

## CAPITOLUL VII

### Hormonii

Hormonii sunt substanțe chimice elaborate de celule specializate care pe calea sanguină ajung la organele sensibile (țesuturi țintă), unde exercită acțiuni reglatoare asupra proceselor metabolice. Celulele specializate în elaborarea hormonilor sunt grupate în unități anatomice distincte – glandele endocrine.

#### **Clasificarea hormonilor**

Structural se disting trei grupe principale de hormoni:

1. Hormonii peptidici (hormonii hipofizari, paratiroidieni, pancreatici). Sunt un grup heterogen ca structură, cuprinzând de la mici peptide cu câțiva aminoacizi (nonapeptide - hormonii neurohipofizari) până la macroproteine (hormonul de creștere are 191 de aminoacizi).

2. Hormonii derivați din aminoacizi. Sunt substanțe monoaminice. Tirozina stă la originea producerii diferențiate a adrenalinei, noradrenalinei, dopaminei și a hormonilor tiroidieni.

3. Hormonii steroizi. Sunt derivați ai colesterolului. Din acest grup fac parte hormonii sexuali și cei elaborați de cortexul suprarenal.

Activitatea sistemului endocrin este reglată la nivelul de producere al hormonului și la nivelul de receptor specific tisular.

Reglarea la nivelul de producere se efectuează prin mecanismul feedback (retrocontrol), bioritm și influență neurogenă.

*Reglarea secreției prin mecanismul feedback* reprezintă modalitatea prin care produșii hormonalii își modulează propria sinteză și secreție, acționând asupra structurilor implicate în producerea lor. Rata secreției hormonilor periferici reglează funcțional etajul superior de control (hipotalamo-hipofizar) sub aspectul sintezei și secreției hormonilor hipofizari după modelul retrocontrolului ("feedback") cu efect secretor pozitiv (în cazul scăderii nivelului seric al hormonului) sau cu efect secretor negativ (în cazul creșterii nivelului seric al aceluiași hormon). Bioritmurile hormonale sunt înnăscute, dar suferă o sincronizare sub influența factorilor de mediu. Bioritmurile sunt ultradiene (periodicitate de minute - ore: secreția pulsatilă a gonadotropinelor), circadiene (periodicitate de 24 ore: secreția cortizolică).

*Reglarea neurogenă* este asigurată de “traductori neuroendocrini” (hipotalamus, medulosuprarenală, glanda pineală, pancreas). Se asigură o reglare în cascadă, centrii superiori de control folosind cantități mult mai mici decât cele ce reprezintă răspunsul periferic al glandelor țintă.

*Reglarea la nivel tisular* se efectuează prin modificarea sensibilității receptorilor în sens negativ (reductiv) sau pozitiv (amplificat). Este vorba de *down regulation* și respectiv *up regulation*.

*Transportul.* Hormonii hidrofilii (peptidici, catecolaminele) circulă sub formă liberă. Excepție fac somatomedinele, corticoliberina și hormonul de creștere. Hormonii hidrofobi (tiroidieni, steroizi) circulă preponderent legați de proteine, numite proteine de transport (albuminele, prealbuminele, transcortina, globulina tiroxinoliantă).

Hormonii își îndeplinesc rolul lor metabolic în mod diferențiat, în funcție de structura lor: peptidele și catecolaminele activează enzime preformate; steroizii și hormonii tiroidieni stimulează sinteza proteică. Activitatea lor se desfășoară grație receptorilor membranari (pentru hormonii peptidici și catecolamine), respectiv receptorilor celulari (pentru hormonii steroizi și hormonii tiroidieni).

Receptorii membranari răspund la impactul hormonal prin tranziții conformaționale care sunt preluate și transmise unor sisteme intermediare intracelulare. Semnalul primar extracelular mesager-prim – hormonul – se transformă într-un răspuns intracelular prin intermediul mesagerului secund – AMP ciclic,  $Ca^{2+}$ , inozitol, oxidul de azot. Varietatea de efecte intracelulare determinate de diverși hormoni se datorează multiplicității moleculare a adenilciclazelor, a sistemului alosteric de kinaze care fosforilează proteine specifice, comutându-le în forme catalitice active. Proteinele prin fosforilare suferă tranziții conformaționale care alterează funcții specifice.

Reglarea hormonală se realizează prin modificări ale activității catalitice a enzimelor celulare preexistente sau prin variații ale sintezei de proteine enzimatică, sau poate fi și alterarea permeabilității membranelor celulare pentru unii ioni sau metaboliți. Astfel, se prezintă mecanismul general de acțiune al hormonilor ce nu pătrund în celulă.

Moleculele steroizilor de dimensiuni mici și cu polaritate redusă străbat membranele celulare și în citozol interacționează cu receptorii celulari. Complexul receptor-steroid pătrunde în nucleu și este fixat de anumite structuri

nucleare. La acest nivel se controlează sinteza de ARN mesager (crește concentrația, durata vieții biologice sau crește eficiența de utilizare a ARN-ului mesager).

Dozarea hormonilor se poate face prin metode biologice, chimice, imunologice. Dozarea biologică este foarte sensibilă, dar nespecifică, deoarece aceleași efecte tisulare sunt reproduse și de alte molecule. Metodele chimice tradiționale sunt puțin sensibile pentru concentrația la care hormonii există în sânge și își exercită rolul fiziologic. Metodele moderne de imunodozare, tehnici foarte sensibile și specifice sunt: radioimunodozarea (RIA, Benson & Yellow, premiul Nobel 1977), metoda imunometrică (IRMA) cu anticorpi monoclonali multipli (are sensibilitate și specificitate maximă).

Principiul RIA constă în marcarea hormonului cu un izotop și competiția pentru anticorpii specifici între hormonul marcat și cel nemarcat. Determinând cu un autogammaspectrometru emisia radioactivă a hormonului marcat liber în raport cu hormonul marcat legat (separarea lor se face prin precipitare cu al 2-lea anticorp - antigamaglobulină), se trasează o curbă standard față de care se calculează concentrația hormonului din proba biologică. RIA necesită cantități mici (0,3 mL lichid biologic) pentru o determinare, fiind o metodă sensibilă și specifică.

## TEMA 26

### **Hormonii. Rolul biologic. Clasificarea, mecanismele de acțiune. Mecanismele umorale de reglare a metabolismului. Hormonii hipofizei, hipotalamusului, glandei paratiroide**

#### **Experiența 1. Dozarea fosforului anorganic din serul sanguin.**

**Principiul metodei.** Ionul  $\text{PO}_4^{3-}$  formează cu molibdatul de amoniu în soluție acidă fosfomolibdatul de amoniu care fiind tratat cu acid ascorbic formează un complex de culoare albastră. Intensitatea culorii este proporțională cu cantitatea de fosfor din proba de cercetat.

**Mod de lucru.** Într-o eprubetă de centrifugă se iau cu pipeta 1 ml de ser sangvin, 4 ml de apă distilată și 5 ml soluție de acid tricloracetic de 10%. După 10 minute proba se centrifughează. La 5 ml centrifugat se adaugă 1 ml soluție de molibdat de amoniu ce conține acid sulfuric, 0,2 ml soluție de acid ascorbic de 1% preparată în soluție de HCl de 0,1N și 1,8 ml de apă

distilată. După 20 minute de repaus la temperatura camerei, se citește extincția probei la fotocolorimetru. Citirile se fac în cuva de 1cm la filtrul de lumină roșu contra probei de control.

*Proba de control* se face la fel ca și cea de experiență, numai că în loc de centrifugat se iau 2,5 ml soluție de acid tricloracetic de 10% și 2,5 ml apă distilată.

Valoarea extincției probei experimentale este raportată la curba etalon.

*Valorile normale* ale fosforului anorganic sunt 0,58-0,84 mM/l (1,8-2,6 mg/100 ml).

**Valoarea diagnostică.** Fosforul mineral sanguin scade în hiperparatiroidism și crește în insuficiență renală, hipoparatiroidism, acromegalie, diabet, spasmofilie.

### Teme pentru autopregătire

1. Noțiuni despre hormoni. Proprietățile generale și rolul hormonilor în organism.
2. Clasificarea hormonilor.
3. Sinteza, transportul, stocarea și metabolizarea hormonilor:
  - a) polipeptidici;
  - b) steroizi;
  - c) catecolaminelor;
  - d) tiroidieni.
4. Mecanismele de reglare a sintezei, excreției și acțiunii hormonilor:
  - a) conceptul sistemelor de reglare prin feed-back;
  - b) bioritmuri hormonale.
5. Structura receptorilor membranari și nucleari. Interacțiunile dintre hormon și receptor.
6. Mecanismele de acțiune ale hormonilor:
  - a) mecanismul membrano-intracelular. Rolul mesagerilor secunzi: AMPciclic, GMPciclic, ionii de calciu, diacilglicerolul și inozitoltrifosfatul, oxidul de azot;
  - b) mecanismul citozolic.
7. Hormonii hipotalamusului: liberinele și statinele. Reglarea secreției lor.
8. Hormonii adenohipofizari:
  - a) peptide derivate din pro-opiomelanocortină;

b) grupa hormonilor somatotropi;

c) grupa hormonilor glicoproteici.

Natura chimică, mecanismul de acțiune, efectul biologic, reglarea secreției și dereglarea ei. Utilizarea practică.

9. Hormonii neurohipofizari: vazopresina (hormonul antidiuretic) și oxitocina. Mecanismul de acțiune, efectele biologice. Diabetul insipid.

10. Hormonii glandei paratiroide: structura, reglarea și efectele biologice. Rolul  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Dereglările funcțiilor glandelor paratiroide.

### **Întrebări pentru autocontrol și situații de problemă**

1. La baza mecanismului de acțiune a hormonilor stau proprietățile lor fizico-chimice. Elucidați mecanismul de acțiune asupra celulelor țintă a hormonilor: somatotrop, adrenalinei și estradiolului.

2. De ce administrarea cofeinei și teofilinei mărește concentrația de 3',5'-AMPc?

3. Depinde oare cantitatea de 3',5'-AMPc în celulă de proteina fixatoare de calciu – calmodulina?

4. Care sunt cauzele poliuriei în diabetul zaharat și nezaharat? Explicați mecanismele apariției și indicați tratamentul necesar.

5. De ce endorfinele se consideră ca opiu propriu al organismului? În ce constau perspectivele folosirii lor?

6. Care este legătura vitaminei D cu hormonii reglatori ai metabolismului calciului și fosforului în organism?

7. Mecanismul de acțiune al calcitoninei:

a) stimulează sau inhibă secreția ionilor de calciu în oase;

b) mărește sau micșorează concentrația ionilor de calciu în sânge;

c) reglează menținerea fosforului și calciului prin intermediul rinichilor.

8. Acțiunea cărora din hormonii enumerați mai jos este mediată de 3', 5'-AMPc:

a) corticotropină;

b) adrenalină;

c) insulină,

d) vasopresină;

e) tiroxină.

## TEMA 27

### Hormonii pancreasului și glandei tiroide. Structura, biosinteza, rolul metabolic și reglarea secreției lor

#### Experiența 1. *Dozarea calciului din serul sanguin.*

**Principiul metodei** constă în titrarea directă a ionilor de calciu în mediul alcalin cu sarea de sodiu a acidului etilendiamintetraacetic (EDTA) în prezența murexidului, utilizat ca indicator.

**Mod de lucru.** 2 ml de ser sangvin diluați cu 50 ml de apă distilată în balon de 250 ml, se titrează cu EDTA n/100 pînă la virajul violet. Paralel se titrează și o probă în alb, folosind apă în loc de ser.

Formula de calcul: calciu, mg% =  $N \times 50 \times 0,2$  mg, unde:

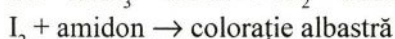
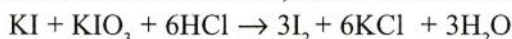
$N = n_1 - n_2$ ;  $n_1$  - ml EDTA folosită la titrarea probei;  $n_2$  - ml EDTA folosită la titrarea probei în alb. Prin metoda de mai sus se determină calciul total.

*Valorile normale:* 8-11mg/100 ml ( 2,0-2,75 mM/l).

**Valoarea diagnostică.** Valorile crescute se întîlnesc în hipervitaminoza D, hiperparatiroidism, reumatism etc. Valorile scăzute se întîlnesc în rahitism, tetanie, nefroze.

#### Experiența 2. *Identificarea tiroxinei.*

**Principiul metodei.** La scindarea tiroxinei se formează iodură de potasiu, din care se elimină iodul liber, care unindu-se cu amidonul, dă o colorație albastră.



**Mod de lucru.** Într-o eprubetă obișnuită se introduc 20 picături de hidrolizat (ce conține tiroxină) la care se adaugă 1ml de  $H_2SO_4$  de 10%, 3 picături de amidon de 1% și 7 picături de iodură de potasiu.

**Experiența 3. *Studierea compoziției chimice a insulinei.*** Din punct de vedere chimic, insulina este un polipeptid format din 51 resturi de aminoacizi, legați între ei sub forma a două lanțuri prin două punți disulfidice.

#### *a) Reacția biuretică.*

**Principiul metodei.** Legăturile peptidice ale proteinelor în mediu alcalin reacționează cu  $CuSO_4$ , formînd compuși colorați în roșu-violet.

**Mod de lucru.** La 10 picături soluție de insulină se adaugă 5 picături soluție de NaOH de 10% și 2 picături de sulfat de cupru de 1%. Eprubeta se agită. Apare culoarea violetă.

*b) Identificarea sulfului (reacția Fol).*

**Principiul metodei.** La degradarea proteinelor și peptidelor sub acțiunea hidroxidului de sodiu, din grupările sulfhidril se eliberează sulfură sub formă de sulfură de sodiu care, reacționând cu plumbitul de sodiu, formează precipitatul de sulfură de plumb de culoare brună.

**Mod de lucru.** La 5 picături soluție de insulină se adaugă 5 picături soluție de reactiv Fol. După 1 - 2 minute de fierbere apare un precipitat brun, format din sulfură de plumb.

### **Teme pentru autopregătire**

1. Hormonii glandei tiroide. Biosinteza și secreția hormonilor tiroidieni.
2. Transportul și metabolismul hormonilor glandei tiroide.
3. Reglarea funcției tiroidiene. Acțiunea hormonilor tiroidieni. Consecințele metabolice ale acțiunilor celulare ale hormonilor tiroidieni.
4. Dereglările funcției glandei tiroide și metodele de tratament (hiper- și hipotiroidia).
5. Hormonii pancreasului. Structura, biosinteza și reglarea secreției hormonilor pancreatici.
6. Transportul și inactivarea insulinei. Formele de insulină în sânge.
7. Mecanismele de acțiune și efectele metabolice ale insulinei și glucagonului.
8. Sinteza în laborator a insulinei. Preparatele farmaceutice și folosirea lor.

### **Întrebări pentru autocontrol și situații de problemă**

1. În ce constă importanța biologică a sintezei hormonilor sub formă de prohormoni și preprohormoni?
2. Cum se poate explica faptul că la incubarea țesuturilor ficatului cu tiroxină intensitatea respirației și termogeneza crește, dar concentrația de ATP nu se modifică?
3. Funcția somatostatinei secretată de hipotalamus și glanda pancreatică. Se poate folosi acest hormon în tratamentul unor forme de diabet zaharat?
4. În caz de hiperinsulinism se pot întâlni dereglări ale sistemului nervos. Explicați mecanismul apariției lor.
5. Care este geneza cetonemiei, cetonuriei, hiperglicemiei și glucozuriei în caz de diabet zaharat?

6. La unul din doi bolnavi cu insuficiență hipofizară se observă debilitate mintală. Care sunt cauzele patologiei?

## TEMA 28

### **Hormonii suprarenalei. Structura, rolul metabolic, biosinteza și reglarea secreției lor. Hormonii sexuali. Hormonoizii**

#### **Experiența 1. Reacțiile de identificare a adrenalinei.**

a) *Reacția cu clorura de fier.*

**Principiul metodei.** La interacțiunea adrenalinei cu clorura de fier (III) apare culoarea verde. Această reacție este caracteristică pentru inelul pirocatehinic din componența adrenalinei și noradrenalinei.

**Mod de lucru.** Într-o eprubetă se iau 10 picături soluție de adrenalină de 0,1% și se adaugă o picătură soluție de clorură de fier de 1%. La adăugarea a trei picături de soluție de hidroxid de sodiu de 10%, se observă o colorație roșie-vișinie.

b) *Diazoreacția.* La interacțiunea adrenalinei cu diazoreactivul, soluția se colorează în roșu ca urmare a formării unei combinații de tipul azocoloranților.

**Mod de lucru.** La 6 picături soluție de acid sulfanilic de 0,5% se adaugă 6 picături soluție de nitrit de sodiu de 0,5%. La diazoreactivul obținut se adaugă 10 picături soluție de adrenalină de 0,1% și trei picături soluție de hidroxid de sodiu de 10%. Lichidul se colorează în roșu.

#### **Experiența 2. Reacția de identificare a 17-cetosteroidelor în urină.**

**Principiul metodei.** 17-cetosteroidii în mediul alcalin reacționează cu m-dinitrobenzenul cu formare de produse de condensare de culoare roz-violetă.

**Mod de lucru.** Identificarea 17-cetosteroidelor se face *numai în eprubete și pipete uscate.*

La 20 picături de urină se adaugă 30 picături soluție alcoolică de m-dinitrobenzen de 2%. Eprubeta se agită și se adaugă 6 picături soluție de hidroxid de sodiu de 30%. Apare o colorație roz-violetă.

### **Teme pentru autopregătire**

1. Hormonii medulosuprarenali (adrenalina și noradrenalina). Biosinteza, secreția și metabolizarea lor.



2. Mecanismul de acțiune și efectele fiziologice ale catecolaminelor. Feocromocitomul.

3. Hormonii corticosuprarenali: cortizolul și aldosteronul. Structura și etapele biosintezei de glucocorticoizi și mineralocorticoizi.

4. Transportul în plasmă, metabolismul și excreția hormonilor steroizi corticosuprarenali.

5. Reglarea secreției de glucocorticoizi și mineralocorticoizi.

6. Mecanismul general de acțiune a steroizilor corticosuprarenali.

7. Acțiunile biologice ale glucocorticoizilor. Rolul adaptiv în stres.

8. Efectele hormonilor mineralocorticoizi.

9. Tulburările secreției hormonilor corticosuprarenali (boala Addison; sindromul suprarenometabolic; boala Cohn).

10. Hormonii sexuali masculini. Structura, transportul plasmatic și metabolismul testosteronului.

11. Mecanismul de acțiune și efectele fiziologice ale androgenilor.

12. Controlul hipotalamo - hipofizar al secreției de androgeni testiculari.

13. Hormonii sexuali feminini. Secreția hormonală a ovarului, transportul plasmatic și metabolismul estrogenilor și progesteronului.

14. Controlul hormonal al funcției ovariene.

15. Acțiunile estrogenilor și progesteronului.

16. Steroizii anabolizanți ca preparate farmaceutice active.

#### **Întrebări pentru autocontrol și situații de problemă**

1. În caz de stres adrenalina stimulează scindarea glicogenului în ficat și în mușchi. Produsul final de scindare în ficat este glucoza, iar în mușchii scheletici glicogenul se include în glicoliză. De ce produsele finale de scindare a glicogenului în aceste două țesuturi sunt diferite?

2. Care sunt principiile și mecanismul de dezvoltare a diabetului steroid?

3. Toxina holerică provoacă pierderi de apă și ioni de  $\text{Na}^+$ . Cum toxina acționează asupra concentrației de  $3',5'$ -AMPc în celulele intestinului? Tactica de tratament.

4. Explicați apariția hiperpigmentației tegumentelor în boala Addison.

5. În practica oncologică, ca tratament suplimentar, se recomandă prescrierea hormonilor sexuali de sex opus. Explicați principiile biochimice ale acestui tratament.