

## CAPITOLUL VII

### Hormonii

#### TEMA 26

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

1. Steroizii și iotironinele au moleculă mică și polaritate redusă și, deci, sunt liposolubili. Ei străbat liber membrana celulară și în citozol interacționează cu proteine specifice (receptori intracelulari). Complexul hormon - receptor pătrunde în nucleu și este fixat la situsuri acceptoare din cromatina nucleară. Rezultă transcrierea ADN-ului și sinteza de ARN mesager care are ca efect sinteza unor proteine specifice ce vor da răspunsul celular la mesajul adus de hormon.

Hormonii hidrosolubili (peptidici, catecolaminele) nu pătrund în celule, ei interacționând cu receptorii membranari. Complexul hormon- receptor prin intermediul proteinelor G modifică activitatea enzimelor membranare - adenilatciclazei, fosfolipazei C - și concentrația ionilor de  $Ca^{2+}$  în citozol ceea ce duce la formarea mesagerilor secunzi - AMP - ciclic,  $Ca^{2+}$ , diacilglicerol, inozitolfosfați etc. Mesagerul hormonal secund transformă semnalul primar extracelular într-un răspuns intracelular.

2. Fosfodiesteraza descompune AMP ciclic:  $AMPc + H_2O \rightarrow AMP$

Activitatea ei este stimulată de diverși factori: de ionii de calciu, prostaglandine, insulină. Din contra, steroizii, hormonii tiroidieni și metilxantinele (cofeina, teofilina) scad activitatea enzimei, prelungind durata de acțiune a AMP - ciclic.

3. Reacția adenilatciclazei determină o acumulare de  $PP_i$  și datorită afinității sale pentru  $Ca^{2+}$  are loc un influx de  $Ca^{2+}$  din spațiul extracelular. Creșterea concentrației de  $Ca^{2+}$  citozolic inhibă adenilatciclaza și activează fosfodiesteraza. Prin reducerea activității adenilatciclazei scade concentrația  $PP_i$  și influxul de ioni  $Ca^{2+}$  se oprește.

Rolul regulator al calciului este mediat de o proteină, numită calmodulina, care leagă ionii de calciu, formînd complexul activ  $Ca^{2+}$  - calmodulina. Acesta

reglează activitatea unor proteinkinaze, activează pompa de calciu, reglează contracția mușchilor netezi și a microfilamentelor din celule nemusculare, interferează cu celelalte sisteme mesageriale prin reglarea adenilatciclazei, guanilatciclazei, fosfodiesterazei.

Interacțiunile dintre calmodulină și calciu, și  $Ca^{2+}$  - calmodulină și proteină sunt ușor reversibile. La încetarea stimulării celulare, concentrația intracelulară a calciului scade, calmodulina eliberează ionii de  $Ca^{2+}$  și suferă tranziția spre conformația inactivă, desprinzându-se de pe proteină.

4. Diabetul insipid se manifestă clinic prin poliurie hipoosmolară (densitate < 1005, osmolaritate < 280 mOsm/l) și polidipsie compensatoare (prin stimularea centrului setei).

Lezarea sistemului supraoptic (traumatisme craniene, tumori, infecții) și scăderea secreției de vasopresină sau de hormon antidiuretic (ADH) determină diabetul insipid.

Țesuturile țintă ale vasopresinei sunt tubii renali la nivelul cărora crește permeabilitatea pentru apă, determinând conservarea apei și eliminarea unei urine hiperosmotice.

În diabetul zaharat cauzat de factori fiziopatologici ce determină hipofuncția insulinică, scade utilizarea glucozei și crește gluconeogeneza hepatică. Aceasta duce la hiperglicemie și la glucozurie care și determină o diureză osmotică, deci poliuria.

Diabet zaharat de tip I : Tratament - insulină + dietă

Diabet zaharat de tip II: Tratament - regim alimentar + antidiabetice orale.

5. Două proprietăți caracterizează endorfinele sau peptidele opioide endogene: capacitatea de a se lega de receptorii pentru morfină din membranele celulare din țesutul cerebral și capacitatea de a produce efecte biologice asemănătoare acțiunilor farmacologice ale morfinei, îndeosebi efectul analgezic.

Endorfinele sunt de natură peptidică și se formează din  $\beta$ - lipotropină, care are o origine comună cu ACTH-ul într-un precursor prezent în lobul anterior al hipofizei, denumit propiomelanocortină.





## TEMA 27

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

#### 1. Preproinsulina

↓ → polipeptidă (23AA)

Proinsulina

↓ → peptida C

Insulina

Datorită succesiunii de semnalizare, proinsulina sintetizată din preproinsulină ajunge la locul de destinație în celulă și, anume, în granulele secretoare. Proinsulina se acumulează în granule pînă cînd celula primește semnal despre necesitatea secreției de insulină. În acest moment proinsulina se transformă în insulină activă sub acțiunea peptidazelor specifice care înlătură peptidul C.

2. În doze mari, farmacologice, hormonii tiroidieni accelerează arderile tisulare, crește consumul de oxigen, viteza metabolismului bazal, diminuează depozitele de rezerve energetice glucidice și lipidice; catabolismul proteic se intensifică (bilanț azotat negativ).

Acțiunea catabolică, calorigenă reflectă rolul reglator al hormonilor tiroidieni asupra proceselor mobilizatoare de energie din organism. Accelerarea oxidărilor celulare poate să rezulte prin:

creșterea sintezei de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-ază (pompa de sodiu este consumatorul principal de ATP),

creșterea raportului ADP/ATP mitocondrial (ADP stimulează fosforilarea oxidativă și creșterea consumului de oxigen),

diminuarea gradului de cuplare a fosforilării oxidative,

creșterea numărului de mitocondrii și a dimensiunilor membranelor mitocondriale interne.

3. Somatostatina, sau factorul inhibitor al eliberării hormonului de creștere, este un oligopeptid ce cuprinde 14 resturi aminoacidice. Se sintetizează în hipotalamus și este denumită astfel datorită capacității sale de a inhiba eliberarea hormonului somatotrop din hipofiza anterioară; ea inhibă de asemenea și eliberarea de tireotropină de către TRH.

Somatostatina se sintetizează și în celulele D ale țesutului insular din

pancreas precum și în celulele D ale tractului digestiv. Ea exercită efecte inhibitoare marcate asupra secreției de insulină, glucagon, gastrină, secretină, colecistokinază.

Somatostatina este utilizată în tratamentul unor forme de diabet zaharat.

4. Creierul și sistemul nervos periferic utilizează ca substrat energetic aproape în exclusivitate glucoza. Manifestările clinice ale hiperinsulinismului sunt atribuite hipoglicemiei (< 50 mg/dl dozare plasmatică). Simptomatologia caracteristică hipoglicemiei apare în condițiile unei scăderi bruște a glucozei din sânge și include următoarele tulburări nervoase: astenie, depresii, convulsii, parestezii, tulburări de echilibru, tulburări psihotice, comă.

5. Diabetul zaharat este rezultatul hipofuncției pancreatice (deficit de insulină) sau diminuării răspunsului la insulină al celulelor țintă (lipsa receptorilor insulinici).

Utilizarea defectuoasă a glucozei de către țesuturile periferice (mușchi și țesut adipos) determină apariția în diabetul zaharat a hiperglicemiei și glucozuriei. Hiperglicemia primară, prin scăderea transportului transmembranar de glucoză în țesuturile insulino-sensibile, este amplificată ulterior prin gluconeogeneză hepatică din aminoacizi și glicerol.

Hipoinsulinismul perturbă într-o măsură considerabilă metabolismul lipidic. Este intensificată lipoliza în țesutul adipos cu creșterea consecutivă a concentrației plasmatice a acizilor grași liberi și a glicerolului. Glicerolul este utilizat în ficat ca substrat gluconeogenetic (hiperglicemie). Acizii grași la nivelul ficatului sunt parțial reîncorporați în trigliceride exportate spre țesuturile periferice ca lipoproteide cu densitate foarte mică (hiperlipemie cu hiperlipoproteinemie), altă fracțiune din acizii grași suferă  $\beta$ -oxidare cu producție de acetil-CoA. Excesul de acetil-CoA este dirijat spre cetogeneză (hipercetonemie, cetonurie) și spre sinteză de colesterol (hipercolesterolemie).

6. Insuficiența hipofizară în copilărie, cu afectarea preponderentă a celulelor ce secretă somatotropină, determină încetinirea creșterii - nanism hipofizar. Pentru nanismul hipofizar este caracteristică dezvoltarea proporțională a corpului, activitatea psihică fiind normală. Hipofuncția tiroidiană severă instalată în perioada prenatală sau imediat după naștere determină tulburări de creștere și dezvoltare neproporțională a corpului (nanism hipotiroidian), diminuarea funcțiilor neuropsihice (cretinism).

## TEMA 28

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

1. Glucozo-6-fosfatul suferă transformări diferite în ficat și în mușchi. În ficat glucozo-6-fosfatul poate urma două căi principale:

a) este hidrolizat până la glucoză și acid fosforic sub acțiunea glucozo-6 -fosfatazei hepatice, ficatul este organul principal care trimite glucoză în sânge;

b) este degradat prin secvența glicolitică și ciclul acizilor tricarboxilici în vederea mobilizării de energie. Întrucât ficatul dispune și de alte substraturi energetice, glucozo-6-fosfatul este utilizat într-o proporție redusă pentru a furniza energie, cea mai mare cantitate servind la homeostazia glicemică.

Țesutul muscular nu este echipat cu glucozo-6-fosfataza și nu poate forma glucoză liberă. În mușchi unica modalitate de utilizare a glucozo-6-fosfatului este degradarea sa până la acid piruvic sau acid lactic, care în continuare se oxidează până la  $\text{CO}_2$  și apă.

2. Hiper-corticismul, după natura defectului metabolic sau a zonei corticale afectate, se manifestă printr-o secreție crescută de glucocorticoizi, de mineralocorticoizi sau de androgeni.

Hiper-corticoemia se datorează fie unei tumori (adenom, calcinom) suprarenale, fie unei suprasolicități adrenocorticotrope a corticalei (sindrom sau boala Cushing). Boala se caracterizează prin catabolism proteic excesiv, lipoliză cu depuneri patologice, hiperglicemie (diabet zaharat steroid). Asocierea hiper-corticoemiei cu hipersecreție de aldosteronă completează tabloul clinic cu retenție de sare, de apă, hipertensiune arterială.

Glucocorticoizii stimulează gluconeogeneza hepatică din aminoacizii glucoformatori (produc hiperglicemie), măresc depozitarea glicogenului în ficat, stimulează degradarea proteinelor și facilitează pătrunderea aminoacizilor în hepatocit, mobilizează lipidele și favorizează depunerile patologice de grăsimi (ceafă, față, abdomen).

3. Mecanismul de acțiune al toxinei holerice constă în faptul că ea activează pompa de sodiu din celulele mucoasei intestinale ceea ce determină pierderi masive de ioni de Na și de apă. Toxina holerică



inactivează GTP-aza intrinsecă a subunității  $\alpha$ , proteina G, rămânând în stare activă ( $\alpha$  - GTP), activează adenilatciclaza. Producția de AMPciclic este continuă. AMPciclic activează pompa de Na care elimină ionii de Na și apă.

4. Hiperpigmentația progresivă a tegumentelor și mucoaselor în boala Addison se explică prin deficitul cortizolic, ce are ca urmare hipersecreția continuă de ACTH, din care se sintetizează hormonul  $\alpha$  melanocitostimulator ( $\alpha$  MSH).

5. În practica oncologică, ca tratament suplimentar, se recomandă prescrierea hormonilor, deoarece hormonii sexuali inhibă secreția hormonilor de sex opus.