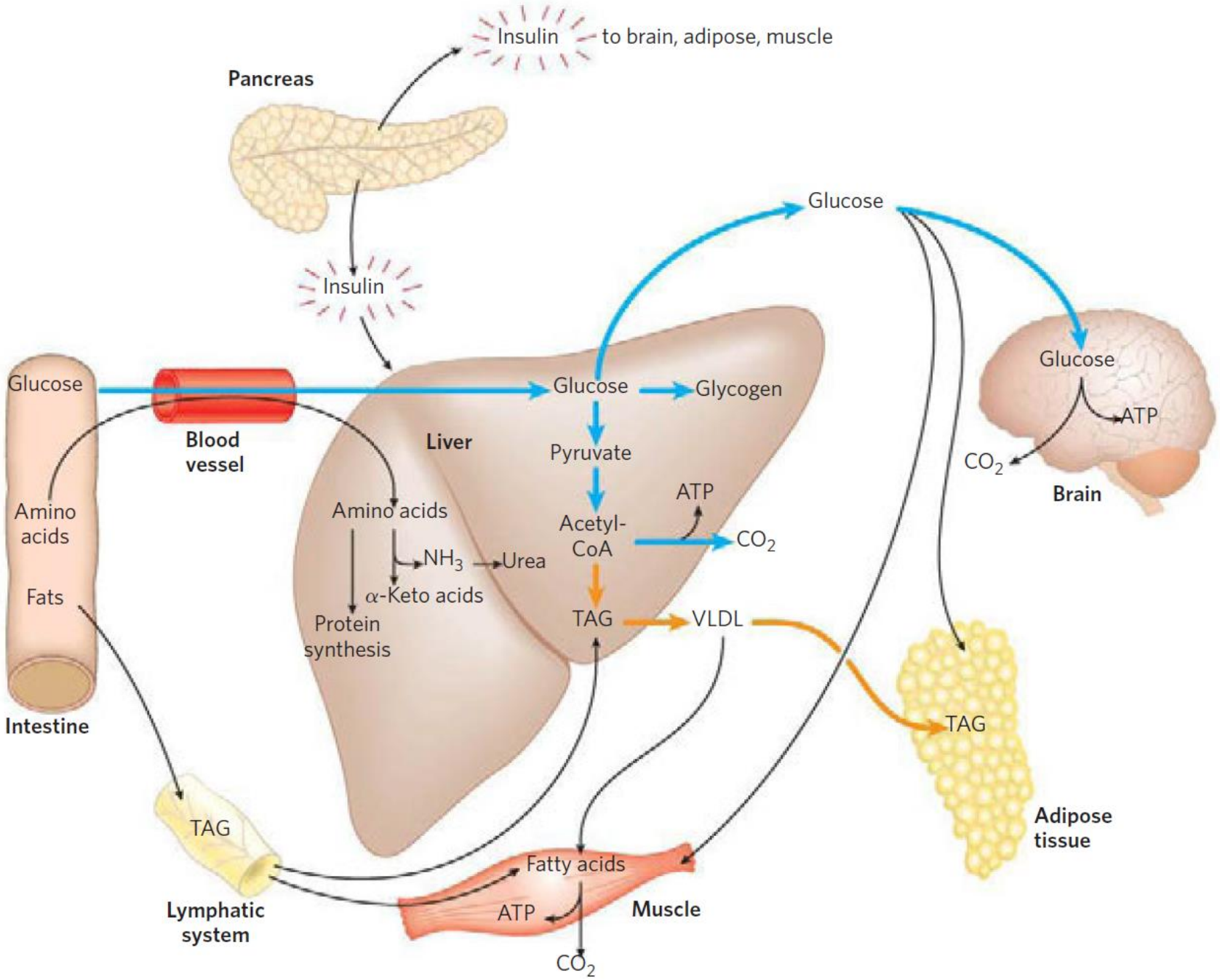
- İnsülin, VLDL'nin triaçilgliserolerinden serbestleşen yağ asitlerini kullanarak adipositlerde triaçilgliserol sentezini stimüle eder.

- Bu yağ asitleri, karaciğer tarafmdan kandan alınan glukoz fazlalarından oluşturulur.

- Özet olarak, insülinin etkisi kan glukozunun fazlasının iki depo formuna dönüşümü lehinedir: glikojen (karaciğer ve kasta) ve triaçilgliseroller (adipoz dokuda)

TABLE 23–3 Effects of Insulin on Blood Glucose: Uptake of Glucose by Cells and Storage as Triacylglycerols and Glycogen

Metabolic effect	Target enzyme
↑ Glucose uptake (muscle, adipose)	↑ Glucose transporter (GLUT4)
↑ Glucose uptake (liver)	↑ Glucokinase (increased expression)
↑ Glycogen synthesis (liver, muscle)	↑ Glycogen synthase
↓ Glycogen breakdown (liver, muscle)	↓ Glycogen phosphorylase
↑ Glycolysis, acetyl-CoA production (liver, muscle)	↑ PFK-1 (by ↑ PFK-2) ↑ Pyruvate dehydrogenase complex
↑ Fatty acid synthesis (liver)	↑ Acetyl-CoA carboxylase
↑ Triacylglycerol synthesis (adipose tissue)	↑ Lipoprotein lipase


Insulin
to brain, adipose, muscle
Pancreas
Insulin
Glucose
Glucose
Glucose
Glycogen
Pyruvate
ATP
Acetyl-CoA
CO_2
TAG
VLDL
Liver
Amino acids
NH_3
Urea
α-Keto acids
Protein synthesis
Glucose
ATP
CO_2
Brain
Glucose
Blood vessel
Amino acids
Fats
Intestine
TAG
Adipose tissue
TAG
Lymphatic system
Fatty acids
ATP
Muscle
CO_2

- Değişik stres kaynakları (heyecan, korku, yaralanma, kanama, enfeksiyonlar, düşük kan glukozu) adrenal korteksten kortikosteroit hormon olan kortizol salgılanmasını stimüle eder.

- Kortizol, karşılaşılacak yoğun aktiviteye karşı organizmaya yakıt sağlamak için kas, karaciğer ve adipoz doku üzerinde etki gösterir.

- Kortizol, varolan enzim moleküllerinin düzenlenmesinden çok kendi hedef hücrelerindeki yeni sentezlenmiş bazı enzimlerin türlerini ve miktarlarım değiştirerek metabolizmayı etkileyen göreceli olarak yavaş etki gösteren bir hormondur.

- Kortizol adipoz dokuda kortizol depo triaçilgliserciler den yağ asitlerinin salınmasını stimüle eder.

- Bu yağ asitleri değişik dokularda yakıt olarak iş görmesi için kana verilir ve triaçilgliserol yıkımından oluşan gliserol ise karaciğerde glukoneogenez için kullanılır.

- Kortizol, esansiyel olmayan kas proteinlerinin yıkılımın ve amino asitlerin glukoneogenez için öncül olarak iş gördükleri yer olan karaciğere taşınmalarım stimüle eder.

- Karaciğerde kortizol, anahtar enzim PEP karboksikinazın sentezini stimüle ederek glukoneogenezi devam ettirir; glukagon da bu etkiye sahiptir, fakat insülin zıt etkiye sahiptir.

- Bu yolla üretilen glukoz, glikojen şeklinde karaciğerde depolanır veya enerji için acil glukoza gereksinen dokulara taşınır.

- Bu metabolik değişikliklerin net etkisi kan glukozunu yükseltip daha sonra normal düzeyine getirmektir ve genellikle stresle birlikte oluşan “dövüş ya da kaç” yanıtını desteklemek için glikojen depolamaktır.

- Bundan dolayı kortizolün etkileri insülin etkileriyle karşılıklı dengeli etkileşim içindedir.

- Bir hayvan, artan aktivite gerektiren stresli bir durumla karşılaştığında – vur ya da kaç - beyinden gelen nöronal sinyaller, adrenal medulladan epinefrin ve norepinefrin salınımını tetikler.

- Her iki hormon da O_2 alımını kolaylaştırmak, kalp atış hızını ve gücünü artırmak ve kan basıncını yükseltmek için solunum yollarını genişletir, böylece dokulara O_2 ve yakıt akışını teşvik eder.

- Bu, "savaş ya da kaç" yanıtıdır.

- Epinefrin esas olarak kas, yağ ve karaciğer dokuları üzerinde etkilidir.

- Glikojen fosforilazı aktive eder ve enzimlerin cAMP'ye bağlı fosforilasyonuyla glikojen sentazı inaktive eder, böylece karaciğer glikojeninin anaerobik kas çalışması için yakıt olan kan şekerine dönüşümünü uyarır.

- Epinefrin ayrıca laktik asit fermantasyonu ile kas glikojeninin anaerobik parçalanmasını teşvik ederek glikolitik ATP oluşumunu uyarır.

- Glikolizin uyarılması, anahtar glikolitik enzim fosfofruktokinaz-1'in güçlü bir allosterik aktivatörü olan fruktoz 2,6-bifosfat konsantrasyonunun artırılmasıyla gerçekleştirilir.

- Epinefrin ayrıca adipoz dokudaki yağ mobilizasyonunu uyararak hormona duyarlı lipazı aktive eder (cAMP'ye bağlı fosforilasyon ile) ve lipid damlacığı yüzeyini kaplayan perilipini bir kenara iter.

- Son olarak, epinefrin, glukagon salgılanmasını uyarır ve insülin salgılanmasını engeller, yakıtları harekete geçirme ve yakıt depolamayı engelleme etkisini güçlendirir.

- Diabetes mellitus, insülin etkisi veya salgılanmasındaki bir eksikliğin yol açtığı göreceli olarak yaygın görülen bir hastalıktır: ABD nüfusunun yaklaşık %6'sı diyabete eğilim veya diyabetin glukoz metabolizmasındaki belirtilerinde bir dereceye kadar anormallik gösterir.

- Diabetes mellitus, gerçekte insülinin düzenleyici aktivitesinin bozuk olduğu bir hastalık grubudur.

- Hastalığın klinik olarak başlıca iki sınıfı vardır: tip I veya insüline-bağımlı diabetes mellitus (IDDM) ve tip II veya insülinden-bağımsız diabetes mellitus (NIDDM).

- Hastalığın birinci tipi, erken yaşlarda başlar ve çok hızla ağırlaşır, ikinci tip ise daha yavaş gelişir ve sıklıkla geç tanımlanır.

- IDDM, insülin tedavisini gerektirir ve glukoz alınması ve insülin dozu arasındaki dengenin yaşam boyu dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi zorunludur.

- Diyabetin karakteristik belirtileri olan aşırı susama ve sık idrara çıkma (poliüri) çok fazla miktarlarda su tüketimine yol açar.

- Bu değişiklikler, glukozüri olarak bilinen idrarla çok fazla miktarda glukoz atılımı nedeniyle gerçekleşir.

- Diabetes mellitus terimi “aşırı miktarda tatlı idrar atılımı” anlamına gelir.

- Diyabette hatalı insülin etkisi nedeniyle oluşan diğer karakteristik metabolik değişiklik, karaciğerdeki yağ asitlerinin aşırı fakat tam olmayan oksidasyonudur.

- Bu oksidasyon, keton cisimlerinin yani asetoasetat ve 3-hidroksibütiratın aşırı üretimiyle sonuçlanır.

- Bu keton cisimleri ekstrahepatik dokular taralından karaciğerde üretilenler kadar hızlı bir şekilde kullanılamazlar, 3-lıidroksibütirat ve asetoasetata ek olarak diyabetiklerin kanı aynı zamanda asetoasetatın kendiliğinden dekarboksilasyonuyla oluşan asetonu da içerir.

- Aseton uçucudur ve solunumla dışarı atılır, kontrol altına alınmamış bir diyabetik kişinin nefesi etanole benzer tipik bir kokuya sahiptir.

- Yüksek kan glukozu nedeniyle mental karışıklık geçiren diyabetik bir kişiye zehirlenme tanısı koyulabilir ve bu çoğu zaman öldürücü olabilir.

- Keton cisimlerinin aşırı üretimi ketozis olarak adlandırılır ve kandaki (ketonemi) ve idrardaki (ketonüri) derişiminin çok fazla miktarda artışıyla sonuçlanır.

- Keton cisimlerini oluşturmak üzere triaçilgliserollerin oksidasyonu, proton vererek iyonlaşabilen karboksilik asitleri oluşturur.

- Bu, kontrol altına alınmamış diyabette kanın bikarbonat tampon sisteminin kapasitesini aşabilir ve kan paczH’sını düşürerek asidoz oluşturur veya ketozla birlikte olduğunda ketoasidoz oluşur ki bu yaşamı tehdit eden bir durumdur.

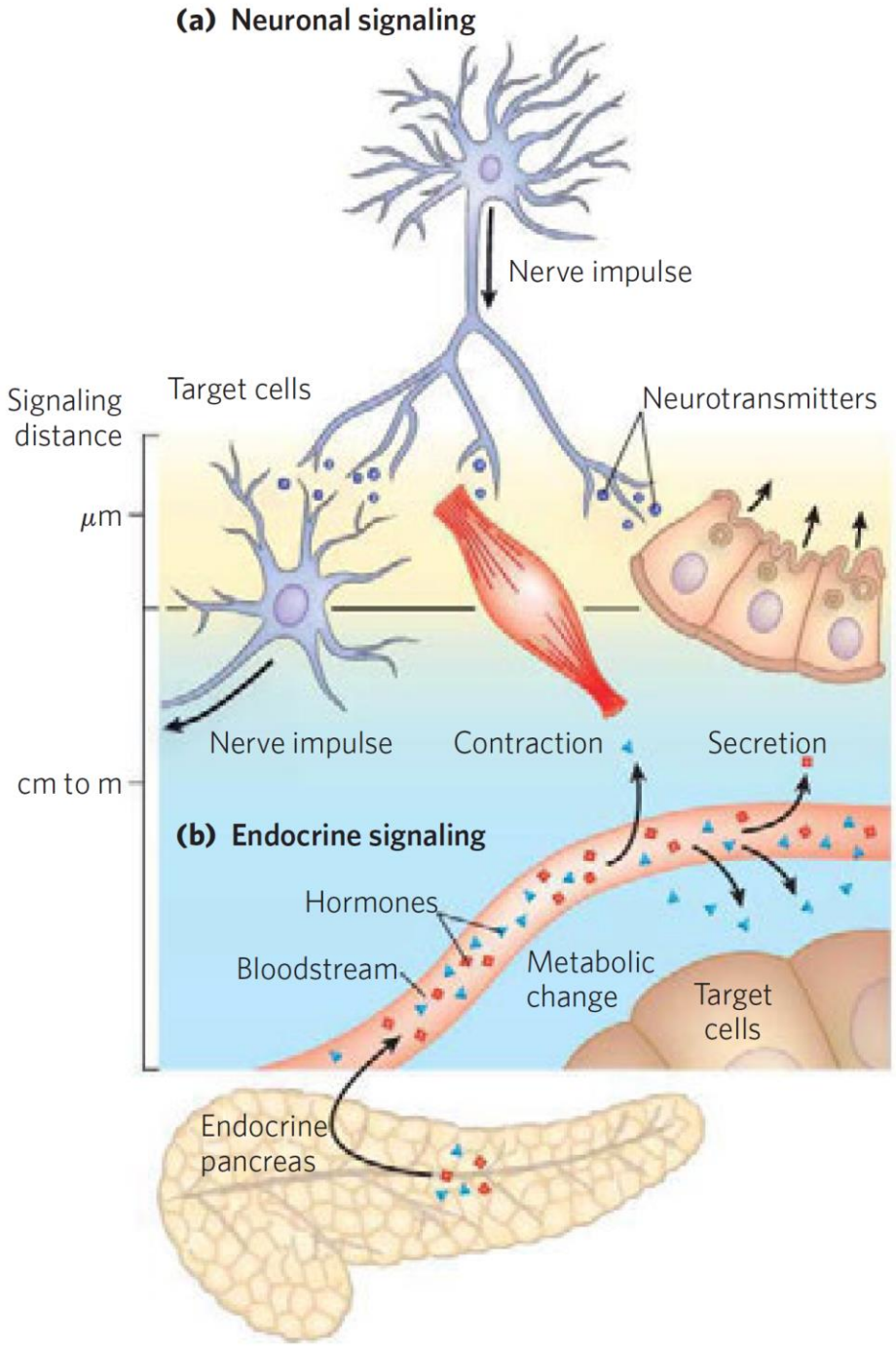
- Yakıt metabolizmasının düzenlenmesi, hormonların pek çok bütünleştirici rollerinden sadece biridir.

- Kompleks organizmalardaki hemen her süreç bir veya birden fazla hormon tarafından düzenlenir: kan basıncının, kan hacminin ve elektrolit dengesinin korunması; embriyogenez; cinsel farklılaşma, gelişme ve üreme; acıkma, beslenme alışkanlığı ve sindirim, bu süreçlerden sadece bir kaçıdır.

- Memelilerin farklı organlarındaki metabolizmanın koordinasyonu nöroendrokrin sistem tarafından düzenlenir.

- Bir dokudaki her bir hücre, organizmanın içinde bulunduğu koşullardaki bir değişikliğe karşı duyarlıdır ve bir ekstrasellüler kimyasal iletici salgılayarak buna yanıt verir.

- Bu kimyasal iletici, diğer hücredeki bir reseptör molekülüne bağlanır ve ikinci hücredeki bir değişikliği tetikler.


(a) Neuronal signaling
Nerve impulse
Signaling distance
Target cells
Neurotransmitters
μm
Nerve impulse
Contraction
Secretion
cm to m
(b) Endocrine signaling
Hormones
Bloodstream
Metabolic change
Target cells
Endocrine pancreas

- Nöronal sinyal üretiminde, kimyasal iletici (nörotransmitör; örneğin asetilkolin) sinaptik yarıktan bir nöron ağındaki bir diğer nörona kadar sadece mikrometrenin bir franksiyonu düzeyinde geçiş yapabilir.

- Bunun aksine hormonlar kan aracılığıyla uzak organlara ve dokulara taşınır; hormonlar hedef hücreleriyle karşılaşmadan önce bir veya daha fazla metre yol alabilir.

- Bu anatomik farklılık dışında, her iki kimyasal iletim mekanizması son derece benzerdir.

- Örneğin epinefrin ve norepinefrin, beyin ve düz kaslarda belli sinapslarda nörotransmitör olarak hareket eder ve aynı zamanda karaciğer ve kasta yakıt metabolizmasını düzenleyen hormonlar olarak iş görür.

- Bütün hormonlar, hormona-duyarlı hedef hücrelerde bulunan özgül reseptörler aracılığıyla etkili olurlar.

- Her bir hücre tipi hormona olan ilgisinin düzeyini belirleyen hormon reseptörlerine sahiptir.

- Ayrıca aynı reseptöre sahip iki hücre tipi, hormon etkisini farklı hücre içi hedeflerde gösterebilir ve bundan dolayı aynı hormona farklı yamt verebilir.

- Hormon etkisinin özgüllüğü, hormon ve reseptörü arasındaki yapısal tamamlayıcılığın bir sonucudur.

- Bu etkileşim oldukça seçicidir, yapısal olarak benzer olan hormonların farklı etkiler göstermesine olanak tanır ve yüksek ilgili etkileşim, hücrelerin çok düşük derişimlerdeki hormonlara yanıt vermesini olası kılar. Hormonal düzenlenmenin aracılık ettiği ilaç tasarımında, ilacın ve doğal hormonun göreceli özgüllüğünün ve ilgisinin bilinmesi zorunludur.

- Hormon-reseptör etkileşini Scatchard analizi ölçülebilir; bu test, istenen koşullar altında afinitenin (kompleks için disosiyasyon sabiti) nicel bir ölçüsünü ve aynı zamanda bir hormon preparasyonunda hormon- bağlanma bölgelerinin sayısını verir.

- Hormon ve reseptörün birbiriyle karşılaşma bölgesi, hormon tipine bağlı olarak hücre dışı, sitozolik veya nükleer olabilir.

- Hormon-reseptör etkileşiminin hücre içi sonuçları genel olarak dört çeşittir: (1) bir hormon-kapılı iyon kanalının açılması veya kapanması sonucu zar potansiyelinde bir değişiklik;
- (2) bir reseptör-enzim kompleksinin hücredışı hormon tarafından aktifleştirilmesi;
- (3) hücre içinde bazı anahtar enzim veya enzimlerin allosterik düzenleyicisi olarak davranan cAMP veya inozitol trifosfat gibi bir ikincil mesajcının üretilmesi; veya
- (4) bir nükleer hormon reseptör proteini tarafından yönlendirilen bazı genlerin ifadelenme düzeyinde bir değişiklik olması.

- Suda çözünen peptit ve amin hormonları (örneğin, insülin ve epinefrin), plazma zarma tutunan hücre-yüzey reseptörlerine bağlanarak hedef hücrelerinin dış yüzünden etkili olurlar.

- Hormon, reseptörün hücredışı bölümüne bağlandığı zaman reseptör, bir allosterik enzime bir efektör molekül bağlandığında oluşan değişikliğe benzer bir yapısal değişikliğe uğrar.

- Bu yapısal değişiklik, hormonların etkilerinin başlatılmasını sağlar.

- Bir hormon-reseptör kompleksi oluşurken tek bir hormon molekülü, pek çok ikincil mesajcı molekülleri üreten bir katalizörü aktifleştirir, böylece reseptör sadece bir sinyal üreticisi olarak değil, aynı zamanda sinyal büyültücüsü olarak da iş görür.

- Pek çok hormon, sinyal kaskadı aracılığıyla etki gösterir, bu kaskadm her bir basamağmda bir katalizör bir diğer katalizörü aktifleştirir ve orijinal sinyal çok fazla büyültülmüş olur.

- Sinyal kaskadma bir örnek, glikojen sentezi ve yıkımının düzenlenmesinde epinefrin tarafından oluşturulur.

- Epinefrin, adenilil siklazı (reseptörü aracılığıyla) aktifleştirir, adenilil siklaz reseptöre bağlı her bir hormon molekülü için pek çok cAMP molekülü oluşturur.

- cAMP, cAMP-bağımlı protein kinazı aktifleştirir; cAMP-bağımlı protein kinaz, fosforilaz kinazı aktifleştirir; fosforilaz kinaz glikojen fosforilazı aktifleştirir.

- Sonuç sinyalin büyültülmesidir: bir epinefrin molekülü, glikojenden binlerce molekül glukoz 1-fosfat üretilmesini sağlar.

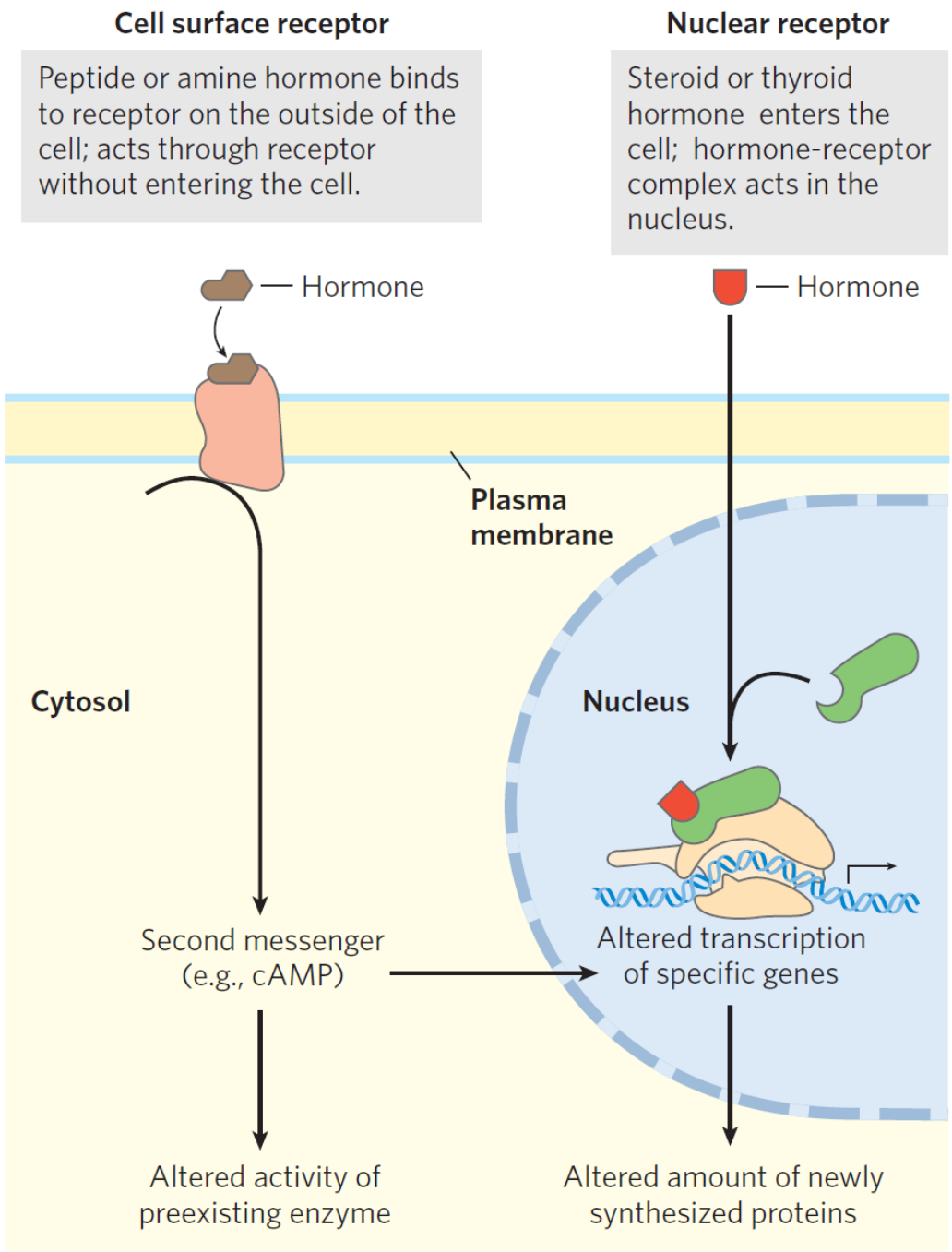
- Suda çözünmeyen hormonlar (steroit, retinoit ve tiroit hormonları), çekirdekteki reseptör proteinlerine ulaşmak için kendi hedef hücrelerinin plazma zarından doğrudan geçer.

- Bu sınıftaki hormonlar, hormon-reseptör kompleksi oluşturarak mesajı taşırlar; bu kompleks, hücrenin enzimatik içeriğini ve dolayısıyla metabolizmasını değiştiren özgül genlerin ifadelenmesini değiştirmek üzere DNA ile etkileşime girer.

- Plazma zarı reseptörleri aracılığıyla etki gösteren hormonlar, genellikle çok hızlı oluşan fizyolojik veya biyokimyasal yanıtları başlatırlar.

- Epinefrin, adrenal medulladan kana salgılandıktan sadece saniyeler sonra, iskelet kası glikojen yıkımını artırarak yanıt verir.

- Bunun aksine, tiroit hormonları ve cinsiyet (steroit) hormonları hedef dokularda saatler hatta günler sonra yanıt oluşturur.


Cell surface receptor
Peptide or amine hormone binds to receptor on the outside of the cell; acts through receptor without entering the cell.
Nuclear receptor
Steroid or thyroid hormone enters the cell; hormone-receptor complex acts in the nucleus.
Hormone
Hormone
Plasma membrane
Cytosol
Nucleus
Second messenger (e.g., cAMP)
Altered transcription of specific genes
Altered activity of preexisting enzyme
Altered amount of newly synthesized proteins

- Yanıt zamanındaki bu farklılıklar, etki şekillerinin farklı olmasıyla açıklanır.

- Genelde, hızlı etki oluşturan hormonlar hücrede daha önceden varolan bir ya da daha çok enzimin aktivitesinde allosterik mekanizmalar veya enzimlerin kovalent modifikasyonuyla bir değişikliğe yol açar.

- Yavaş etki oluşturan hormonlar genellikle gen ifadelenmesini etkileyerek düzenlenilen proteinlerin sentezinde az çok değişiklik oluşturur.

- Memelilerde, kimyasal yapılarına ve etki şekillerine göre birkaç farklı hormon sınıfı vardır. Peptit, amin ve eikozanoit hormonlar yüzey reseptörleri aracılığıyla hedef hücrenin dışından etki gösterirler.

- Steroit, D vitamini, retinoit ve tiroit hormonlar hücreye girer ve nükleer reseptörler aracılığıyla etki gösterir.

- Nitrik oksit hücreye girer fakat sitozoük bir enzim olan guanilil siklazı aktifleştirir.

TABLE 23–1 Classes of Hormones

Type	Example	Synthetic path	Mode of action
Peptide	Insulin, glucagon	Proteolytic processing of prohormone	Plasma membrane receptors; second messengers
Catecholamine	Epinephrine	From tyrosine	
Eicosanoid	PGE_1	From arachidonate (20:4 fatty acid)	
Steroid	Testosterone	From cholesterol	Nuclear receptors; transcriptional regulation
Vitamin D	1α,25-Dihydroxyvitamin D_3	From cholesterol	
Retinoid	Retinoic acid	From vitamin A	
Thyroid	Triiodothyronine (T_3)	From Tyr in thyroglobulin	
Nitric oxide	Nitric oxide	From arginine + O_2	Cytosolic receptor (guanylyl cyclase) and second messenger (cGMP)

- Hormonlar, salgılandıkları noktadan hedef dokulara ulaşma yoluna göre de sınıflandırılabilir.

- Endokrin (Yunanca endon “içinde"; krinein “salıvermek”) hormonlar, kana salıverilir ve vücut içinde hedef hücrelere taşınır.

- Parakrin hormonlar, bir hücreden hücredışı alana salıverilir ve komşu hedef hücrelere difüzlenirler.

- Otokrin hormonlar, bir hücreden salıverilir ve kendi yüzey reseptörlerine bağlanarak aynı hücrede etki gösterir.

- Memeliler, hormonal iletim sistemlerine sahip olan yegane canlılar değillerdir.

- Böcekler ve sıcakkanlı nematotların hormonal düzenlenme sistemleri oldukça gelişmiştir ve temel mekanizmaları memelilerinkine benzerdir.

- Bitkiler de farklı dokularındaki aktiviteleri düzenlemek için hormonal sinyalleri kullanır.

- Hormon etkisinin incelenmesi çalışmaları bitkilerde hayvanlardaki çalışmalar kadar ilerlememiştir, fakat bazı mekanizmaların ortak olduğu bilinmektedir.

- **Peptit Hormonlar**

- Peptit hormonlar 3-200 amino asit kalıntısı içerebilir.

- Bu hormon sınıfı pankreatik hormonlar olan insülin, glukagon ve somatostatin ve hipotalamus ve hipofize ait olan tüm hormonları içerir.

- Bu hormonlar, ribozomlarda daha uzun öncül proteinler (prohormonlar) şeklinde sentezlenirler ve daha sonra salgı vesikülleri içinde paketlenirler ve etki gösterecekleri dokularda aktif peptitleri oluşturmak üzere proteolitik olarak kısaltılırlar.

- İnsülin iki disülfıt bağıyla birleşen A ve B polipeptit zincirlerinden oluşan küçük bir proteindir (M_T 5,700).

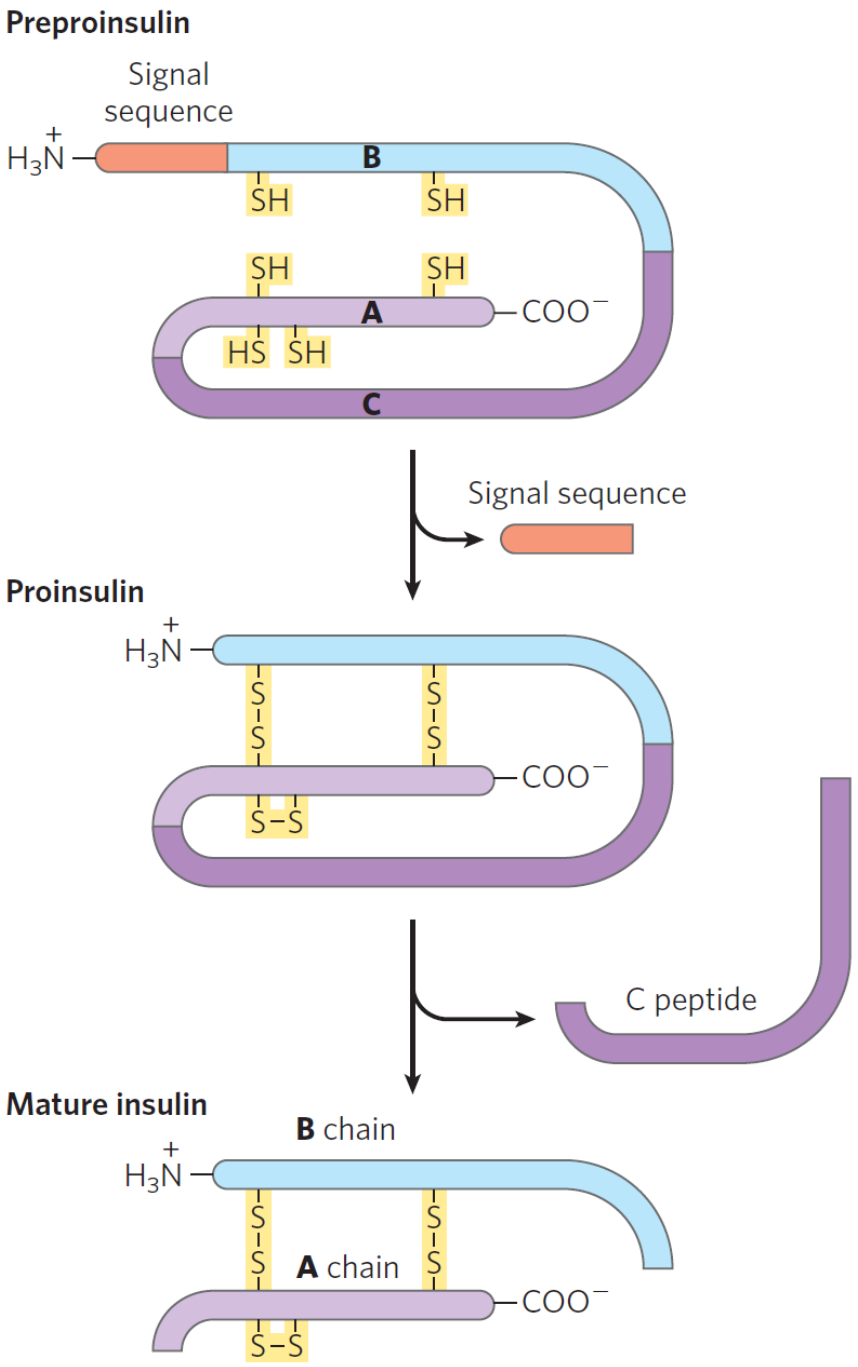
- Pankreasta, inaktif tek zincirli preproinsülin şeklinde sentezlenir.

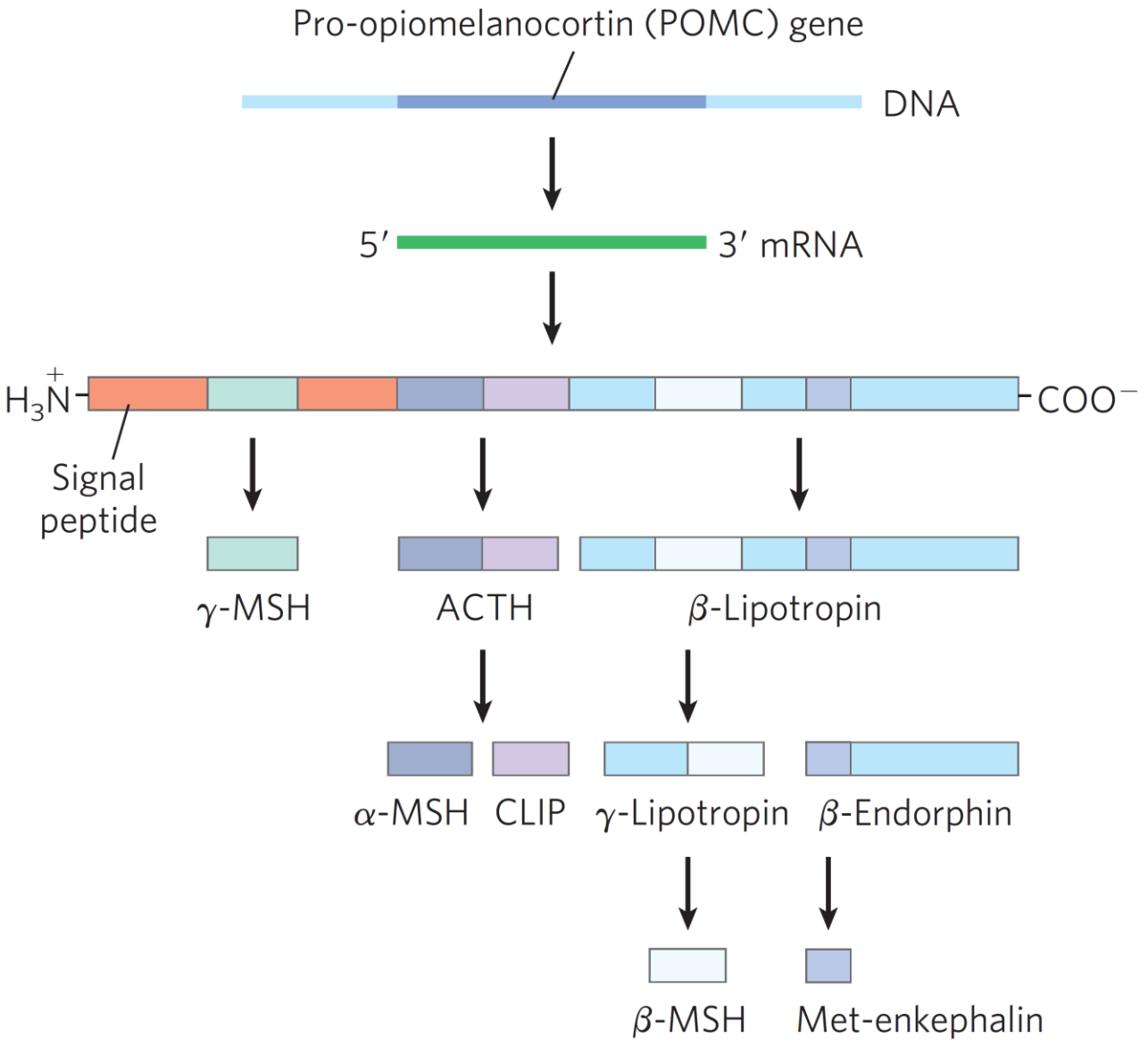
- Preproinsülinin amino ucunda bulunan “sinyal dizisi” preproinsülinin salgı veziküllerine geçişini yönlendirir.

- Sinyal dizisinin proteolitik olarak uzaklaştırılması ve üç disülfit bağının oluşumuyla proinsülin meydana gelir ve pankreatik hücrelerdeki salgı granüllerinde depolanır.

- Artmış kan glukozu insülin salgılanmasını tetiklediği zaman, proinsülin özgül proteazlarla aktif insüline dönüştürülür.

- Proteazlar olgun insülin molekülünü oluşturmak için iki peptit bağını parçalar.


Preproinsulin
Signal sequence
$H_3\overset{+}{N}$
B
SH
SH
SH
SH
A
COO⁻
HS
SH
C
Signal sequence
Proinsulin
$H_3\overset{+}{N}$
S–S
S–S
COO⁻
S–S
C peptide
Mature insulin
B chain
$H_3\overset{+}{N}$
S–S
S–S
A chain
COO⁻
S–S


Pro-opiomelanocortin (POMC) gene
DNA
5′
3′ mRNA
$H_3\overset{+}{N}$
COO⁻
Signal peptide
γ-MSH
ACTH
β-Lipotropin
α-MSH
CLIP
γ-Lipotropin
β-Endorphin
β-MSH
Met-enkephalin

- Prohormon proteinler, bazı durumlarda tek bir peptit hormonu oluştururlar, fakat çoğunlukla aynı prohormonun parçalanmasıyla birkaç aktif hormon oluşturulur.

- Pro-opiomelanokortin (POMC), tek bir gen tarafından kodlanan çoklu hormonların en iyi bilinen örneğidir.

- POMC geni biyolojik olarak aktif en az dokuz peptide parçalanan büyük bir polipeptidi kodlar.

- Peptit hormonların terminal kalıntıları TRH'da olduğu gibi çoğunlukla modifiye edilir.

- Salgı granülleri içindeki peptit hormonların derişimi o kadar yüksektir ki içeriği hemen hemen kristallenmiştir; bir granülün içeriği egzositozla salıverildiği zaman derhal çok fazla miktarda hormon açığa çıkar.

- Peptit üreten endokrin bezler olarak iş gören kapilerler deliklidir (olduğundan daha ince ve peptitlere geçirgen), bu yüzden salgılanan hormon molekülleri, farklı yerlerdeki hedef hücrelere taşınmak üzere derhal kan dolaşımına girerler.

- Peptit hormonların tümü, plazma zarındaki reseptörleri aracılığıyla etkilerini gösterirler.

- Bu hormonlar, sitozol içinde bir ikincil mesajcının (cAMP, Ca^{+2}, veya diğerleri) oluşmasına neden olurlar, ikincil mesajcılar bazı hücreiçi enzimlerin aktivitesini değiştirerek hücrelerin metabolizmasını etkilerler.

- **Katekolamin Hormonları:**

- Suda çözünen bileşikler olan epinefrin ve nonepinefrin tirozinden sentezlenir ve yapısal olarak ilgili bileşik olan katekol nedeniyle katekolaminler olarak adlandırılır.

- Beyinde ve diğer nöral dokularda üretilen katekolaminler nörotransmitör olarak işlev gösterir, fakat epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin) hormon olarak adrenal bezlerde de sentezlenir ve salgılanır.

- Peptit hormonlara benzer şekilde katekolaminler salgı granülleri içinde hayli yüksek derecede yoğunlaşmıştır ve egzositozla salıverilirler ve hücreiçi ikincil mesajcıları oluşturmak üzere yüzey reseptörleri aracılığıyla etkili olurlar.

- Katekolaminler, akut strese çok çeşitli fizyolojik yanıtlar oluştururlar.

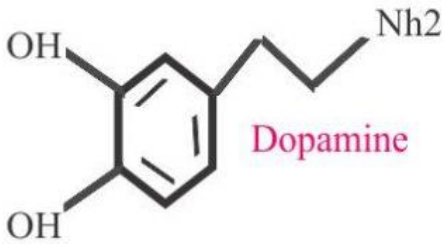
Catecholamines

L-Tyrosine (Precursor)

↓ Tyrosine hydroxylase

Dopa

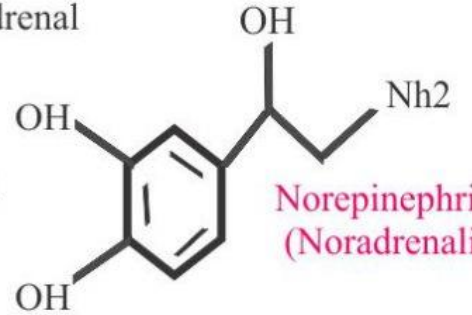
↓ Dopa decarboxylase



Dopamine

Dopamine → Stored in the Sympathetic nerve endings and adrenal medulla

↓ Dopamine β Hydroxylase

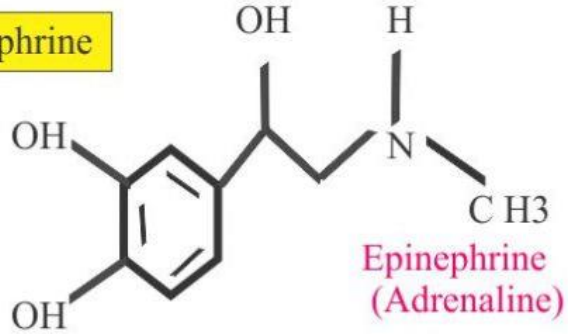


Norepinephrine (Noradrenaline)

Norepinephrine → Stored in the adrenal medulla

↓ Phenylethanolamin-N-methyltransferase

Epinephrine



Epinephrine (Adrenaline)

labpedia.net

- **Eikozanoitler:**

- Eikozanoit hormonlar (prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler) 20 karbonlu çoklu doymamış yağ asidi araşidonattan türerler.

- Bu hormonlar daha ileri düzeyde sentezlenmez ve depolanmazlar, fakat gereksinildiği zaman zar fosfolipitlerinden fosfolipaz A_2 ile enzimatik olarak serbestleştirilen araşidonattan üretilirler.

- Prostaglandinleri ve tromboksanları oluşturan yolun enzimleri memeli dokularmda çok yaygm bir şekilde bulunmaktadır; hücrelerin pek çoğu bu sinyalleri üretebilir ve pek çok dokunun hücreleri plazma zarındaki özgül reseptörler aracılığıyla yanıt oluşturabilir.

- Eikozanoit hormonlar bir hücrenin dışındaki dokuklar arası sıvı içine salgılanırlar (öncelikle kana değil) ve komşu hücreler üzerinde parakrin özellikte etki gösterirler.

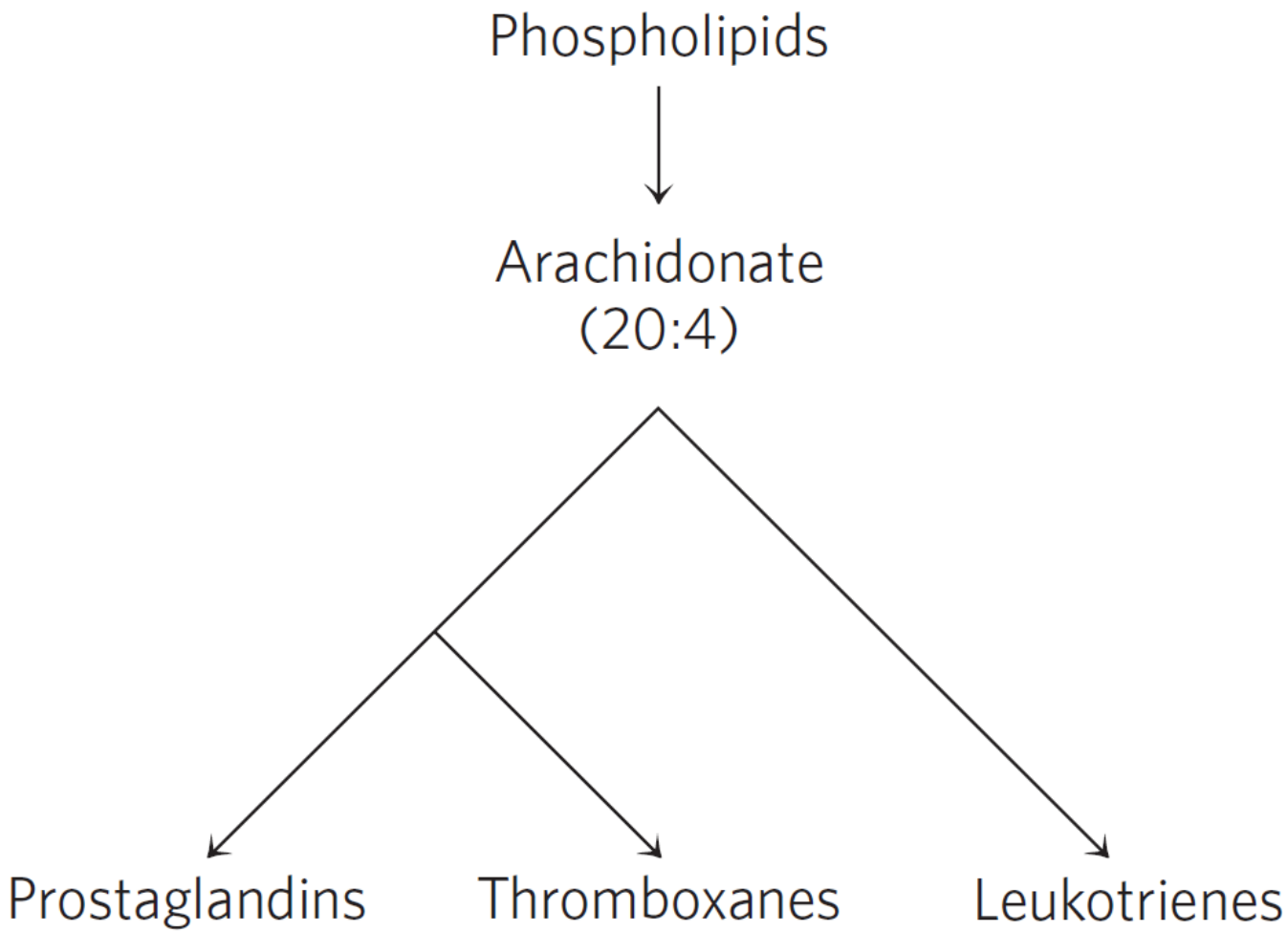
- Prostaglandinler, incebağırsak ve uterusta olduğu gibi, düz kasların da kasılmasını sağlarlar (ve bu nedenle doğum indüksiyonunda kullanılabilirler).

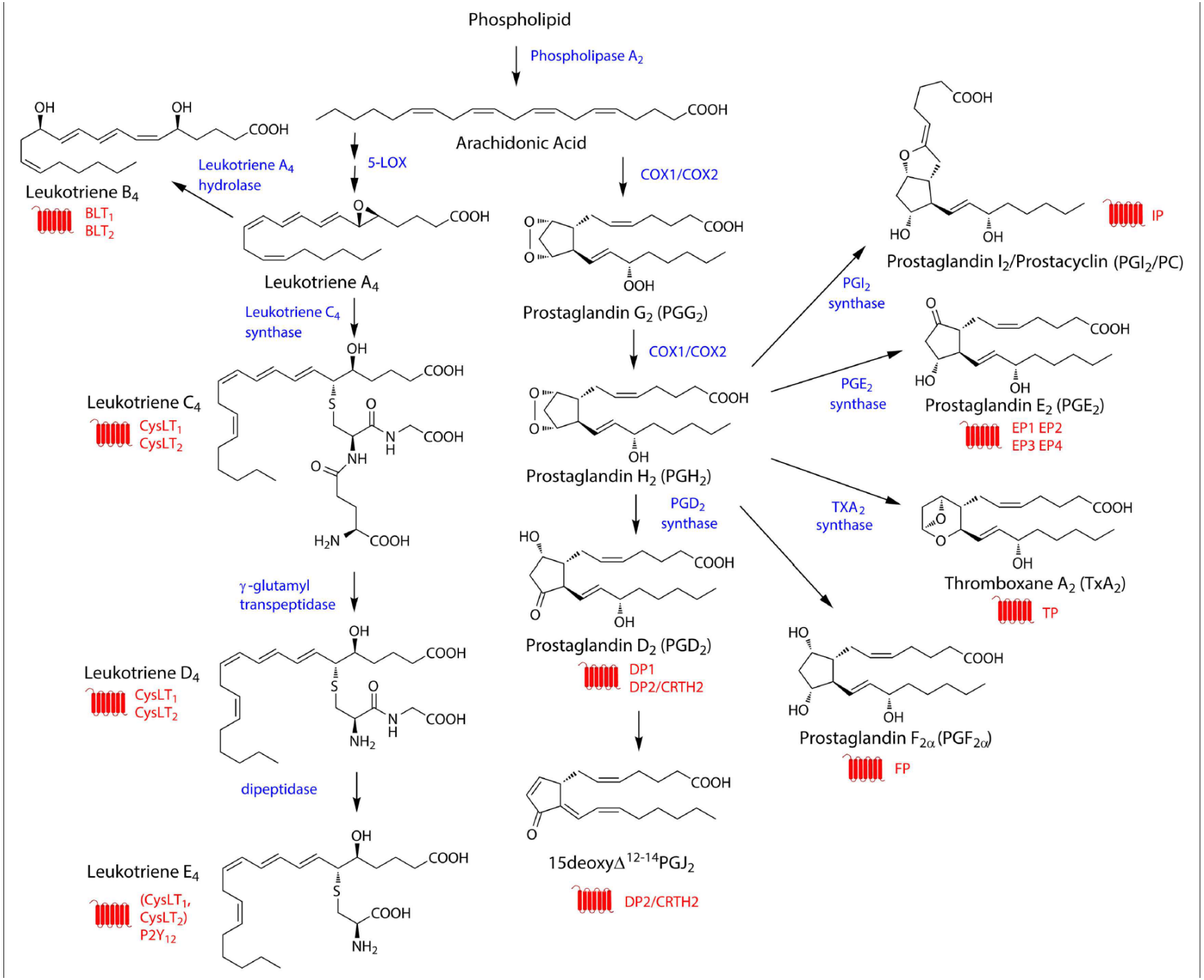
- Aynı zamanda bütün dokulardaki ağrı ve inflamasyon ile de ilgilidirler.

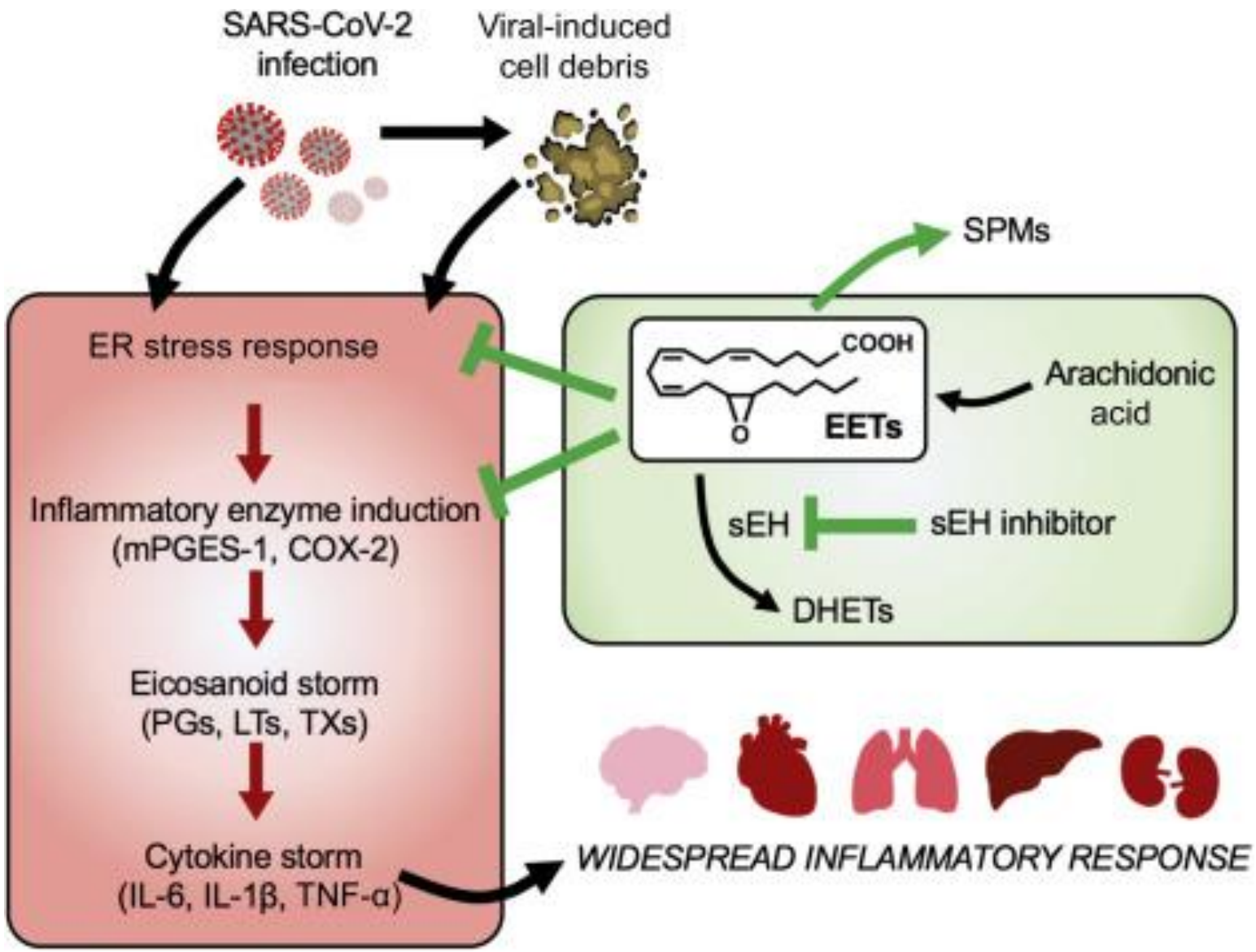
- Antienflamatuvar ilaçlar, sıklıkla prostaglandin sentez yolundaki basamaklan inhibe ederek etki gösterirler.

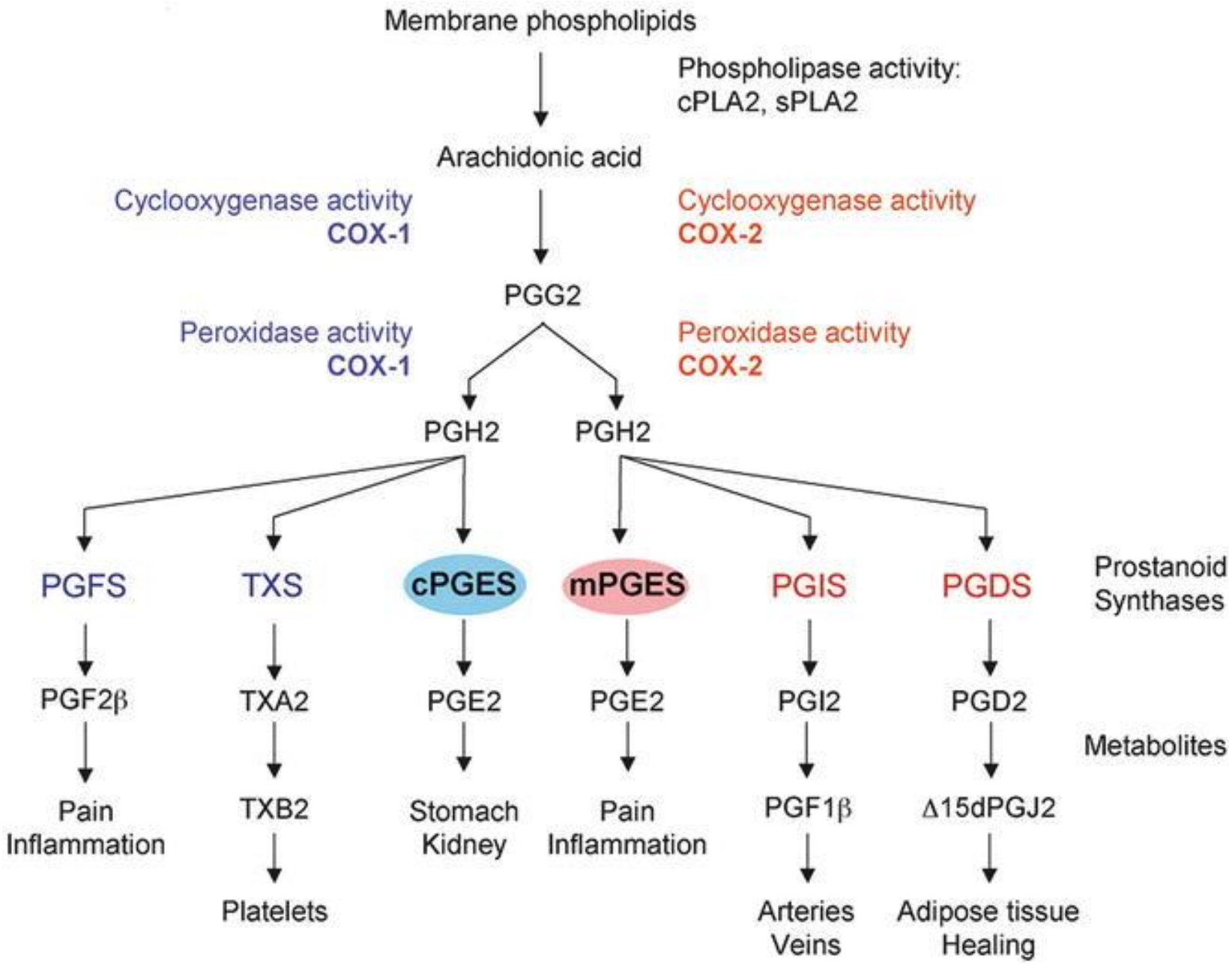
- Tromboksanlar, trombosit işlevini ve dolayısıyla kan pıhtılaşmasını düzenlerler.

- Lökotrienler (LTC4 ve LTD4), ince bağırsak, pulmoner hava yolları ve trakaedeki düz kas kasılmasını stimüle ederler ve anaflaksi adı verilen ağır immün yanıtının aracılarıdır.

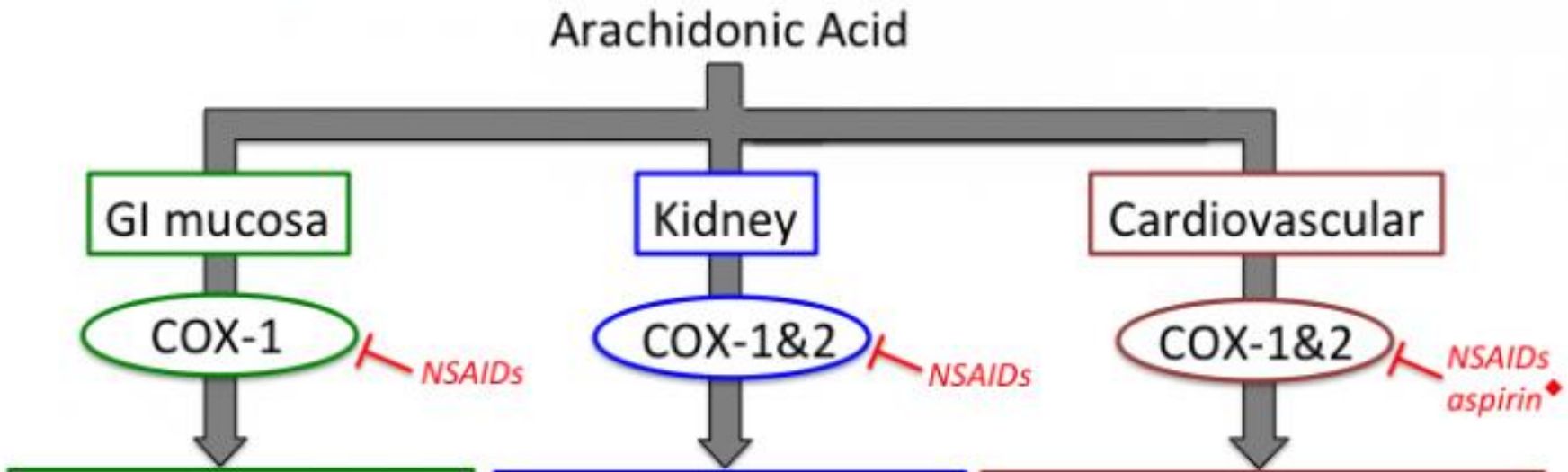

Phospholipids
Arachidonate
(20:4)
Prostaglandins
Thromboxanes
Leukotrienes


Phospholipid
Phospholipase A2
Arachidonic Acid
5-LOX
COX1/COX2
Leukotriene A4 hydrolase
Leukotriene B4
BLT1
BLT2
Leukotriene A4
Leukotriene C4 synthase
Leukotriene C4
CysLT1
CysLT2
γ-glutamyl transpeptidase
Leukotriene D4
CysLT1
CysLT2
dipeptidase
Leukotriene E4
(CysLT1, CysLT2)
P2Y12
Prostaglandin G2 (PGG2)
COX1/COX2
Prostaglandin H2 (PGH2)
PGD2 synthase
Prostaglandin D2 (PGD2)
DP1
DP2/CRTH2
15deoxyΔ12-14PGJ2
DP2/CRTH2
PGI2 synthase
Prostaglandin I2/Prostacyclin (PGI2/PC)
IP
PGE2 synthase
Prostaglandin E2 (PGE2)
EP1 EP2
EP3 EP4
TXA2 synthase
Thromboxane A2 (TxA2)
TP
Prostaglandin F2α (PGF2α)
FP


SARS-CoV-2 infection
Viral-induced cell debris
SPMs
ER stress response
COOH
O
EETs
Arachidonic acid
Inflammatory enzyme induction (mPGES-1, COX-2)
sEH
sEH inhibitor
DHETs
Eicosanoid storm (PGs, LTs, TXs)
Cytokine storm (IL-6, IL-1β, TNF-α)
WIDESPREAD INFLAMMATORY RESPONSE


Membrane phospholipids
Phospholipase activity:
cPLA2, sPLA2
Arachidonic acid
Cyclooxygenase activity
COX-1
Cyclooxygenase activity
COX-2
PGG2
Peroxidase activity
COX-1
Peroxidase activity
COX-2
PGH2
PGH2
PGFS
TXS
cPGES
mPGES
PGIS
PGDS
Prostanoid
Synthases
PGF2β
TXA2
PGE2
PGE2
PGI2
PGD2
Metabolites
Pain
Inflammation
TXB2
Stomach
Kidney
Pain
Inflammation
PGF1β
Δ15dPGJ2
Platelets
Arteries
Veins
Adipose tissue
Healing

NSAID Side Effects:



PGE_2:

- gastric protection
  - ↑mucus secretion
  - ↑bicarbonate
  - ↑mucosal blood flow

PGE_2 & PGI_2:

- afferent arteriolar vasodilation (↑GFR)
- ↑Na & water excretion

PGI_2 & TXA_2:

- Vascular (COX-2: PGI_2):
  - vasodilation
  - inhibit platelet aggregation
- Platelet (COX-1: TXA_2)
  - platelet aggregation
  - vasoconstriction

COX-1 inhibition:

- Peptic ulcers
- GI bleeding

COX inhibition:

- Na & water retention
- Hypertension
- Hemodynamic acute kidney injury

COX-2 > COX-1 inhibition:

- Stroke
- Myocardial infarction

◆ Low dose aspirin irreversibly inhibits platelet COX-1

- **Steroit Hormonlar:**

- Steroit hormonlar (adrenokortikal hormonlar ve cinsiyet hormonları) birkaç endokrin dokuda (gonadlar, adrenal korteks ve plasenta) kolesterolden sentezlenirler ve taşıyıcı proteinlere bağlanarak kan dolaşımı aracılığıyla hedef hücrelerine taşınırlar.

- Adrenal kortekste iki genel tip kortikosteroit hormondan 50'nin üzerinde hormon üretilir.

- Bunlar, kolesterolün D halkasından yan zinciri uzaklaştıran ve keto ve hidroksil grupları oluşturmak için oksijenin alındığı tepkimelerle oluşturulur.

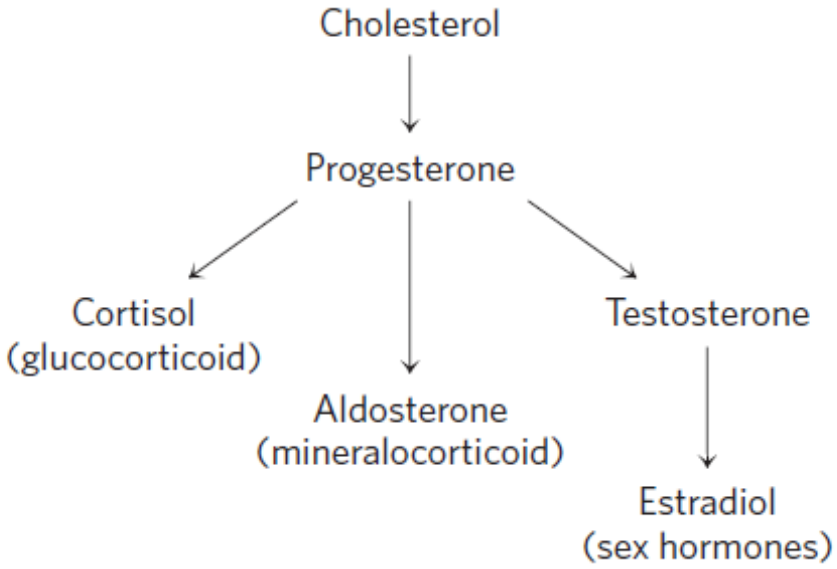
- Bu tepkimelerin pek çoğu sitokrom P-450 enzimlerini içerir.

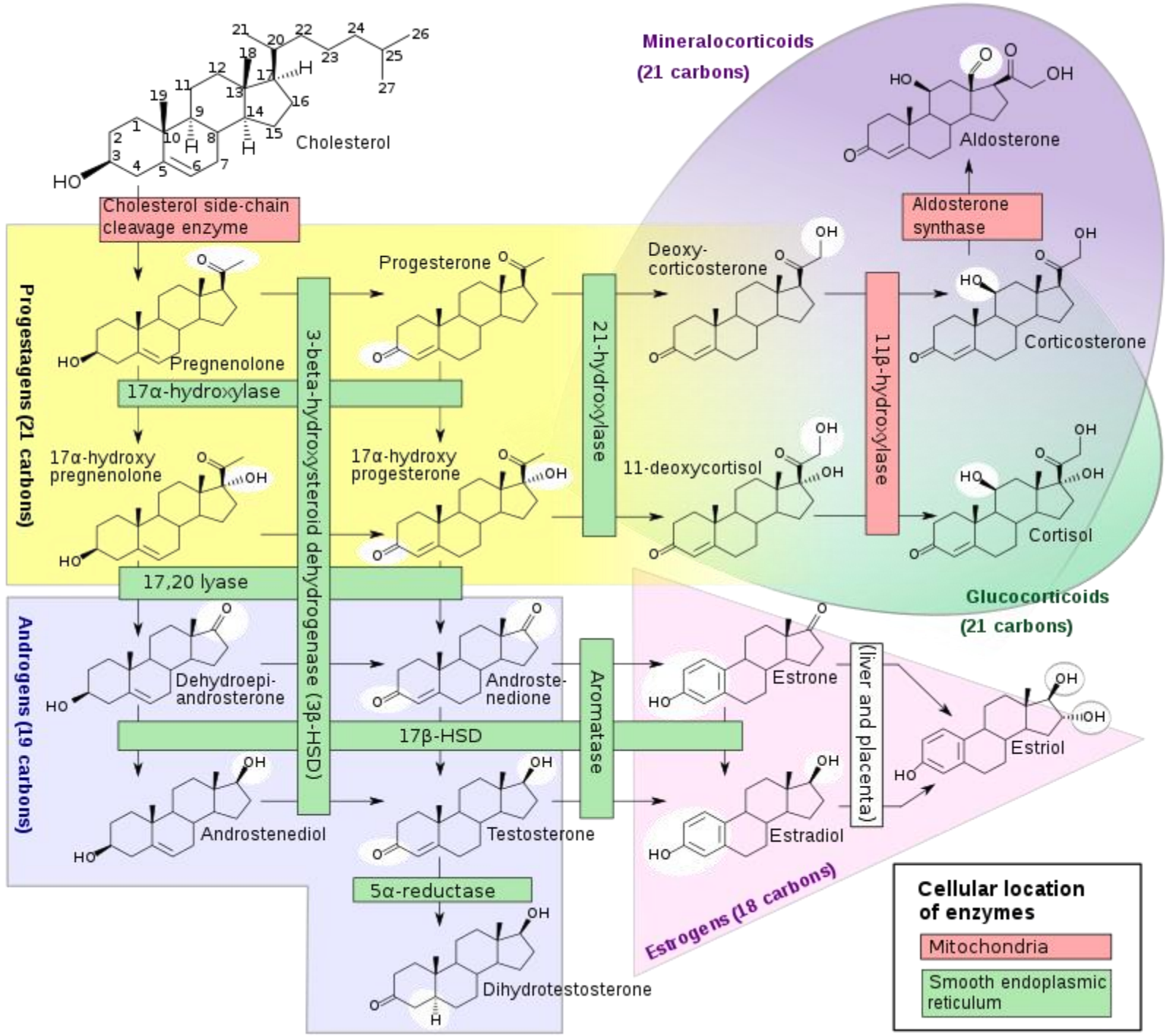
- Steroit hormonların tümü, özgül genlerin ifadelenme düzeyini değiştiren nükleer reseptörler aracılığıyla etki gösterirler.

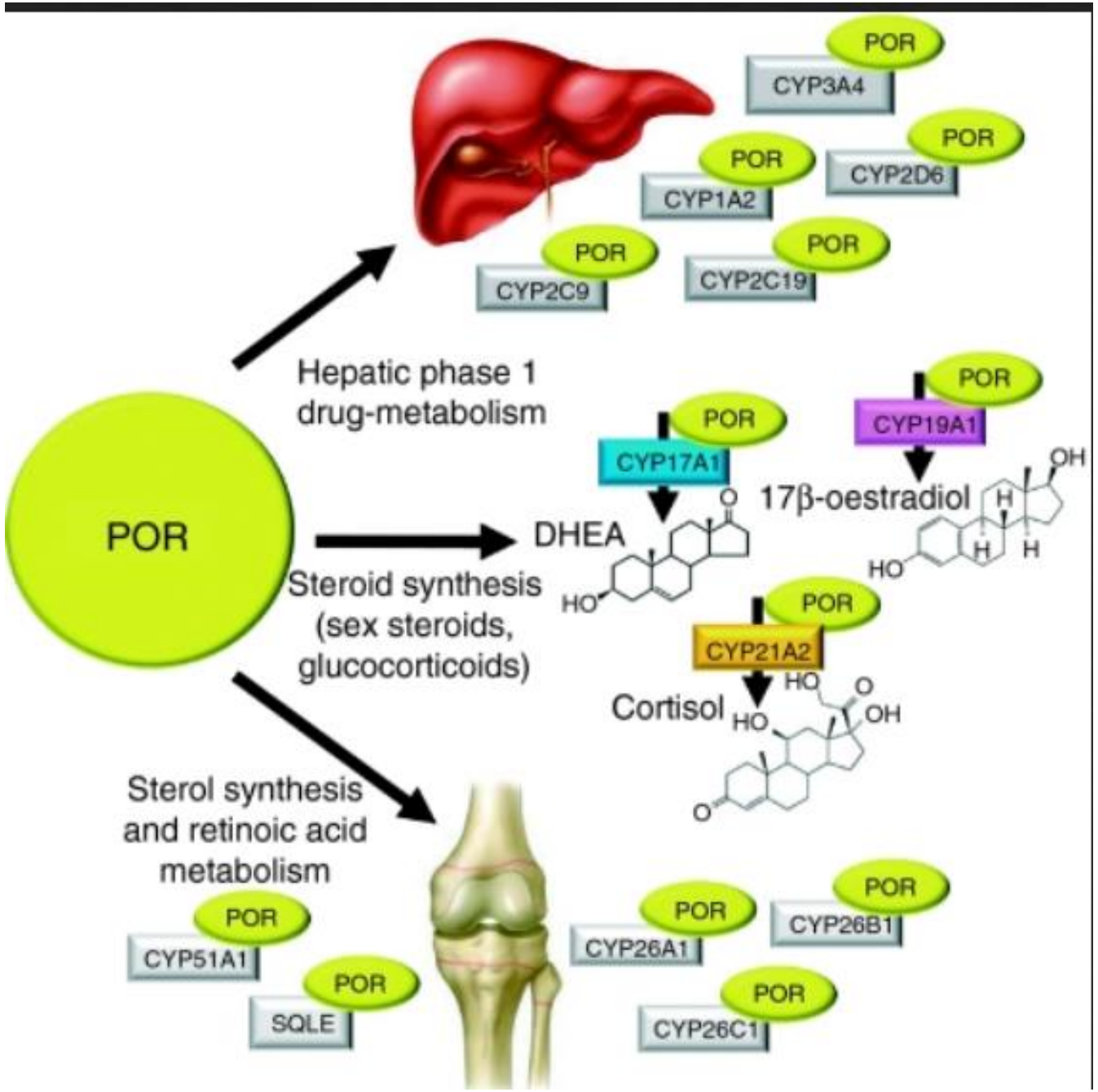
- Glukokortikoitler (kortizol gibi) başlıca karbohitrat metabolizmasmı etkiler; mineralkortikoidler (aldosteron) kandaki elektrolitlerin derişimini düzenler. Androjenler (testosteron) ve östrojenler (östradiol) testislerde ve overlerde ve bir dereceye kadar adrenal kortekste sentezlenirler.

- Bu hormonların sentezleri aynı zamanda kolesterolün yan zincirini koparan ve yapıya oksijen atomlarını sokan sitokrom P-450 enzimlerini içerir.

- Bu hormonlar, cinsel gelişimi, cinsel davranışı ve üremeyle ilgili ve ilgili olmayan diğer işlevleri etkiler.




Cholesterol
Cholesterol side-chain cleavage enzyme
Mineralocorticoids
(21 carbons)
Aldosterone
Aldosterone synthase
Progestagens (21 carbons)
Pregnenolone
Progesterone
Deoxy-corticosterone
Corticosterone
17α-hydroxylase
3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD)
21-hydroxylase
11β-hydroxylase
17α-hydroxy pregnenolone
17α-hydroxy progesterone
11-deoxycortisol
Cortisol
17,20 lyase
Glucocorticoids
(21 carbons)
Androgens (19 carbons)
Dehydroepi-androsterone
Androste-nedione
Androstenediol
Testosterone
17β-HSD
Aromatase
5α-reductase
Dihydrotestosterone
Estrone
Estradiol
(liver and placenta)
Estriol
Estrogens (18 carbons)
Cellular location of enzymes
Mitochondria
Smooth endoplasmic reticulum


POR
CYP3A4
POR
CYP2D6
POR
CYP1A2
POR
CYP2C9
POR
CYP2C19
Hepatic phase 1
drug-metabolism
POR
CYP17A1
POR
CYP19A1
17β-oestradiol
DHEA
POR
CYP21A2
Cortisol
Steroid synthesis
(sex steroids,
glucocorticoids)
Sterol synthesis
and retinoic acid
metabolism
POR
CYP51A1
POR
SQLE
POR
CYP26A1
POR
CYP26B1
POR
CYP26C1

- **Vitamin D Hormonu**

- Kalsitriol (1,25-dihidroksikolekalsiferol), karaciğer ve böbrekte bulunan hidroksilenme enzimleriyle D vitamininden oluşturulur.

- D vitamini diyetten sağlanır veya derideki 7-dehidrokolesterolün (güneş ışığı taralından) fotoliziyle oluşturulur.

- Kalsitriol kemikten Ca^{+2} çözülmesi ve Ca^{+2} çökmesi arasındaki dengeyi ve kandaki Ca^{+2} derişimini düzenleyerek Ca^{+2} homeostazında paratiroit hormonla uyum içinde çalışır.

- Nükleer reseptörler aracılığıyla etki gösteren kalsitriol, diyetteki Ca^{+2}'un alınmasında esansiyel olan intestinal Ca^{+2} bağlayıcı proteinin sentezini aktifleştirir.

- Diyetle yetersiz D vitamini alınması veya kalsitriol biyosentezindeki hatalar raşitizm gibi ciddi hastalıklara yol açar.

7-Dehydrocholesterol

↓ UV light

Vitamin D_3
(cholecalciferol)

↓

25-Hydroxycholecalciferol

↓

1α,25-Dihydroxycalcitriol

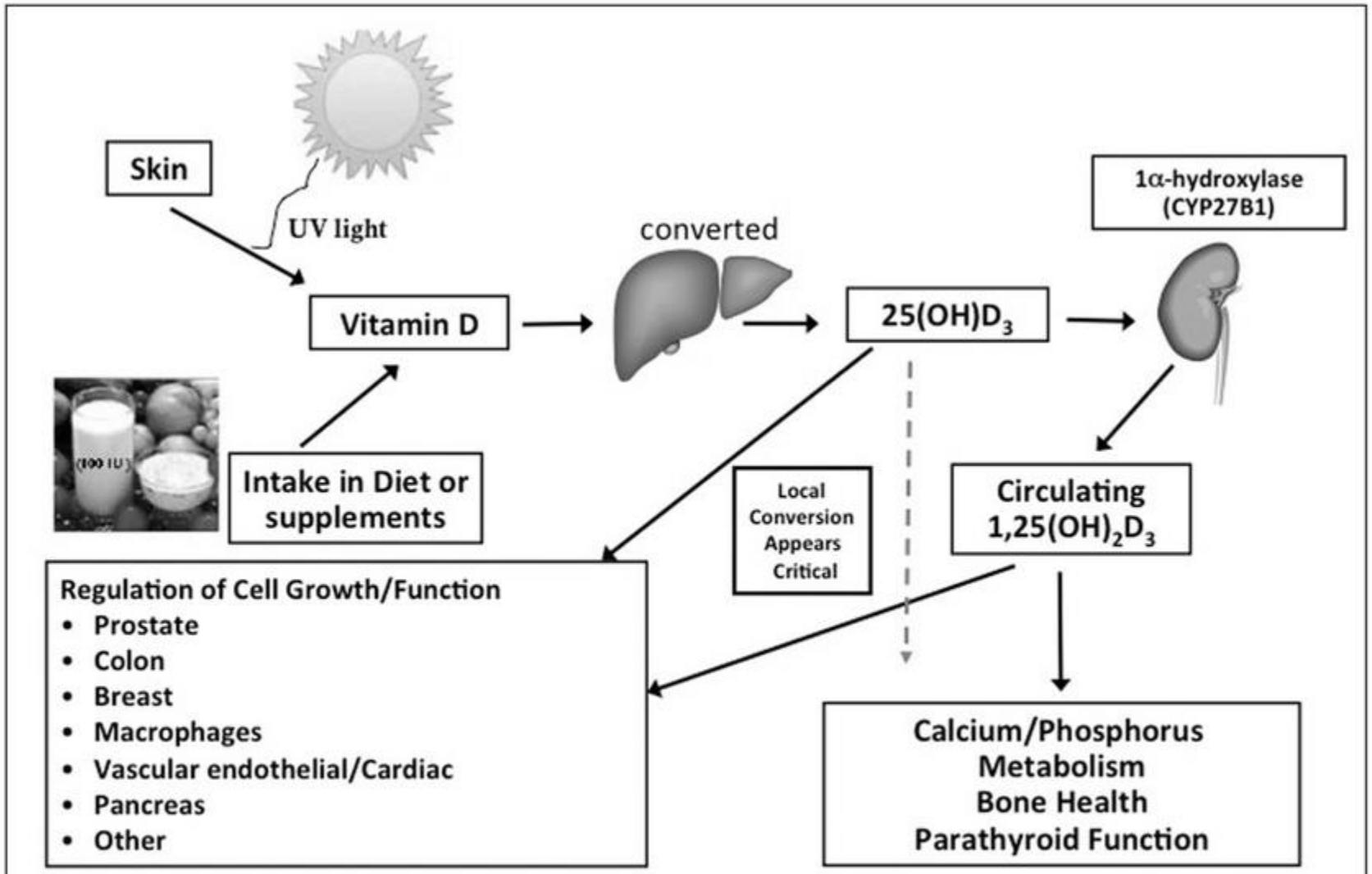
β-Carotene

↓

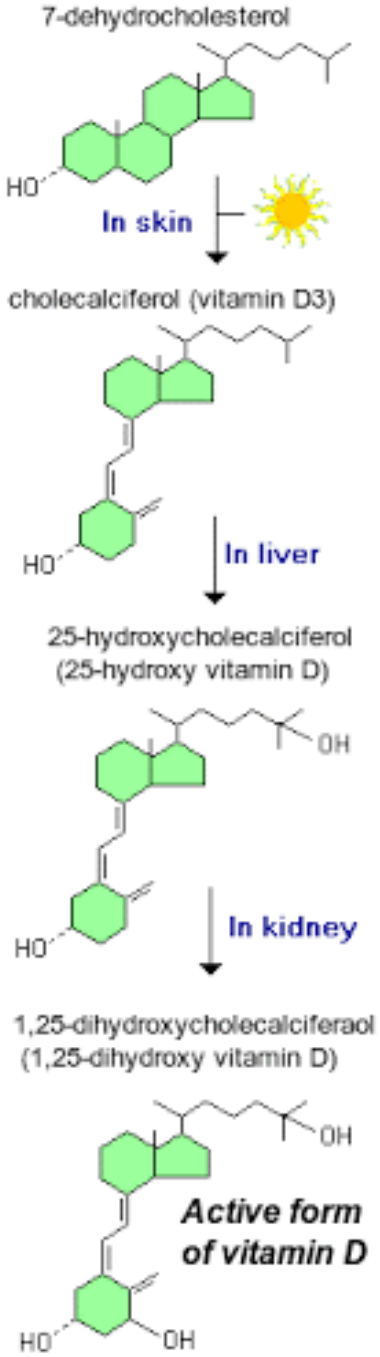
Vitamin A_1
(retinol)

↓

Retinoic acid



Modified from Holick MF. In: Avioli L, Krane S, eds. Metabolic bone disease and clinically related disorders (3rd ed.). San Diego, CA: Academic Press, 1988; 123–64.



- **Retinoit Hormonlar**

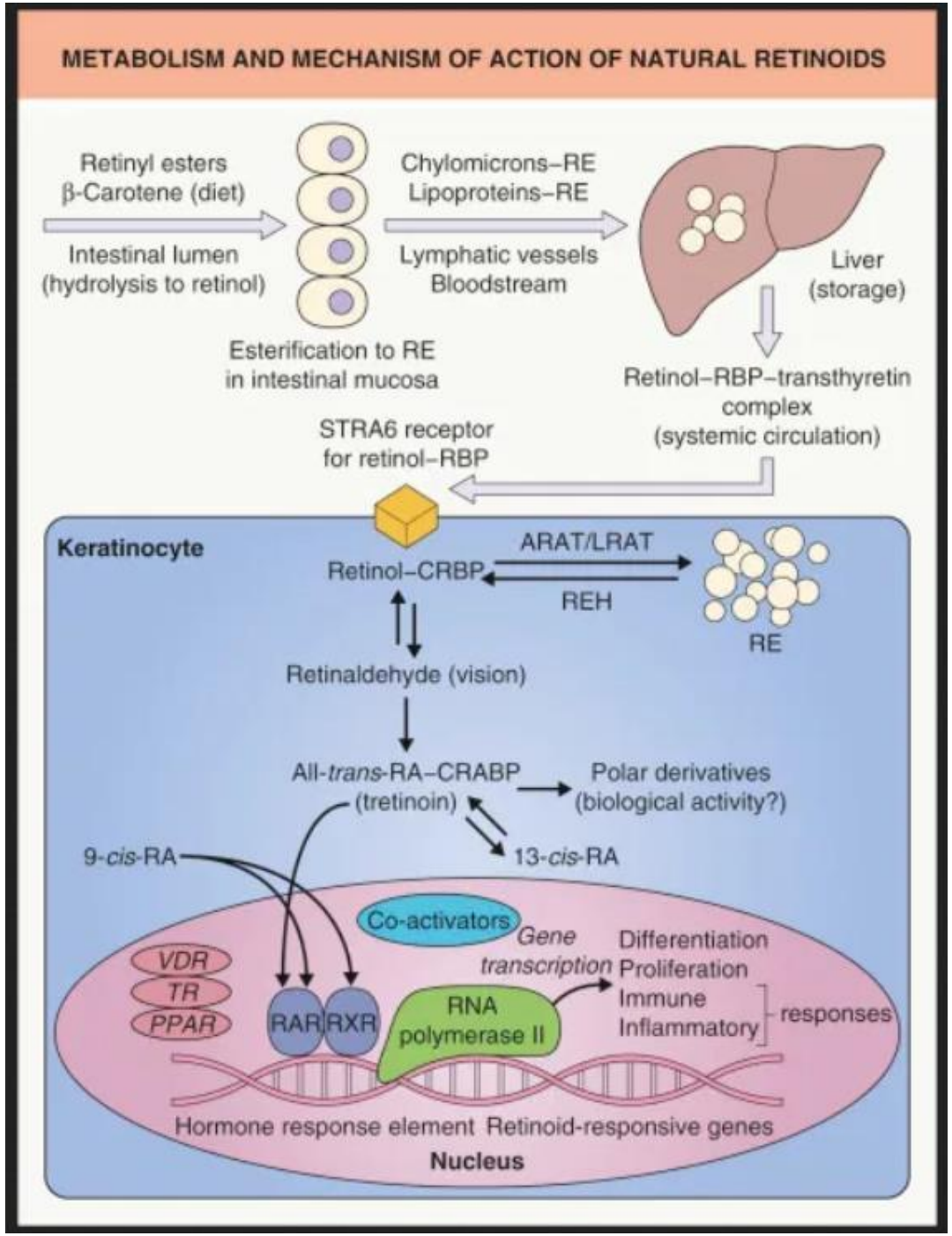
- Retinoitler, nükleer reseptörler aracılığıyla hücre büyümesi, yaşaması ve farklılaşmasını düzenleyen etkin hormonlardır.

- Prohormon retinol, başlıca karaciğerde A vitamininden sentezlenir ve pek çok doku retinolü retinoik asit (RA) hormonuna dönüştürür.

- Tüm dokular retinoitlerin hedefidir, çünkü hücre tiplerinin tümü en azından bir nükleer retinoit reseptör formuna sahiptir.

- Yetişkinlerdeki başlıca hedefler, kornea, deri, akciğer ve trakeanın epitel hücreleri ve immün sistemdir.

- RA, büyüme ve farklılaşma için esansiyel olan proteinlerin sentezini düzenler.

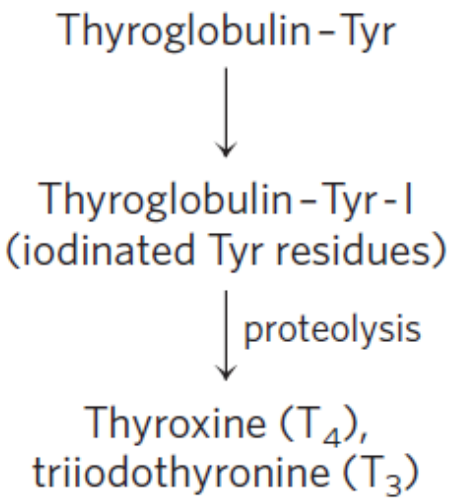

METABOLISM AND MECHANISM OF ACTION OF NATURAL RETINOIDS
Retinyl esters
β-Carotene (diet)
Intestinal lumen
(hydrolysis to retinol)
Esterification to RE
in intestinal mucosa
Chylomicrons–RE
Lipoproteins–RE
Lymphatic vessels
Bloodstream
Liver
(storage)
Retinol–RBP–transthyretin
complex
(systemic circulation)
STRA6 receptor
for retinol–RBP
Keratinocyte
Retinol–CRBP
ARAT/LRAT
REH
RE
Retinaldehyde (vision)
All-trans-RA–CRABP
(tretinoin)
Polar derivatives
(biological activity?)
13-cis-RA
9-cis-RA
Co-activators
Gene
transcription
Differentiation
Proliferation
Immune
Inflammatory
responses
VDR
TR
PPAR
RAR
RXR
RNA
polymerase II
Hormone response element
Retinoid-responsive genes
Nucleus

❖ Tiroit Hormonlar

❖ Tiroit hormonları olan T4 (tiroksin) ve T3 (triiyodotironin) tiroit bezinde öncül protein tiroglobulinden (Mr 650,000) sentezlenir.

❖ Tiroglobulindeki iki Tyr kalıntısı enzimatik olarak iyotlanır ve kovalent olarak birleşir; proteolizle serbest T4 ve T3 açığa çıkar.

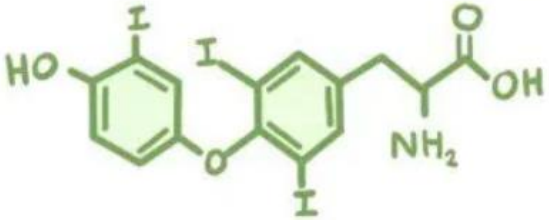
❖ Tiroit hormonlar, özellikle karaciğer ve kasta, anahtar katabolik enzimleri kodlayan genlerin ifadelenmesini aktifleştirerek enerji-verici metabolizmayı stimüle eder.



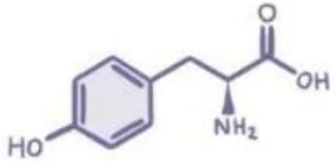
THYROID HORMONES

HELP REGULATE our BODY's METABOLISM

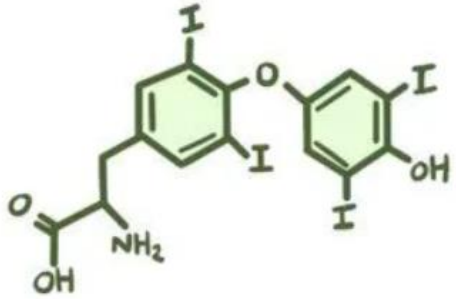
TRIIODOTHYRONINE (T_3)



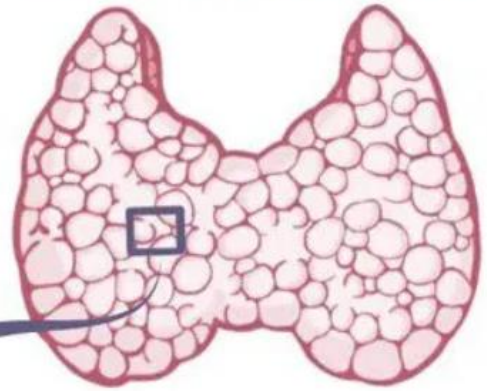
TYROSINE
- BASED



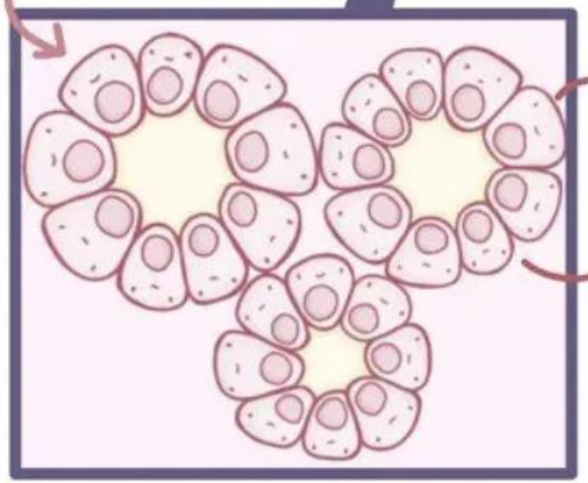
THYROXINE
(T_4 or TETRAIODOTHYRONINE)



THYROID GLAND



FOLLICLES



FOLLICULAR CELLS
(THYROCYTES)

Nitrik Oksit (NO)

- Nitrik oksit, NO sentaz tarafından katalizlenen bir tepkimede arjininin guanidino azotu ve moleküler oksijenden sentezlenen göreceli olarak kararlı bir serbest radikaldir.

- Bu enzim nöronlar, makrofajlar, hepatositler, düz kas hücreleri, kan damarlarının endotel hücreleri ve böbreğin epitel hücreleri gibi pek çok dokuda ve hücre tipinde bulunur.

- NO, salgılandığı bölgenin yakınında etki gösterir, hedef hücreye girer ve ikincil mesajcı cGMP'nin oluşumunu katalizleyen sitozolik enzim guanilil siklazı aktifleştirir.

$$\text{Arginine} + 1\tfrac{1}{2}\text{NADPH} + 2\text{O}_2 \longrightarrow \text{NO}^{\bullet} + \text{citrulline} + 2\text{H}_2\text{O} + 1\tfrac{1}{2}\text{NADP}^{+}$$

- cGMP'ye bağımlı bir protein kinaz, anahtar proteinleri fosforile ederek ve aktivitelerini değiştirerek NO'nun etkilerine aracılık eder.

- Örneğin, kan damarlarını çevreleyen düz kastaki kasılma proteinlerinin fosforilasyonu kası gevşeterek kan basıncını düşürür.

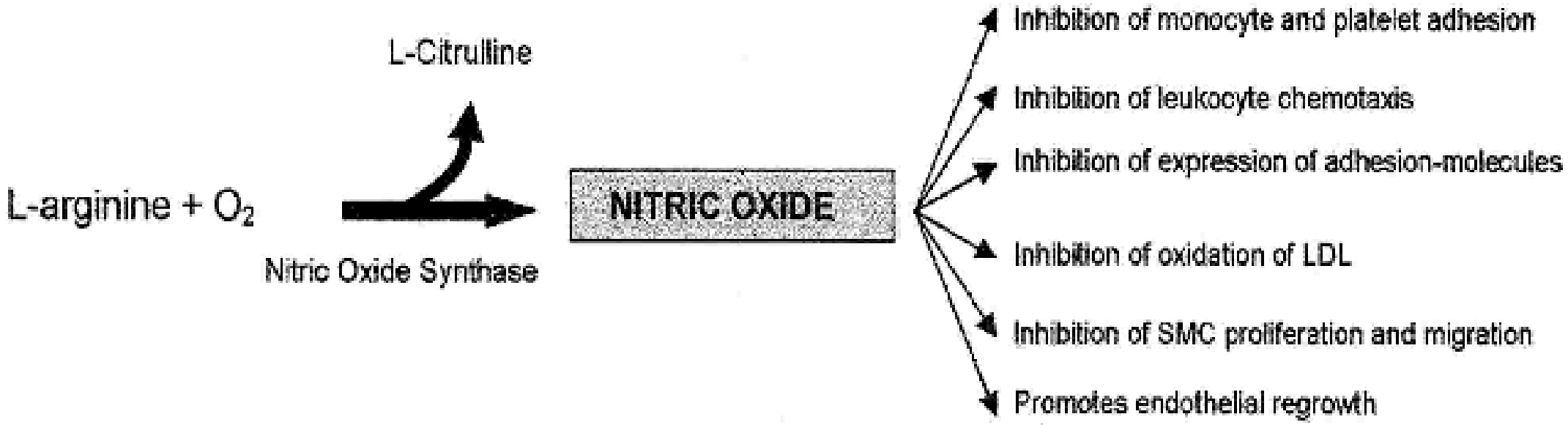
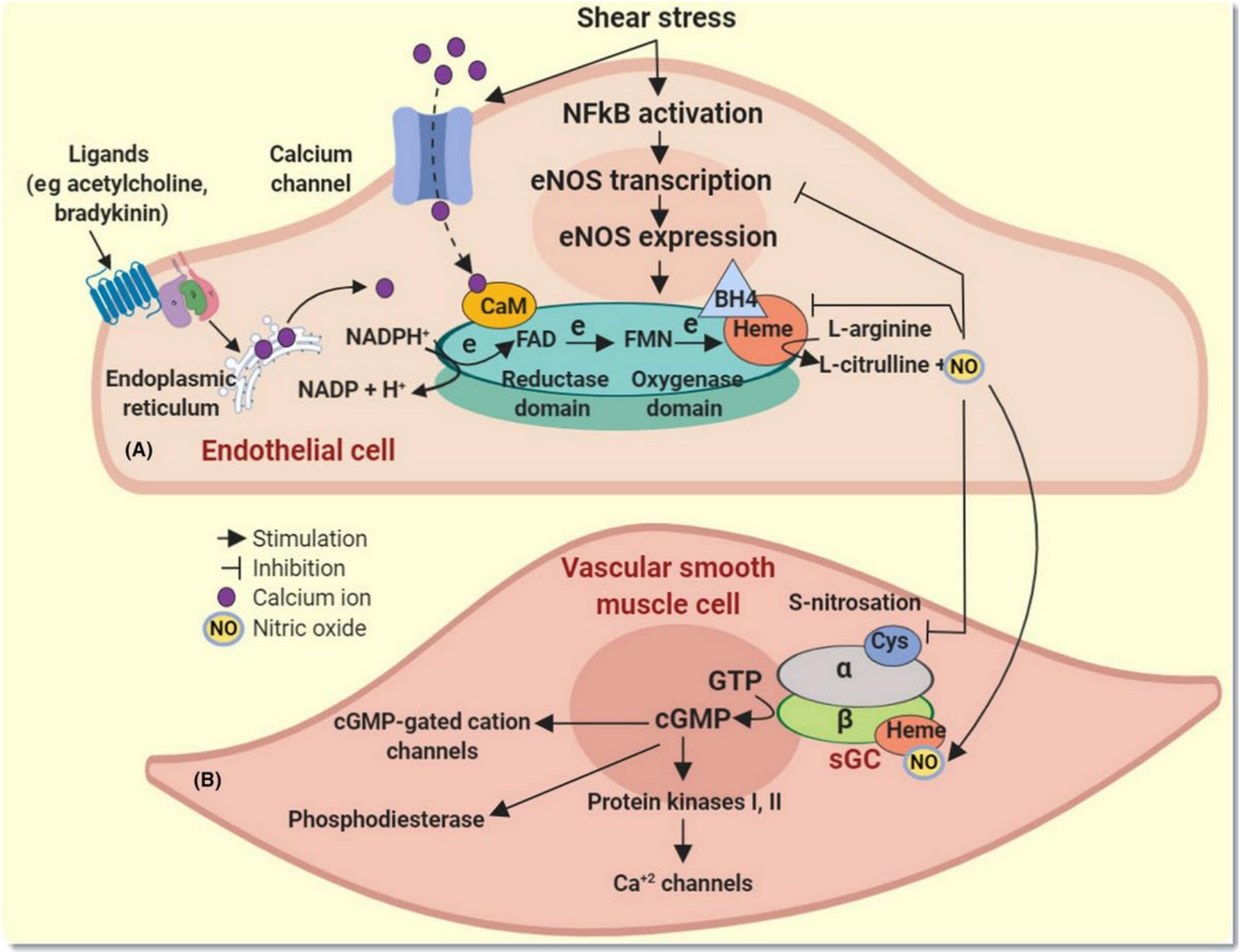


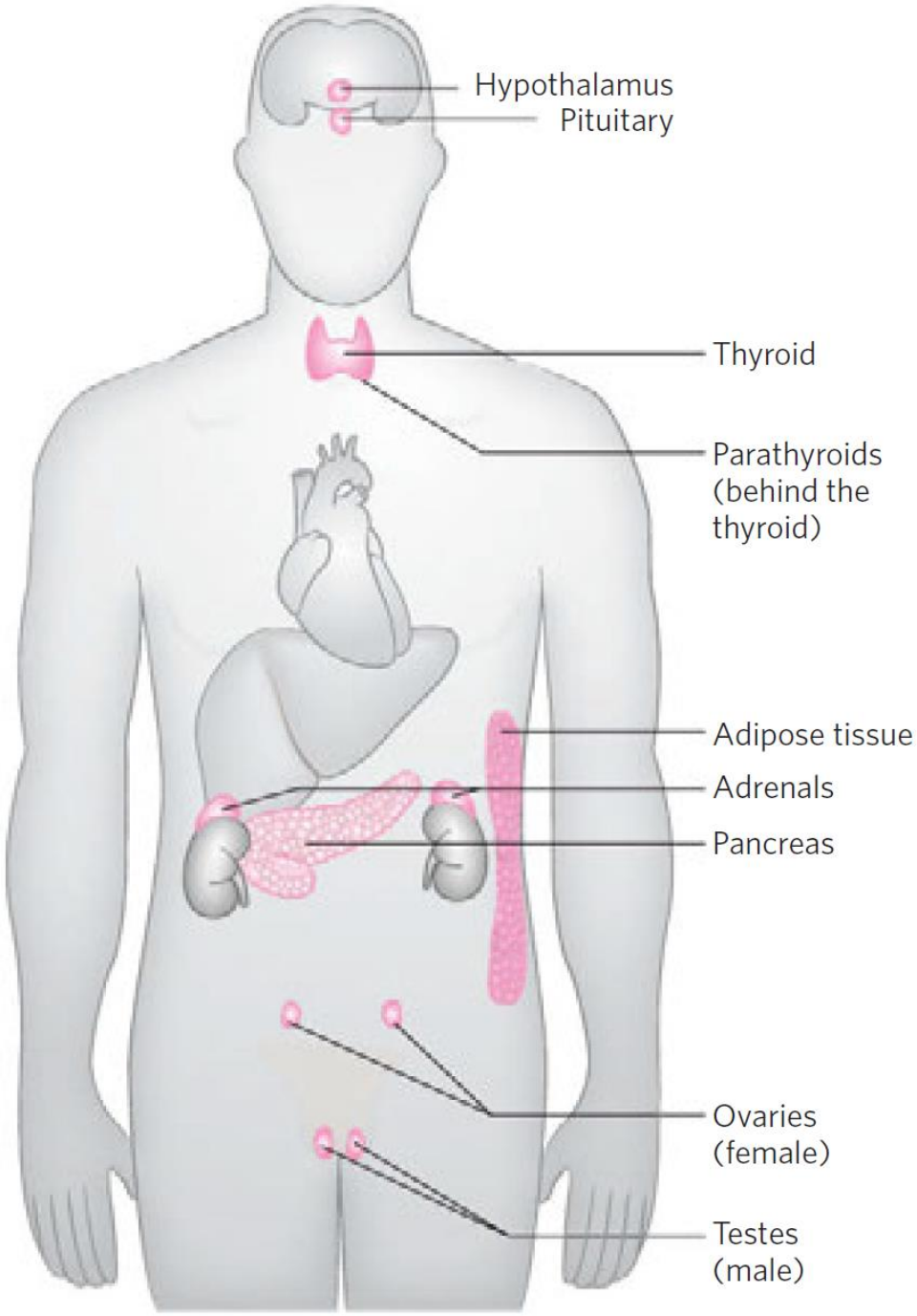
Figure 1. Summary of vasoprotective effects of nitric oxide in


Shear stress
NFkB activation
eNOS transcription
eNOS expression
Ligands
(eg acetylcholine,
bradykinin)
Calcium
channel
CaM
BH4
NADPH+
e
FAD
e
FMN
e
Heme
L-arginine
L-citrulline + NO
Endoplasmic
reticulum
NADP + H+
Reductase
domain
Oxygenase
domain
(A)
Endothelial cell
Stimulation
Inhibition
Calcium ion
NO Nitric oxide
Vascular smooth
muscle cell
S-nitrosation
Cys
α
GTP
β
Heme
sGC
NO
cGMP-gated cation
channels
cGMP
(B)
Phosphodiesterase
Protein kinases I, II
Ca+2 channels

- Çeşitli hormonların düzeyi özgül hücresel süreçlerde düzenlenir, fakat her bir hormonun düzeyi nasıl düzenlenir?

- Bu sorunun kısa yanıtı; merkezi sinir sisteminin pek çok iç ve dış alıcıdan - örneğin; tehlike, açlık, diyetle alım, kan bileşimi ve basınçla ilgili sinyal-ler—bilgileri aldığı ve vücudun bazı endokrin dokuları tarafından uygun hormonal sinyallerin oluşturulmasını düzenlediğidir.

- Daha tam bir yanıt için insan vücudunun başlıca hormon-üreten sistemlerine ve bunların bazılarının karşılıklı işlevsel ilişkilerine göz atmak gerekir.


Hypothalamus
Pituitary
Thyroid
Parathyroids (behind the thyroid)
Adipose tissue
Adrenals
Pancreas
Ovaries (female)
Testes (male)

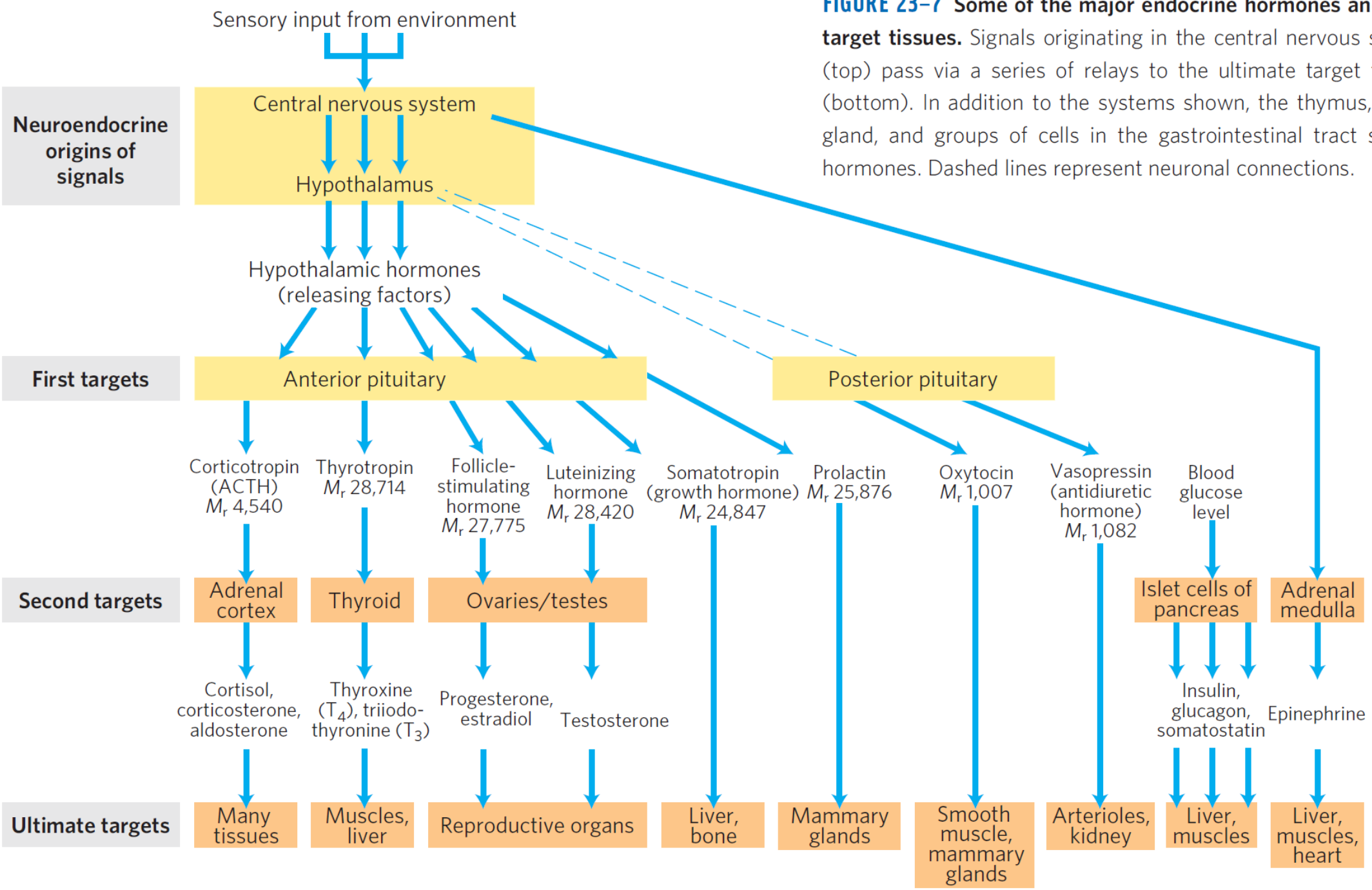


FIGURE 23–7 Some of the major endocrine hormones and their target tissues. Signals originating in the central nervous system (top) pass via a series of relays to the ultimate target tissues (bottom). In addition to the systems shown, the thymus, pineal gland, and groups of cells in the gastrointestinal tract secrete hormones. Dashed lines represent neuronal connections.

- Beyinin hipotalamusu endokrin sistemin koordinasyon merkezidir; merkezi sinir sisteminden mesajları alır ve birleştirir.

- Bu mesajlara yanıt olarak, hipotalamus düzenleyici hormonlar (serbestleştirici faktörler) üretir, bu hormonlar iki bezi birleştiren nöronlar ve özel kan damarları aracılığıyla hipofiz bezinin yakınından geçerler.

- Hipofiz bezi, işlevsel olarak farklı iki bölümden oluşur.

- Arka hipofizde, hipotalamustan köken alan pek çok nöronun akson uçları bulunur.

- Bu nöronlar, kısa peptit hormonlar oksitosin ve vazopresini üretirler, bu hormonlar daha sonra salıverilmeleri için sinyal beklemek üzere salgı granüllerinde depolandıkları ön hipofizdeki sinir uçlarına doğru hareket ederler.

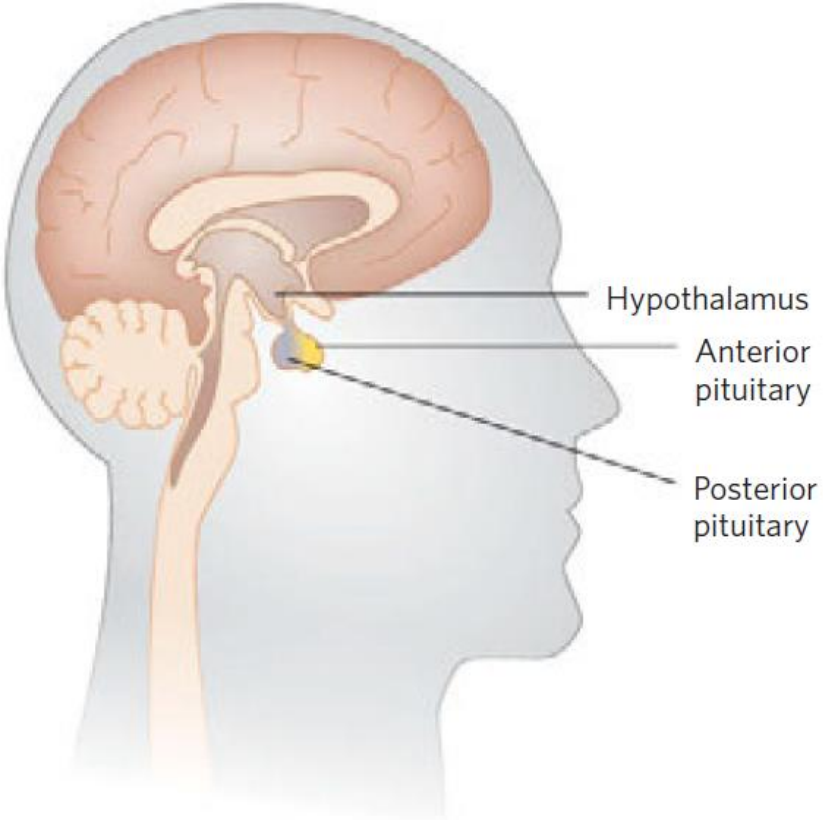
- Ön hipofiz, tropik hormonlar veya tropinleri üreterek kanda taşınan hipotalamik hormonlara yanıt verir.

- Bu, göreceli olarak uzun polipeptitler, bir sonraki yani adrenal korteks, tiroit bezi, overler ve testisleri içeren endokrin bez dizisini aktifleştirir.

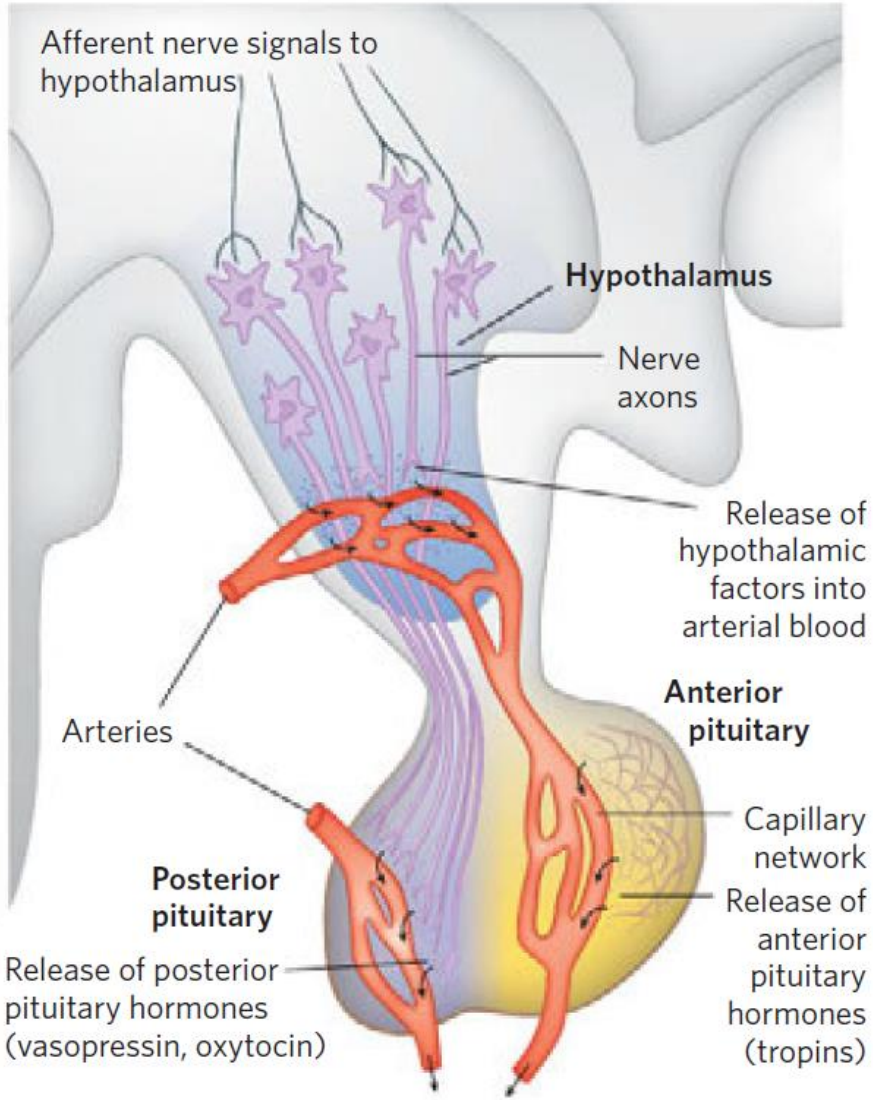
- Bu bezler sırasıyla stimüle edilerek özgül hormonlarını salgılar, bu hormonlar hedef dokularının hücreleri içinde veya üzerinde yer alan reseptörlerine kan aracılığıyla taşınır.

- Örneğin, hipotalamustan köken alan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adenokortikotropik hormon ACTH salgılaması için ön hipofizi uyarır ve ACTH adrenal kortekse (adrenal bezin dış tabakası) gider ve kortizolün salgılanmasmı tetikler.

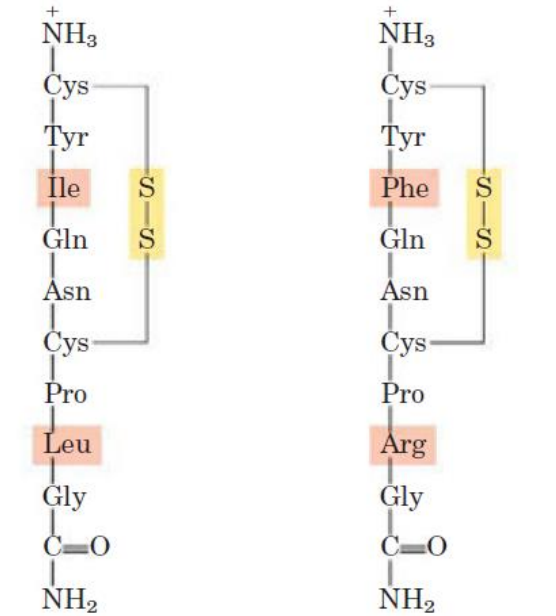
- Bu kaskadm en son hormonu olan kortizol, hedef hücre tiplerinin pek çoğunda reseptörleri aracılığıyla etki gösterir ve hücrelerin metabolizmalarını değiştirir.


Hypothalamus
Anterior pituitary
Posterior pituitary

(a)


Afferent nerve signals to hypothalamus
Hypothalamus
Nerve axons
Release of hypothalamic factors into arterial blood
Anterior pituitary
Arteries
Capillary network
Posterior pituitary
Release of anterior pituitary hormones (tropins)
Release of posterior pituitary hormones (vasopressin, oxytocin)
Veins carry hormones to systemic blood

(b)


NH_3^+
Cys
Tyr
Ile
Gln
Asn
Cys
Pro
Leu
Gly
C=O
NH_2
S
S
Human oxytocin
NH_3^+
Cys
Tyr
Phe
Gln
Asn
Cys
Pro
Arg
Gly
C=O
NH_2
S
S
Human vasopressin (antidiuretic hormone)

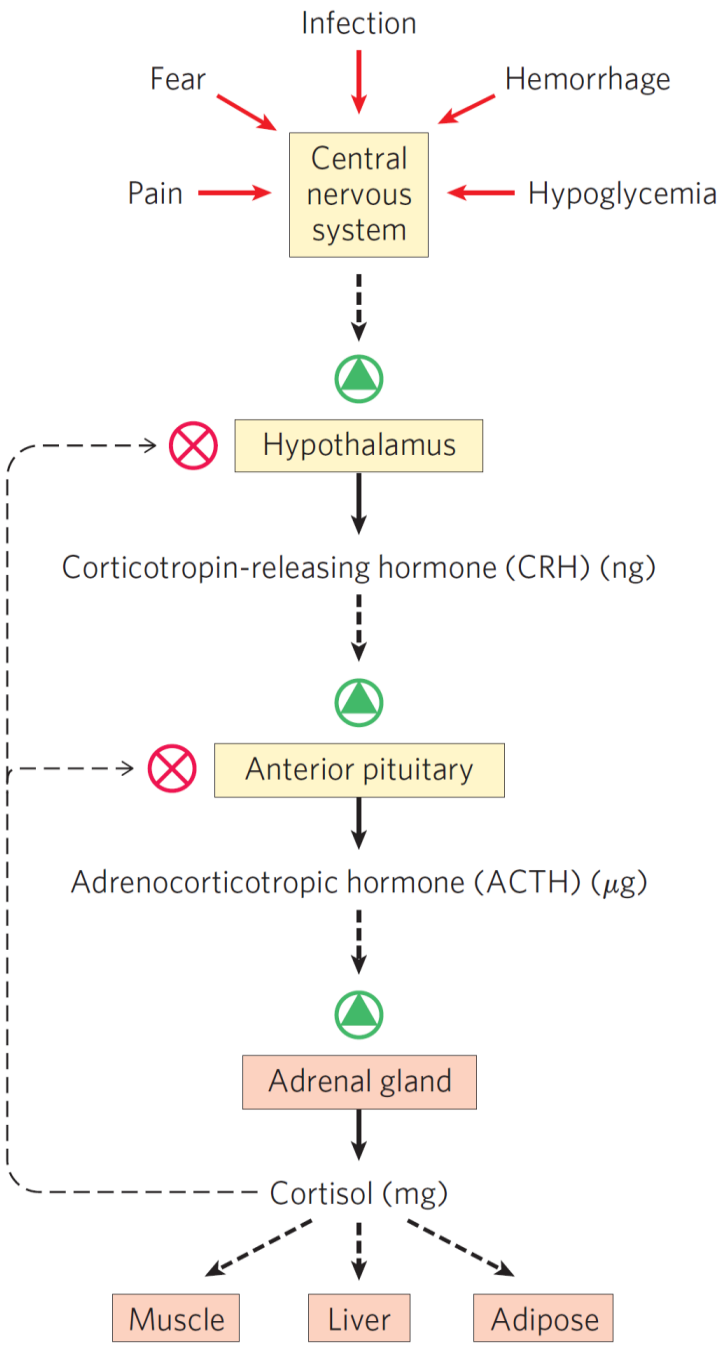
- Hepatositlerde, kortizolün etkilerinden biri, glukoneogenez hızını artırmaktır.

- Kortizol ve epinefrin salgılanmasından sorumlu olan hormonal kaskatlar, başlangıç sinyalinin çok fazla büyültülmesiyle sonlanır ve en son hormonun çok sıkı düzenlenmesini sağlar.

- Kaskadın her bir düzeyinde küçük bir sinyal daha büyük bir yanıt sağlar.

- Hipotalarnusa gelen başlangıç elektrik sinyali, bir kaç nanogram kortikotropin-serbestleştirici hormonun salıverilmesini, bu ise bir kaç mikrogram kortikotropin salgılanmasını sağlar.

- Kortikotropin, adrenal korteks üzerine etkili olarak miligram düzeyinde kortizol salgılanmasına yol açar, bu hormon düzeyi toplamda en az milyon kat kadardır.


Infection
Fear
Hemorrhage
Central nervous system
Pain
Hypoglycemia
Hypothalamus
Corticotropin-releasing hormone (CRH) (ng)
Anterior pituitary
Adrenocorticotropic hormone (ACTH) (μg)
Adrenal gland
Cortisol (mg)
Muscle
Liver
Adipose

- Bir hormonal kaskadın her bir düzeyinde kaskattaki daha önceki basamakların feedback inhibisyonu olasılığı vardır.

- En son hormon düzeyinin artışı veya ara basamaklardaki hormonlardan birinin artışı hipofizden veya hipotalamustan kaskattaki daha önceki hormonların salgılanmasını inhibe eder.

- Bu feedback mekanizmalar, bir biyosentez yolunun verimini sınırlayan allosterik mekanizmalarla aynı sonuca ulaşır.

- Bir ürün, sadece gereksinilen derişime ulaşılıncaya dek üretilir (veya salıverilir).

- Hormon-üreten bütün hücreler, bu tür kaskatlann bir parçası değildir.

- Örneğin, pankreastan insülin salgılanması, büyük oranda pankreasa alınan kandaki glukoz düzeyiyle düzenlenir.

- Peptit hormonlar insülin, glukagon ve somatostatin, pankreasın Langerhans adacıklarının özelleşmiş hücre kümeleri tarafından üretilir.

- Her bir adacık hücre tipi, tek bir hormon üretir: a hücreleri glukagon; b hücreleri insülin; ve d hücreleri somatostatin üretir.

- Kan glukozu yükseldiği zaman, glukoz etkin bir şekilde b hücresi içine taşınır, glukokinazla hemen glukoz 6-fosfata çevrilir ve glikolize girer.

- Glukoz katabolizmasının artmış hızı, plazma zarındaki kanallar aracılığıyla Ca^{+2} girişini sağlar ve insülinin ekzositotik salıverilmesi başlatılır.

- Aynı zamanda parasempatik ve sempatik sinir sistemlerinden gelen uyarılar insülinin salgılanmasını sırasıyla uyarır ve baskılar.

- İnsülin taralından en çok düzenlenecek faktör olan kan glukoz derişimini, insülin salgılanmasının birincil başlatıcısıdır.

- Basit bir geri-beslemeli döngü, hormon salgılanmasını sınırlandırır ve insülin, dokular tarafından glukoz alınmasını uyararak kan glukozunu düşülür.

- Kan glukozunun düşüklüğü, b hücreleri tarafından glukokinaz tepkimesine doğru glukoz akışının azaltılması şeklinde algılanır; bu ise insülin salgılanmasını yavaşlatır veya durdurur.

- İnsülin, glukagon ve epinefrin tarafmdan başlatılan metabolik düzenlemeler, saniyeler veya dakikalar gibi kısa bir zaman içinde oluşur.

- Diğer düzenleyici mekanizmalar, homeostazda memeli bünyesini koruyacak bir şekilde kontrollü beslenme ve enerji harcanmasıyla daha uzun bir zaman diliminde gerçekleşir.

- Ortalama Amerikan erkeği, 25-55 yaşları arasında yaklaşık 9 kilo alır, bu belirtilen 30 yıl boyunca günde harcanandan yüzde on fazla kalori almaya karşılık gelmektedir.

- Bu şaşılacak kadar duyarlı bir düzenlemedir.

- Fakat kilo alma lehine hafif bir dengesizlik bu düzenlemeyi tehdit edebilir.

- Adipoz doku tüm vücut kütlesinin en fazla yer kaplayan bölümü haline gelirse ortalama ömür azalır.

- Sonuç olarak, vücut kütlesinin ve adipoz dokudaki yağların depolanmasının nasıl düzenlendiğini anlamak konusu büyük merak uyanmıştır.

- Vücut ağırlığının göreceli olarak sabit tutulmasını öngören lipostat teorisine göre, vücut ağırlığı belli bir değeri aştığı zaman (ayar noktası) beslenme davranışını inhibe eden ve enerji tüketimini arttıran geri-beslemeli bir mekanizmanın varolduğu kabul edilir.

- Vücut ağırlığı ayar noktasının altına düştüğü zaman inhibisyon ortadan kaldırılır.

- Bu teori, adipoz dokudan köken alan bir geri-besleme sinyalinin, beslenme davranışını ve aktiviteyi (metabolik ve motor) kontrol eden beyindeki merkezleri etkilemesi sonucu bulunmuştur.

- Bu tür bir faktör 1994'te keşfedildi. Adipositlerde üretilen, küçük bir protein olan (167 amino asit kalıntılı) leptin kan aracılığıyla beyine taşınarak iştahı azaltmak üzere hipotalamustaki reseptörler üzerine etki gösterir.

- Leptin, laboratuvar farelerinde OB (obez) olarak belirlenen bir gen ürünü olarak tanımlanmıştır.

- İki hatalı kopyalı fare sabit bir açlık durumundaki hayvanların gösterdiği davranışı ve fizyolojiyi gösterir: serum kortikosteron düzeyleri yükselmiştir; sıcakta kalamazlar, normal olarak büyürler, ürerler.

- Bu fareler öğünlerinin kısıtlanması sonucu normal farelerden üç kat daha fazla kilo alarak çok şişman hale gelirler.

- Aynı zamanda diyabetik hayvanlarınkine çok benzeyen metabolik değişikliklere sahiplerdir ve insüline karşı dirençlilerdir.

- Leptin, ob/ob farelere enjekte edildiği zaman, fareler kilo kaybeder ve farelerin lokomotor aktiviteleri ve ısı üretimi artar.

- DB (diyabetik) olarak tasarlanan ikinci bir fare geninin de iştahın düzenlenmesinde rolü olduğu bulunmuştur.

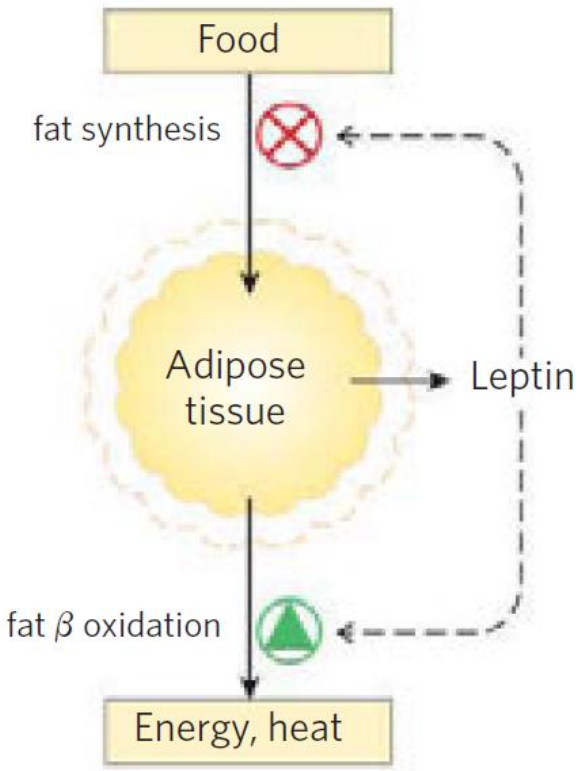
- İki hatalı kopyalı fareler (db/db) obez ve diyabetiktir.

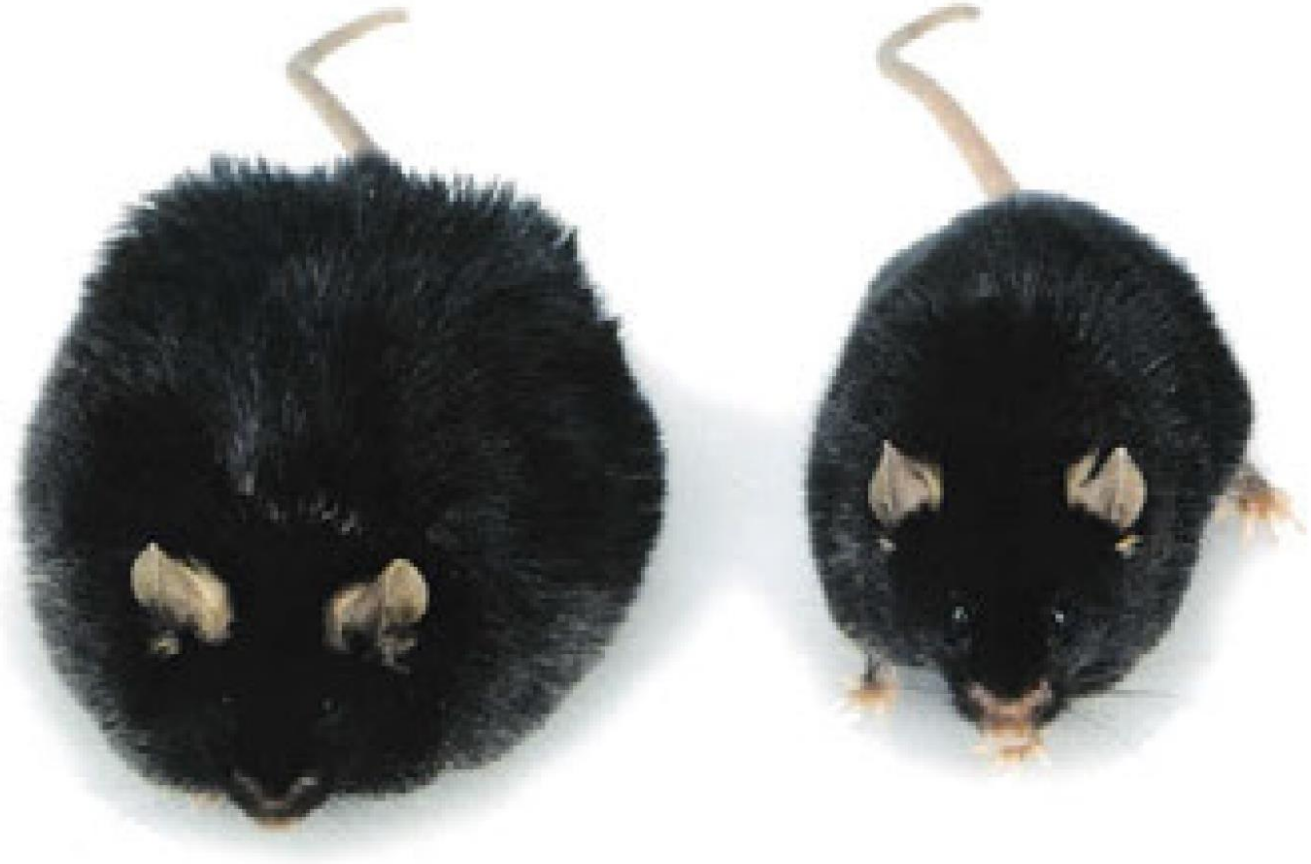
- DB geninin leptin reseptörünü kodladığı bulunmuştur. Leptin reseptörü hatalı olduğunda leptinin iletim işlevi kaybolur.

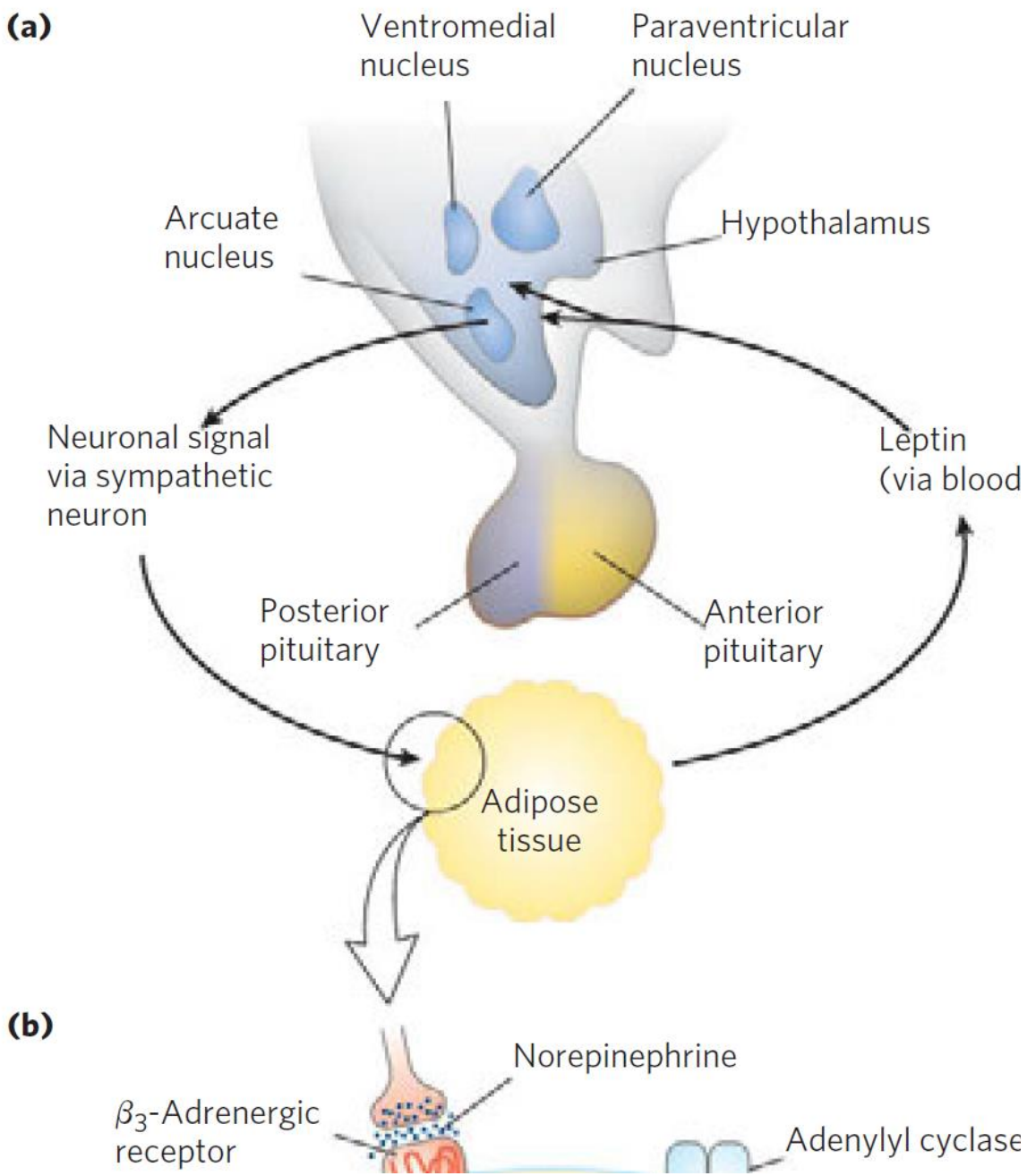
- Leptin sadece adipozitlerde üretilir, çok az düzeyde intestinal epitel hücrelerde ve plasentada üretilir.

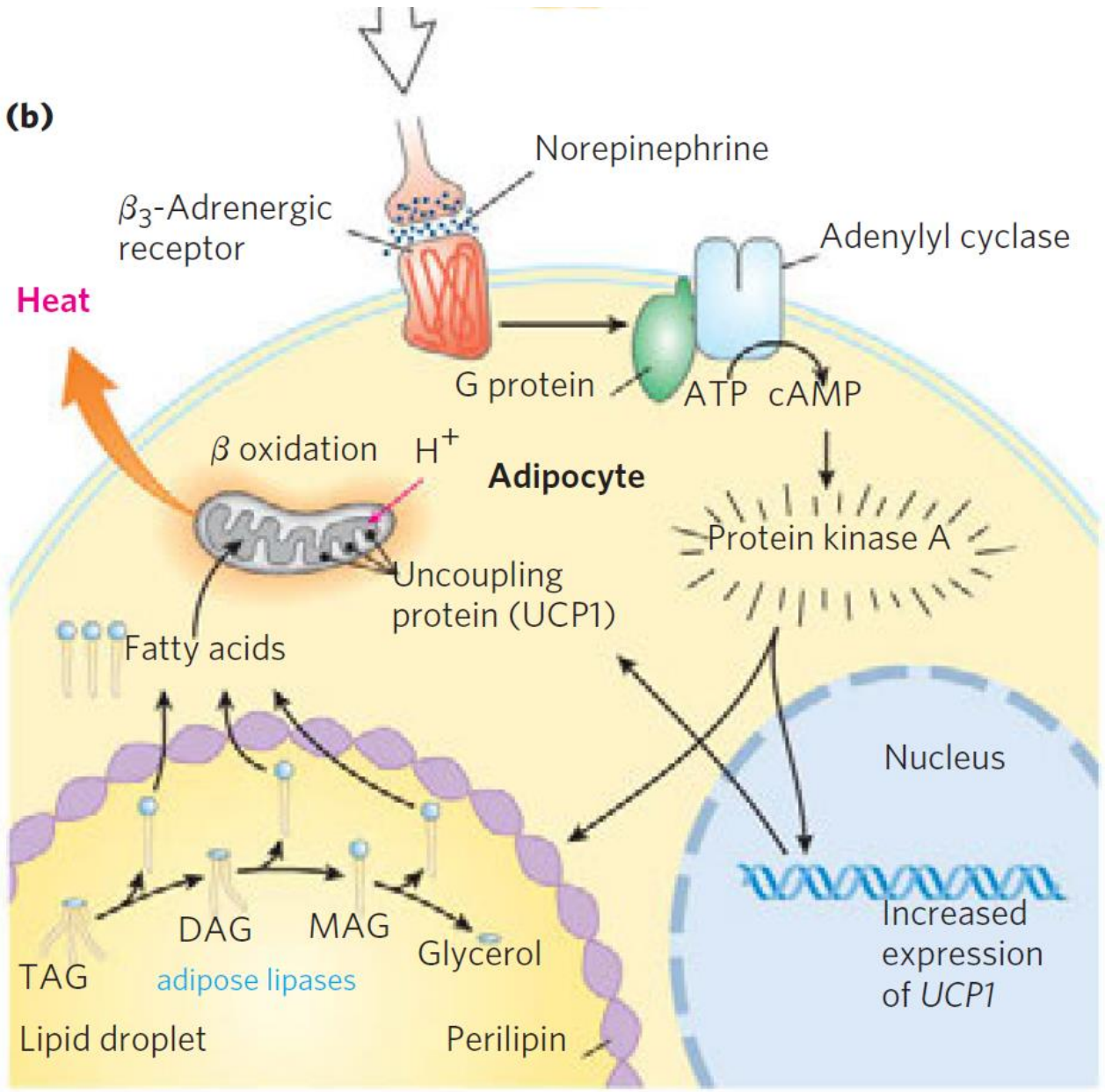
- Leptin reseptörü, başlıca, beslenme davranışım düzenlendiği bilinen beyin bölgelerinde üretilir.

- Reseptör, adrenal korteks hücrelerinde ve pankreasın b hücrelerinde de, fakat çok daha düşük düzeylerde üretilir.


Food
fat synthesis
Adipose tissue
Leptin
fat β oxidation
Energy, heat




(a)
Ventromedial nucleus
Paraventricular nucleus
Arcuate nucleus
Hypothalamus
Neuronal signal via sympathetic neuron
Leptin (via blood
Posterior pituitary
Anterior pituitary
Adipose tissue
(b)
Norepinephrine
β_3-Adrenergic receptor
Adenylyl cyclase


(b)
Norepinephrine
β_3-Adrenergic receptor
Adenylyl cyclase
Heat
G protein
ATP
cAMP
β oxidation
H^+
Adipocyte
Protein kinase A
Uncoupling protein (UCP1)
Fatty acids
Nucleus
DAG
MAG
Glycerol
TAG
adipose lipases
Lipid droplet
Perilipin
Increased expression of *UCP1*

- Leptin, yağ rezervi yeterli olduğunda mesaj taşır ve yakıt alınmasında azalmayı ve enerji harcanmasında artışı destekler.

- Leptinin hipotalamustaki reseptörüyle etkileşimi, iştahı etkileyen sinyallerin salıverilmesini etkiler.

- Leptin aynı zamanda sempatik sinir sistemini uyarır; kan basmcını, nabzı ve termogenezi artırır.

- Termogenez (metabolik enerjinin kaybı pahasına ısı üretimi), adipoz dokunun mitokondrisinde elektron transferinin ATP senteziyle kenetlenmemesi sonucu oluşur.

- Leptin, beslenme davranışını veya vücut ağırlığını düzenleyen tek hormon değildir.

- Insülin salgısı hem yağ rezervlerinin miktarını (yağlılık) hem de o anki enerji dengesini (kan glukoz düzeyi) yansıtır

- Insülin, hipotalamustaki reseptörleri üzerinde etki göstererek beslenmeyi inhibe eder; aynı zamanda kilo kaybına yol açan yağ asidi oksidasyonunu içeren katabolik tepkimeleri artırması için kas, karaciğer ve adipoz dokuya sinyal gönderir.

- İyi tanımlanmış birkaç anoreksijenik (iştah baskılayan) nöropeptit mevcuttur: hipotalamusta bulunan öncül polipeptit proopiomelanokortin (POMC'den üretilen α-melanosit-stimüle edici hormon (α- MSH); paraventriküler çekirdekte üretilen kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ve hipotalamik peptit CART (kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript).

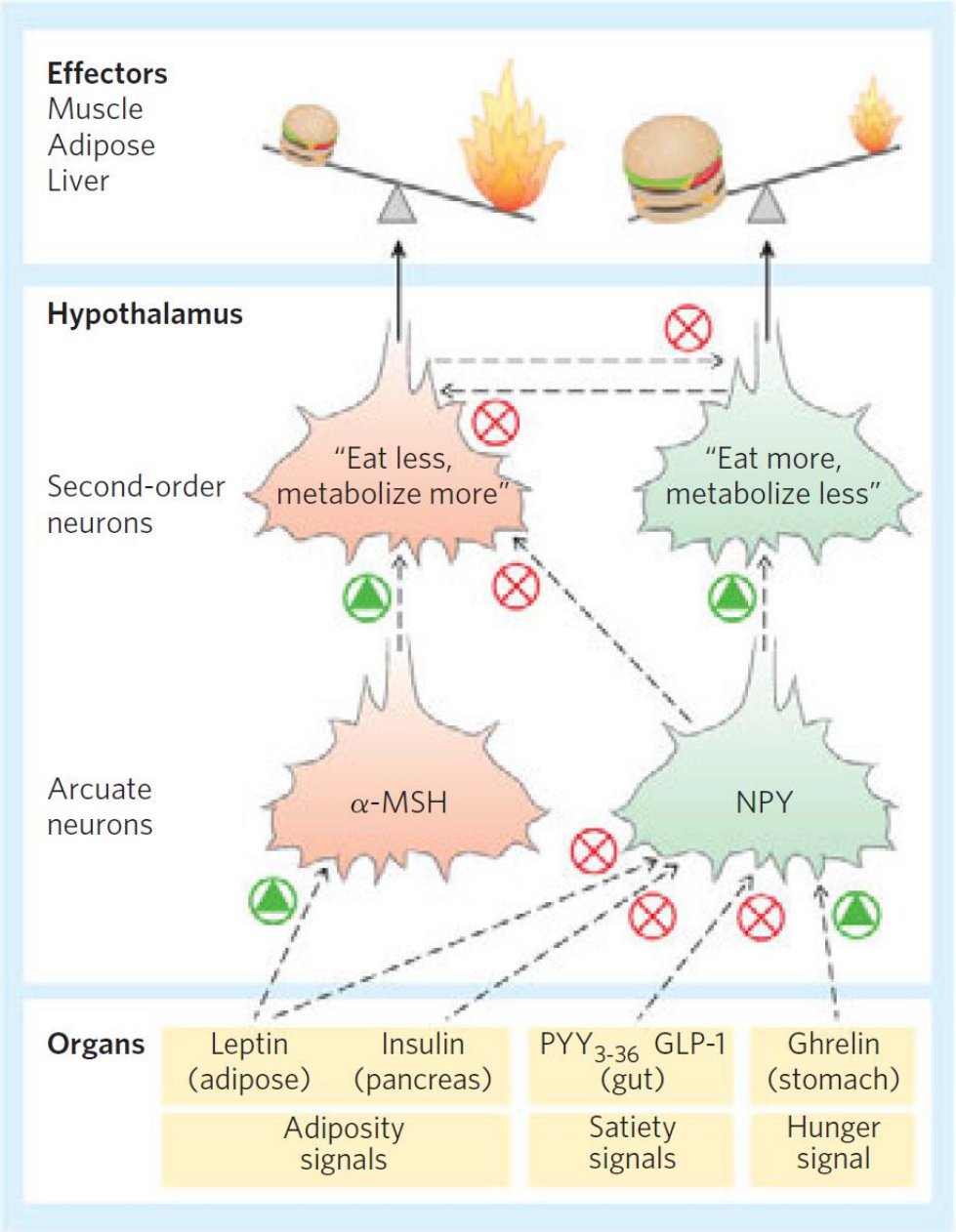
- Bilindiği gibi adrenal glukokortikoitler oldukça önemlidir; adrenalektomi (adrenal bezin cerrahi olarak çıkarılması) obezitenin tüm oluşumlarını önler.

- Metabolik olarak zıt etkilere sahip olan 36 amino asitlik bir peptit olan nöropeptit Y (NPY) hipotalamusun arkuat çekirdeğinde üretilir.

- NPY, oreksijeniktir (iştah-uyancı) ve termogenezi azaltır.

- NPYnin salgılanması ve etki göstermesi, leptin ve melanokortin, CRH ve glukagon-benzeri peptit-1 (GLP-1) gibi nöropeptitler tarafından düzenlenir.

- NPYnin kan düzeyi açlık süresince yükselir ve hem ob/ob, hemde db/db farelerde artar; belki bu farelerin obezitesinin altında leptin sistemi tarafından kontrol olmadığı zaman NYP'nin tehlikeli düzeylerde yükselmesi yatmaktadır.



- Leptin etkisiyle ilgili mevcut model, leptin ve reseptörünün etkileşimiyle tetiklenen ve beslenme davranışı ve enerji tüketimini uyaran veya baskılayan birkaç hormonun düzeylerini etkileyen bir düzenleyici olaylar dizisidir.

- Adipoz dokudan serbestleştirilen leptin miktarı, adipozitlerin boyutuna ve sayısına bağlıdır.

- Leptin sinyali, aynı zamanda interferon ve büyüme faktörlerinin reseptörleri tarafından kullanılan JAK/STAT sistemi olarak adlandırılan bir mekanizmayla iletilir.

- Leptin reseptörünün tek bir transmembran bölümü vardır ve leptin ligandı reseptörün hücredışı kısmına bağlandığı zaman reseptör dimerleşir.

- Dimerik reseptörün monomerlerinin her ikisi de hücre içi kısmının bir Tyr kalıntısı üzerinde Janus kinaz (JAK) enzimiyle fosforillenir.

- Fosfotiro-zin kalıntıları, sinyal ileticileri ve transkripsiyon aktivatörleri olan üç protein (STAT 3,5 ve 6, yağ-STATları olarak da adlandırılır) için tutunma bölgeleri haline gelir.

- Birbirine yaklaşan STATlar daha sonra aynı Janus kinaz tarafından Tyr kalıntılarından fosforillenir.

- STATlar JAK ile fosforilenmeden sonra çekirdeğe gider, burada özgül DNA dizilerine bağlanır ve özgül hedef genlerin ifadelenmesini uyarırlar.

- NPY, CRH ve öncül POMC'un (α-MSH oluşturur) genlerinin ifadelenmesi, bu mekanizma aracılığıyla leptin tarafından düzenlenir.

- POMC geninin ifadelenmesi aynı zamanda glukokortikoit hormonlar tarafından da düzenlenir (baskılanır); burada nöropeptit etkisini ve sentezini etkileyen pek çok faktör arasında karşılıklı kompleks etkileşimler vardır.

- Leptin tarafından tetiklenen artmış katabolizma ve termogenez kısmen adipozitlerdeki mitokondriyal kenetlenmeyi-bozucu protein UCP-l'in sentezinin artması nedeniyle oluşur.

- UCP-1 proteini, protonların ATP sentaz kompleksinden geçmeksizin mitokondriyal matrikse tekrar girişini sağlayan bir kanal oluşturur.

- Bu, ATP sentezi olmaksızın enerjiyi ısı şeklinde açığa çıkaran diyetteki kalorileri veya fazla miktardaki depo yağlarım tüketerek yakıtların (bir adipozitteki yağ asitlerinin) sürekli oksidasyonunu sağlar.

- Leptin, arkuat çekirdekteki nöronlardan gelen sinaptik iletiyi değiştirerek UCP-l'in sentezini stimüle eder, belirli hipotalamik nöronlar hiperpolarize olur.

- Leptin hipotalamustan köken alan sempatik nöronları stimüle ederek adipozitlerle sinaps yaptıkları bölgelerden norepinefrin salgılanmasmm artışma neden olur.

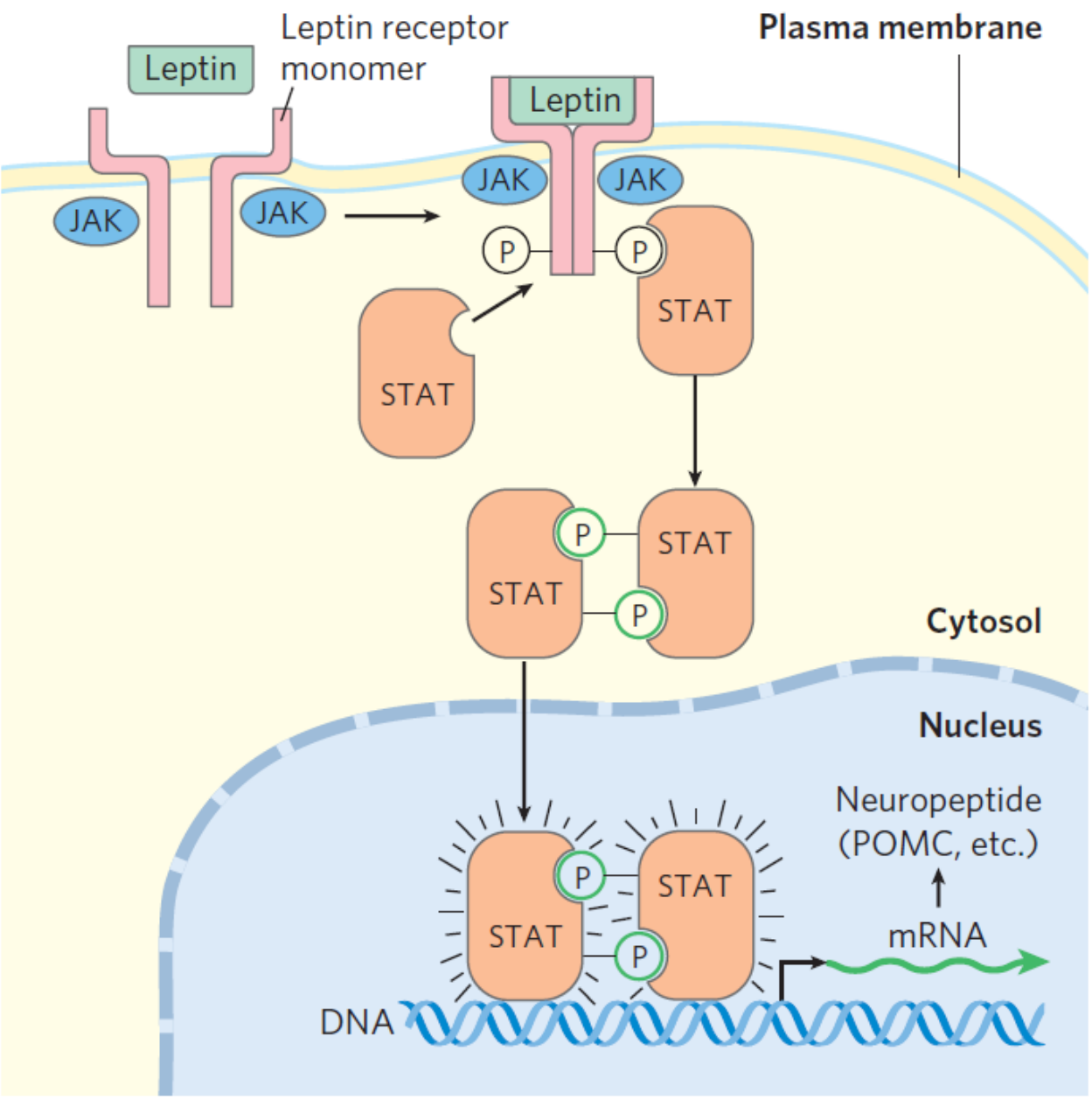
- Norepinefrin β3-adrenerjik reseptörler aracılığıyla etki göstererek UCP geninin transkripsiyonunu stimüle eder; bunun sonucunda elektron transferi oksidatif fosforilenmeyle kenetlenemez ve termojenez oluşur.

- İnsan obezitesi yetersiz leptin üretiminin bir sonucu olabilir mi ve bundan dolayı leptin enjeksiyonuyla tedavi edilebilir mi?

- Leptinin kan düzeyleri obez hayvanlarda (insanları içeren) normal vücut ağırlığına sahip olan hayvanlardan (leptin üretemeyen ob/ob hayvanlar hariç) çok daha yüksektir.

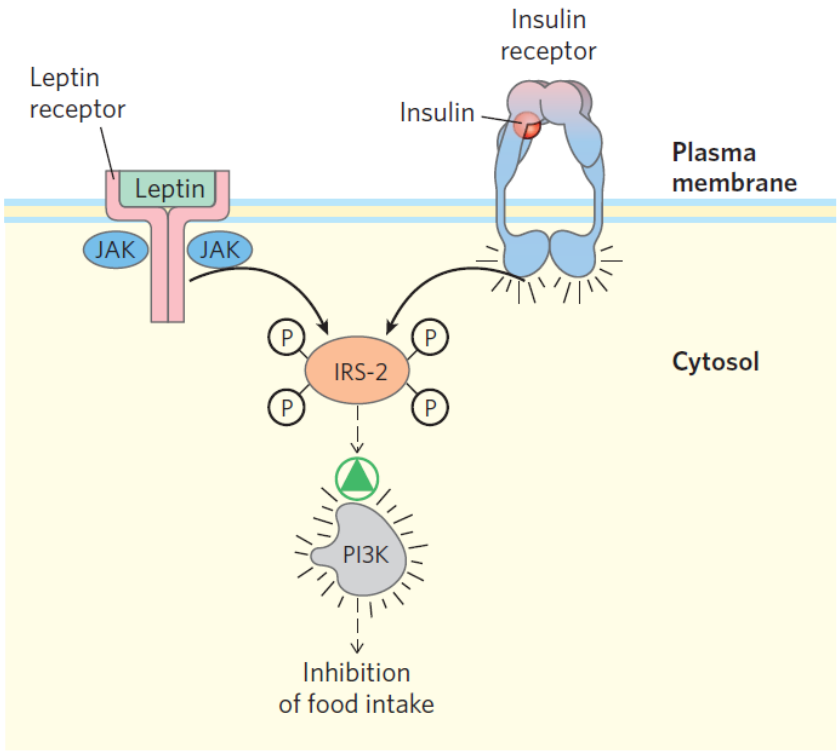
- Leptin geni hatalı olarak bulunmuş insanlarda çok nadir olarak görülen aşırı obezite, bu kişilere leptin enjeksiyonu yapılarak belirgin kilo kaybıyla sonuçlanmıştır.

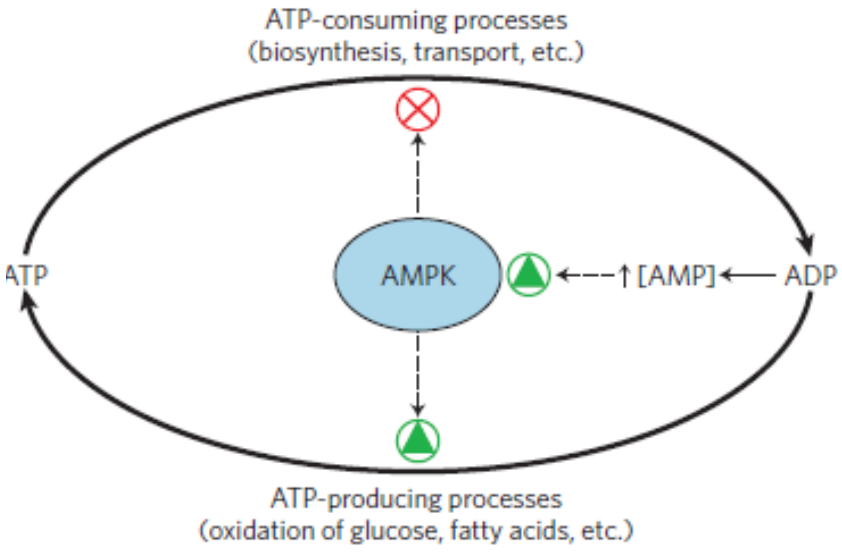
- Buna karşın bütünlüğü bozulmamış OB genleri olan insanlarda, leptin düzeyi, adipoz doku miktarıyla artış gösterir.


Leptin
Leptin receptor monomer
Plasma membrane
Leptin
JAK
JAK
JAK
JAK
P
P
STAT
STAT
P
STAT
STAT
P
Cytosol
Nucleus
Neuropeptide (POMC, etc.)
P
STAT
STAT
P
mRNA
DNA

❖ Laboratuvarda üretilen ob/ob obez farelerde leptin enjeksiyonu belirgin bir şekilde kilo kaybettirici etki oluştururken, leptin enjeksiyonu klinik uygulamalarda aynı etkiyi göstermez.

❖ Obeziteden ölümlerin diğer olası açıklamaları leptinin tutulması ve sinyal iletimindeki hataları veya leptin sisteminin vücut ağırlığının korunmasıyla ilgili diğer sistemlerle etkileşimini içerir.





- Leptin ile ilgili çalışmaların pek çoğu obezitenin önlenmesindeki olası rolüyle ilişkili olmasına karşın, leptin sistemi olasılıkla açlık ve uzamış açlık periyotlarında hayvanların aktivitelerinin ve metabolizmalarının ayarlanmasıyla ilgili olabilir.

- Besinsel noksanlıkla başlatılan leptin düzeyindeki azalma, tiroit hormonların üretiminin azalmasını (bazal metabolizmayı yavaşlatarak), cinsiyet hormonlarının üretiminin azalmasını (üremeyi önleyerek) ve glukokortikoitlerin üretiminin artmasını (vücudun yakıt üreten kaynaklarını mobilize ederek) tetikler.

- Bu leptin-aracılı yanıtlar, endojen enerji kaynaklarının kullanımı artırılarak ve enerji harcanması azaltılarak bir hayvanın ağır yiyecek kıtlığı süreçlerinde hayatta kalmasını sağlayabilir.