

## SISTEMUL NEUROENDOCRIN

Homeostazia, după W.Cannon, este o axiomă în fiziologie, o constantă relativă, cu unele devieri esențiale. Asigurarea homeostaziei în organism necesită o interacțiune a multiplelor procese, cu prezența unor complexuri de mecanisme de control. Nucleul acestor mecanisme constituie sistemul neuroendocrin, unde funcționează bucle externe și interne de retroinhibiție. În reglare participă și diferiți metaboliți tisulari, ce determină o autoreglare fină a produsului de geneză hormonală.

Sistemul nervos nu-i permeabil pentru peptide, posedă o proprietate adversă pentru steroizi și hormoni tiroizi. Adeno- și neurohipofiza se află în afara barierei hematoencefalice, unde circulația sanguină e cea mai intensivă din întregul organism. Funcția adenohipofizei e reglată de sistemul nervos, factorii hipotalamici. Hormonii relizing ajung, în mod fiziologic, la hipofiză prin sistemul portal.

Se consideră că în sistemul nervos central (SNC) nu există regiuni anatomice și histologice limitate, care ar regla eliminarea unui anumit hormon hipofizotrop (relizing factor). Referitor la fiecare hormon în parte, există o codificare neurotransmițătoare în celulele neurosecretoare, ce fixează eliminarea produselor specifice. Deci, la eliminarea unui factor relizing conlucrează semnalele din diferitele celule ale unei regiuni anatomice relativ mari, dacă se efectuează cu ajutorul unui tip de neurotransmițător. Ținând cont că SNC favorizează secreția factorilor în diferite condiții, e posibil ca reglarea secreției acestui factor în fiecare caz să fie stimulată de diferite neurosemnale, ceea ce înseamnă că celula neurosecretoare posedă receptori la diferite semnale, fiecare dintre ele fiind eliminat de fibre speciale activate de stimulente bine determinate.

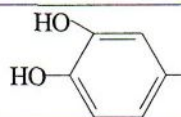
Neurosemnalele pot provoca excitarea sau inhibiția celulei neurosecretoare. Reacția definitivă va reflecta efectele concentrației locale a neurosemnalelor modificate de concentrația diferitor ioni, pH, hormonii glandelor periferice și a hipofizei. În hipotalamus, mai precis în podiumul mediu, s-au stabilit toți neuroemițătorii existenți – catecolaminele, indolaminele, acetilcholina, histamina. S-au depistat și enzimele ce iau parte la sinteza și metabolismul lor.

Hormonii secretați de hipotalamus (tab.7.1), fiind peptide relativ mici, conțin 3-15 resturi de aminoacizi. S-a stabilit structura multor hormoni, dar pentru izolarea și identificarea lor s-a depus o muncă enormă. Pentru a căpăta 1 mg de tiroliberină, s-au utilizat 4 tone de hipotalamus extras din creierul animalelor. Studiile realizate de R.Gullemin și A.Schally, în 1977, sunt apreciate cu premiul Nobel.

**Tiroliberina (TL)**, primul hormon identificat, constituie un tripeptid (piroglutamil-histidil-prolinamid). Aproximativ 80% revine TL extrahipotalamice. Perioada de înjumătățire este de 4 minute. Hormonul determină sinteza TSH și accelerează realizarea efectului prolactinei (PRL). Efectele sunt mediate de receptorii membranari cuplați cu  $G_{\alpha}$  – fosfolipaza C -  $\beta$  calcium - proteinkinaza C, ca mesageri secunzi. Efectul TL e blocat de hormonii tiroizi ce sintetizează o proteină inhibitoare și blochează acțiunea TL. Corticoizii au efecte similare, blocând atât secreția TL, cât și a TSH, de asemenea ei nu micșorează reacția prolactinei la TL.

**Somatoliberina (GHRH)** – tetradecapeptid, produs de sistemul dopaminergic (TIDA) al hipotalamusului. Stimulează sinteza GH mediată de AMPciclic.

Tabelul 7.1. Structura relizing-hormonilor hipotalamusului

Hormonul	Structura
Tiroliberina	(piro) Glu-His-Pro-NH <sub>2</sub>
Somatostatina	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-NH <sub>2</sub>
Gonadoliberina	(piro) Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH <sub>2</sub>
Prolactostatina	 GnRH-peptid ligand (GAP)
Corticoliberina ovinelor	Ser-Gln-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thp-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Thr-Lys-Ala-Asp-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Leu-Asp-Ile-Ala-NH <sub>2</sub>
Somatoliberina	Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH <sub>2</sub>

**Somatostatina** e compusă din 14 aminoacizi. T<sub>1/2</sub> e foarte mică, efectul e determinat de micșorarea producerii de AMPc. Poate fi produsă și extrahipotalamus în celulele pancreasului și tractului gastrointestinal. Inhibă sinteza GH și neutralizează efectul GHRH mediat de G<sub>1a</sub> inhibiția adenilatciclazei. Efectul inhibitor e blocat de ionii de Ca<sup>++</sup>. Posedă un spectru biologic larg de acțiune.

**Corticoliberina** (CRH) conține 41 aminoacizi. Stimulează sinteza ACTH și a β-endorfinelor în adenohipofiză, accelerează modificările posttranslaționale ale POMC. efectul este blocat de cortizol, determinat de sinteza unei proteine inhibitoare.

S-a studiat și sistemul **gonadoliberinelor** care-i mediat de AMPc. Oscilațiile în activitatea acestor neuroni hipotalamici corelează cu modificările în secreția gonadotropinelor și reprezintă decapeptide (GnRH și LHRH).

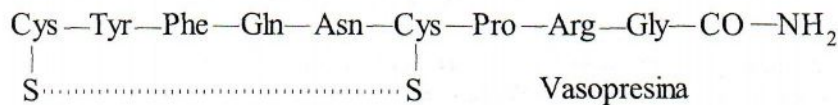
**Prolactostatina** este produsă în TIDA și se realizează în eminența mediană. Este inhibitorul prolactinei și al mamosomatotropilor în adenohipofiză. Efectul este mediat de D2 receptori cuplați cu G<sub>1a</sub> inhibiție a adenilatciclazei. Indirect, este inhibată și realizarea efectului LH și FSH.

Sunt atestați mai bine de 12 factori ce reglează secreția hormonilor adenohipofizari.

## NEUROHIPOFIZA

Hormonii ei – *vasopresina* și *oxitocina* – sunt sintetizați în corpul neuronilor, nucleelor supraoptulare și paraventriculare, se acumulează în granule cu proteine transportatoare, denumite neurofizine, și se deplasează prin axoni la terminațiile lor, unde și se conservează. Sinteza trece printr-un precursor, cu scindarea și formarea nonapeptidelor.

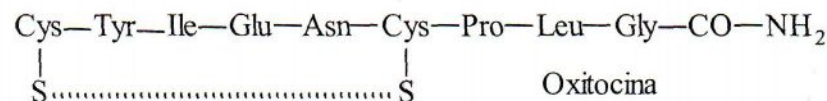
**Vasopresina** diferă de oxitocină prin posedarea fenilalaninei în loc de izoleucină, îninel, și a argininei în loc de leucină, în catena laterală. Sinteza hormonului e asociată cu sinteza neurofizinei corespunzătoare. Secreția hormonului și a neurofizinei are loc prin exocitoza dependentă de  $\text{Ca}^{++}$ .



*Reglarea secreției:* factorul primordial este creșterea osmolarității plasmei (hemoconcentrație), sesizată de osmoreceptorii hipotalamusului și de baroreceptorii din sistemul circulator. Secreția e strict dependentă și de modificările volumului fluidului extracelular, de starea funcțională a sistemului și receptivitatea lui. Ca stimulatori servesc diferiți factori: voma, hipoglicemia, stresul nespecific (emoțiile, durerile, efortul fizic). Stimulează secreția și zaharoză, manitolul, iar ureea și glucoza, practic, nu o modifică. Perioada de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) e de câteva minute. Degradarea are loc în ficat și rinichi. Dintre ioni, Na determină 95% din presiunea sanguină.

*Mecanismul de acțiune a vasopresinei,* denumit și *hormonul antidiuretic,* participă la homeostazia osmolarității și a volumului fluidului extracelular prin reglarea eliminării renale de apă (mărește permeabilitatea membranei luminală a epiteliului tubular din tubii contorți distali și colectori). Anume de hormoni depinde absorbția aproximativ a 19 L de lichid în 24 ore. Vasopresina (VP) se leagă de receptori, activând adenilatciclaza. Se consideră că VP modulează efectul prostaglandinelor, pe când inhibitorii sintezei lor (indometacina) potențează efectul vasopresinei.

**Oxitocina** stimulează secreția, contracția celulelor mioepiteliale, ce înconjoară alveolele mamare, ejectarea laptelui. Oxitocina exercită și o acțiune contractilă asupra musculaturii netede din uter. Joacă un anumit rol la inițierea travaliului la femeia gestantă la termen, și expulzarea fătului. Receptivitatea uterului pentru oxitocină este stimulată de estrogeni și inhibată de progesteronă.



## ADENOHIPOFIZA

Hormonii ei au o structură perfect stabilită și o funcție destul de clară. Sunt de natură polipeptidică și se clasifică în 3 categorii, fiecare cu particularitățile sale :

- 1) familia corticotropinei (ACTH, MSH, lipotropina și peptidele afiliate);
- 2) familia hormonilor glicoproteici (TSH, FSH, LH și gonadotropina corionică - placentară);
- 3) familia hormonilor somatomotropi (GH, prolactina - PRL - și lactogenul placentar).

### Corticotropina (ACTH)

Structura ei conține un peptid unicatenar compus din 39 de aminoacizi (fig.7.13).

La toate animalele examinate, cei 24 aminoacizi de la capătul N terminal erau la fel. Capătul C terminal posedă anumite deosebiri de specie, dar nu esențiale. Activitatea biologică e determinată de cei 24 aminoacizi la capătul N<sup>l</sup>. O parte a moleculei ACTH intră în componența peptidelor înrudite: în -  $\alpha$  MSH atestăm secvența 1-13, în peptida asemănătoare cu corticotropina – secvența 18-39, în peptida asemănătoare cu corticotropina – secvența 18-39, în  $\beta$ -LP secvența 47-53, identică cu cea din ACTH 4-10. Fragment de această natură posedă și alte peptide:  $\beta$ -LPH,  $\beta$ -MSH.

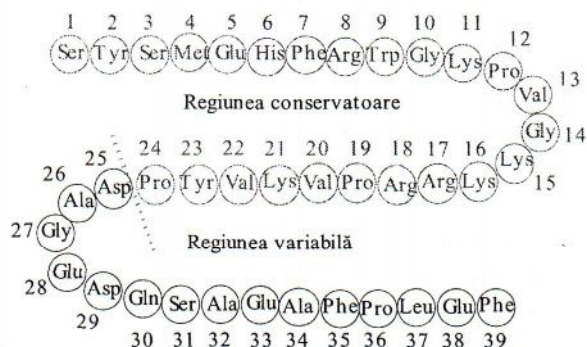


Figura 7.13. Structura ACTH umane

**Biosinteza.** Molecula reprezintă o parte a unui precursor cu o masă moleculară mare denumită proopiomelanocortină (POMC) (fig.7.14). La prelucrarea primară și secundară rezultă mai multe peptide. Însă, deocamdată, nu este totul clar despre modul de formare a lor, multe semnificații rămân ipotetice.

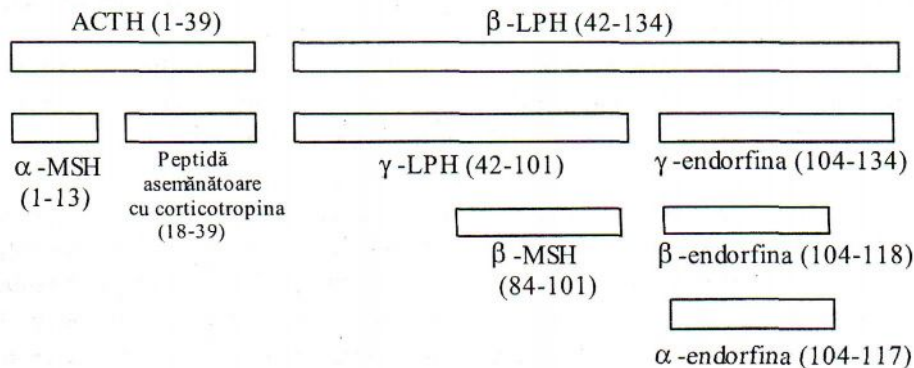


Figura 7.14. Schema scindării moleculei de proopiomelanocortină

*Reglarea secreției* decurge într-un ritm maxim intensiv dimineața și minim la miezul nopții. Sensibilitatea sistemului la stimulent e mai redusă dimineața. ACTH este secretat impulsiv, ce determină influența SNC. Diferiți stimulenți - stres fizic, emoțional etc., favorizează eliminarea liberinei corespunzătoare. În stres dispar oscilațiile diurne și nivelul cortizolului din sânge puțin e în stare să stabilizeze evoluția acestor reacții. Ciclul închis de reglare e determinat de efectul inhibitor al cortizolului.

*Efectul biologic.* Hormonul fixat de receptorii specifici ai membranei celulelor cortexului suprarenal stimulează:

a) steroidogeneza, adică transformarea colesterolului în pregnenolonă, prin intermediul AMPc, stimulând secreția gluco-mineralocorticoizilor, androgenilor. Efectul e determinat de amplificarea activității fosforilazei și 11- $\beta$ -hidroxilazei;

b) sinteza proteinei ce cauzează hipertrofia și hiperplazia celulelor suprarenale;

c) glicoliza și activitatea enzimelor ce formează NADPH, contribuind efectiv la hidroxilarea steroizilor.

Acțiunea este mediată de cortexul suprarenal: are loc amplificarea gluconeogenezei, diminuarea sintezei de proteine, mobilizarea lipidelor, stimularea reabsorbției apei și a sărurilor în rinichi. ACTH e un remediu efectiv la diferite stări clinice, cu acțiuni pozitive ale corticosteroizilor. Administrarea lor îndelungată duce la hiperfuncția suprarenalelor, concomitent cu secreția androgenilor (masculinizare), se soldează cu rezultate promițătoare.

ACTH, de altfel, stimulează eliminarea insulinei, GH; Perioada de înjumătășire este de 3-9 min, iar conținutul în sânge constituie 25 picogram/mL.

Ca răspuns la diferite semnale, o dată cu ACTH se produce secreția lipotropinelor în cantități echimolare, fiind sintetizate din același precursor.

În 1680, T.Sydenham scria: "Din toate medicamentele, pe care Cel de Sus le-a dăruit omului pentru a potoli suferințele, nu-i nimic mai efectiv și mai universal decât opiul". Care-i cauza că creierul omului posedă receptori la alcaloizii proprii semințelor de mac? Se presupune că acești receptori sunt capabili să sesizeze reglatorii interni ai senzației de durere. Morfina are un efect farmacologic datorită faptului că imite substanțe pe care le conține organismul. În 1973, J. Hughes a extras din creierul porcinelor 2 peptide cu o capacitate opioidică - pentapeptidele *metionil-enkefalină* și *leucil-enkefalină*, situate în cantități mari în terminațiunile nervoase.

În 1976, R.Guillemin extrage *endorfinele* cu un efect similar din lobul mediu al hipofizei, care produce o analgezie profundă, cu scăderea temperaturii corporale.

Secvența aminoacidică din endorfină e similară cu secvența de la capul C terminal la  $\beta$ -lipotropină. *In vivo* se formează la proteoliza ultimului, fiind un fragment al POMC. Acest prohormon conține 4 regiuni omoloage, generate în rezultatul dublării genei. Fragmentele din ulterioarii hormoni conțin perechi de aminoacizi bazici (Arg-Arg, Lys-Lys, Arg-Lys). Fragmente similare conțin și alți prohormoni. Aceste perechi de aminoacizi bazici sunt nu altceva decât acele semnale care indică locul favorabil proteolizei. Opiul exogen inhibă eliminarea opiului endogen, ce stă la baza fenomenului de *sindrom reabund*.

### ***Hormonii glicoproteici***

Hormonii glicoproteici posedă o structură dimeră compusă din  $\alpha$  și  $\beta$  subunități. La una și aceeași specie, inclusiv la om,  $\alpha$ -subunitatea e aproape la fel, pe când  $\beta$ -diferă, anume ea determinând activitatea biologică. De asemenea se atestă o analogie și în  $\beta$  unități (pînă la 50% aminoacizi).

Același proces conservativ se constată între specii –  $\alpha$ -subunitățile TSH ale omului și ale bovinelor sunt identice la 70%,  $\beta$  – 90%. Hormonii glicoproteici nu denotă particularități de specie. Capacitatea de legare cu receptorii celulari o posedă numai dimerul  $\alpha\beta$ .

Dintre componentele glucide se conțin fructoză, galactoză, galactoză-amin, manoză, și numai acidul sialic este necesar pentru conservarea activității biologice, micșorarea vitezei de metabolizare. El nu participă la identificarea hormonilor de receptorii celulelor-țintă.

*Tireotropina (TSH)*. Glucidele se atașează în urma sintezei lanțurilor peptidice. Hormonul conține sulf (11 legături disulfidice), formînd punți intercatenare. Efectul e determinat de AMPc; în final, amplifică transportul iodului, fixarea lui de proteină, majorează sinteza tireoglobulinei, accelerează proteoliza ei, cu eliberarea hormonilor tiroidieni. Tireotropina (TSH) stimulează sinteza RNA și a proteinei, rezultînd hipertrofia glandei și activarea circulației sanguine. În glanda tiroidă se amplifică șuntul pentozo-fosfat de scindare a glucozei, glicoliza, activitatea ciclului Krebs, sinteza fosfogliceridelor și a sfingolipidelor, prostaglandinelor și utilizarea de  $O_2$ , NADPH format e necesar pentru asimilarea iodului, proces autonom de AMPc.

TSH stimulează lipoliza și necesită ioni de calciu pentru aplicarea efectului menționat. Perioada de înjumătățire a hormonului este egală cu aproximativ 80 minute.

*Reglarea*: prin retroinhibiție feedback tipic, determinată de hormonii tiroizi și, de altfel, de semnale mediate de SNC, somatostatina și liberina corespunzătoare. Temperatura joasă stimulează secreția TSH. Hormonii tiroizi amplifică calorigeneza, fenomen caracteristic copiilor nou-născuții. Cu vîrsta, necesitatea adaptării metabolice la frig scade, această funcție o reia SNC. TSH inhibă secreția glucocorticoizilor, somatostatinei. Estrogenii sensibilizează reacția la hormonul tireotrop în perioada abundentă de estradiol, precum și la administrarea estrogenilor. Fenomenul asemănător poate fi atribuit și bărbaților.

*Gonadotropinele. Hormonul foliculostimulator (FSH)* stimulează dezvoltarea foliculilor ovarieni, prepară foliculul pentru ovulație și mediază eliberarea de estrogeni induși de LH (hormonul luteinizant).

La bărbați, hormonul acționează asupra celulelor Sertoli, unde, împreună cu testosteronul, stimulează sinteza proteinei transportatoare de androgeni (ABP), secretată în lumenul canaliculelor. Proteinele concentrează hormonii în vecinătatea spermatozoidelor, favorizînd geneza lor.

*Hormonul luteinizant (LH)* promovează maturizarea foliculilor, inițiază ovulația, luteinizarea, sinteza de progesteronă și estrogeni, amplifică transformările colesterolului în pregnenolonă. La bărbați, hormonul stimulează funcția celulelor interstițiale (Leidig) – producția testosteronului, amplifică sinteza steroizilor în testicule și ovare.

Perioada de înjumătățire (T<sub>1/2</sub>) la LH e aproximativ de 30 min, la FSH – o oră, la gonadotropina corionică – câteva ore. Diferențierea e determinată de prezența acidului sialic, deoarece desializarea micșorează vădit perioada de înjumătățire. Efectul hormonal e determinat de participarea nucleotidelor ciclice. Pentru LH e vădită și amplificarea sintezei unei prostaglandine din grupa E, ce intensifică activitatea în corpul galben al colesterol esterazei și al colesterol-acil-transferazei – enzime implicate în sinteza acidului arahidonic, precursor al prostaglandinelor.

*Reglarea secreției* e un mecanism complex, multicomponent, unde:

a) secreția progresivă de estrogeni, efectuată de către folicul, se află sub acțiunea FSH și LH, cu efect stimulant asupra hipotalamusului, amplificând secreția gonadorelizing factorilor – efect pozitiv al retrolegăturii;

b) secreția estrogenilor e determinată de însuși ciclul propriu al ovarelor;

c) progesterona reglează secreția, acționează prin mecanismul de retroinhibiție. Un efect asemănător îl au și estrogenii după menopauză sau castrare chirurgicală.

La bărbați, atât testosteronul, cât și estrogenii se reglează prin retroinhibiția gonadotropinelor. Testiculele sintetizează un polipeptid hormonal (*inhibina*), ce retroinhibă sinteza FSH. Efect inhibitor la nivelul hipotalamic și hipofizar îl au prolactina și glucocorticoizii (ultimul determinat de LH).

#### **Grupa hormonilor somatomotropi**

Acești hormoni sunt compuși dintr-un lanț polipeptidic cu legături disulfidice interne. Manifestă analogie structurală pronunțată în cadrul structurii primare (GH și CS – somatomotropina corionică – 83% , iar cu prolactină (PRL) – 16 și 13% , respectiv). Analogie se atestă și la diferite specii – PRL la om și la oaie = 73%; GH-64%. Acești indici confirmă că în procesul de evoluție nu s-au produs modificări semnificative în genom. Cu toate afinitățile, hormonii animalelor inferioare – primare, pe scară evolutivă n-au efect biologic la oameni.

*Somatomotropina (GH)*. Se sintetizează ca prohormon, apoi își pierde capătul N-terminal. Are efecte metabolice diferite. Unele dintre ele sunt determinate de interacțiunea lui GH cu receptorii membranelor diferitelor celule. În lipsa corelației dintre fixare și efect, concluzionăm că unele efecte sunt mediate de anumiți factori de creștere, *somatomedinele*, multe dintre ele reprezentând polipeptide cu diverse puncte izoelectrice ce diferă după secvența aminoacidică. Somatomedinele se fixează pe celulele-țintă, unde blochează eliberarea AMPc și, în consecință, efectul va fi determinat de ionii de Ca<sup>++</sup>.

GH facilitează procesele anabolice prin asigurarea cu materii prime și surse energetice, accelerează sinteza proteinelor, facilitând transportul intracelular al aminoacizilor, amplifică sinteza RNAm; reduce catabolismul proteinelor, favorizând bilanțul azotat pozitiv.

Asupra metabolismului glucidic are efecte antagoniste cu ale insulinei, micșorând asimilarea glucozei, inhibă glicoliza și stimulează gluconeogeneza hepatică. Efectele descrise apar cu întârziere ca și cele ale metabolismului lipidic – accelerarea lipolizei, creșterea sensibilității la catecolamine (efecte diabetogene); influențează metabolismul mineral prin creșterea retenției ionilor de calciu, fosfat, magneziu.



*Structura somatomotropinei la om*

Efectele acute determinate de GH sunt contrare în metabolismul glucidic și lipidic.

*Reglarea secreției:*

1) secreția GH este episodică și pulsativă, controlată de factori hipotalamici eliberatori și inhibitori;

2) e dependentă de concentrația intracelulară a glucozei și de viteza ei de modificare. Sporirea glucozei frânează secreția, indiferent de metoda administrării;

3) administrarea *per os* a aminoacizilor stimulează eliminarea GH;

4) infuzia de emulsie lipidică cu heparină inhibă secreția;

5) factorii stresanți fizici, psihici, mai ales la copii, episodic stimulează secreția. Predomină secreția nocturnă egalată aproximativ cu 70%;

6) stimulează secreția și eliminarea estrogenilor, prolactinei, gonadotropinei, TSH, ACTH, MSH, vazopresinei, pe când astfel de hormoni ca glucocorticoizii endo- și exogeni sunt inhibitori. *Gigantismul, acromegalia, splanhomegalia, piticismul hipofizar* sunt patologii determinate de excesul sau lipsa acestui hormon.

*Prolactina (PRL)*. Prolactina umană conține 199 resturi de aminoacizi uniți între ei prin 3 legături disulfidice. Celulele-țintă pentru acest hormon se află în glanda mamară. Acțiunea lui se manifestă după naștere, când scade nivelul estrogenilor și al progesteronei. Hormonul stimulează sinteza lactalbuminei, grăsimilor, glucidelor din lapte. Pe suprafața celulelor alveolare se situează receptorii la PRL, care-și sporesc numărul în raport cu cantitatea hormonului.

Estrogenii sunt sinergici la stimularea creșterii glandei mamare, dar se utilizează și la inhibarea lactației după naștere.

*Reglarea secreției* are un caracter de suprimare și deteriorarea integrității sistemelor neuroendocrine de reglare amplifică secreția PRL. Inhibitorul hipotalamic se află sub influența DOPA, efectul stimulator depinde de serotonină. Secreția prolactinei e stimulată și de stres, efort fizic, somn, coitus, excitarea mamelonului. Glucocorticoizii și tiroxina o frânează.



## GLANDELE PARATIROIDE

Aceste glande generează și secretă **hormonul paratiroidian – PTH**, un polipeptid unicatenar compus din 84 resturi de aminoacizi. Segmentul 1-34 activ e asemănător cu cel al porcinelor și bovinelor. Detașarea de la N-capăt a serinei și valinei conduce la pierderea activității biologice și la păstrarea specificității imune. Capătul C-terminal joacă un anumit rol la fixare, micșorând viteza de degradare în sistemul circulant.

PTH se sintetizează sub forma de pre-pro-PTH cu 115 aminoacizi. Detașând de la capătul N-7 și de la capătul C-25 resturi de aminoacizi, el se stochează în granule sau degradează. Hormonul este sintetizat încontinuu și într-un ritm constant, independent de fluctuațiile calciului extracelular. Cantitatea lui din glande depinde de viteza degradării sale, dependentă de calcemie.

Degradarea are loc în țesuturile periferice, în special în ficat. Diferite fragmente posedă și diferite perioade de înjumătățire, pînă la 40 de minute. În efectul hormonal e implicat AMPc – receptori specifici, situați în celulele-țintă. La nivelul renal provoacă:

1) sporirea reabsorbției  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  aproape la 100% și inhibă reabsorbția ionilor  $\text{K}^+$ ,  $\text{P}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ;

2) micșorarea excreției  $\text{H}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ , cu o hipercalcemie și o fosfaturie.

*La nivelul oaselor*, PTH suprimă sinteza collagenului în osteoblaști și amplifică osteoliza sub acțiunea osteoclaștilor și osteocitelor. De altfel, PTH contribuie la maturizarea precursorilor, cu eliberarea ionilor de  $\text{Ca}^{++}$  și fosfat în fluidul extracelular.  $\text{Ca}^{++}$  nu este fixat în oase și poate avea loc resorbția osoasă. În intestin, PTH stimulează absorbția  $\text{Ca}^{++}$  printr-un mecanism indirect. Activează  $\alpha$ -hidroxilaza renală, ce transformă vitamina  $\text{D}_3$  (25-hidroxi) inactivă în metabolitul activ al vitaminei  $\text{D}_3$  – 1,25-dihidroxicolecalciferol ce favorizează absorbția  $\text{Ca}^{++}$  în intestin. PTH stimulează gluconeogeneza din aminoacizi, amplifică asimilarea oxigenului. La o hipersecreție de PTH, matricea osoasă va suferi de insuficiență de collagen, se va elibera mult  $\text{Ca}^{++}$ , în celule se vor acumula izocitratul și lactatul.

*Reglarea.* Viteza de secreție a PTH e invers proporțională cu concentrația ionilor de  $\text{Ca}^{++}$ . La fixarea calciului de diferiți factori, secreția PTH va crește.  $\text{Ca}^{++}$ , printr-un component membranar, stimulează formarea AMPc și poate provoca direct o degradare lentă a prohormonului.

*Hiperfuncția* cauzează hipercalcemia. În consecință, crește cantitatea de calciu în urină, cu formarea calculilor, simultan se declanșează decalcinarea oaselor. În sînge se mărește fosfataza alcalină.

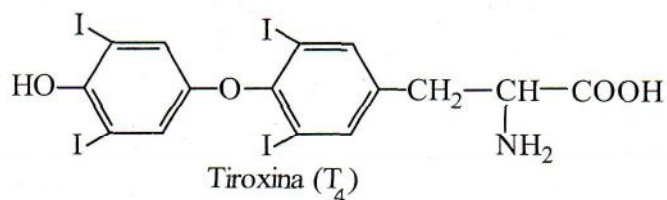
La insuficiența renală cronică se acumulează fosforul, cu reducerea  $\text{Ca}^{2+}$  în ser, ceea ce stimulează formarea PTH. *Hipofuncția* provoacă o hipocalcemie, cu convulsii tetanice. Corticosteroidii provoacă hipercalcemia.

**Calcitonina** este produsă de celulele C adiacente celulelor foliculare ale tiroidei. E un polipeptid compus din 32 resturi de aminoacizi necesari pentru efectul biologic. Conținutul acestui hormon în sînge crește o dată cu mărirea concentrației de  $\text{Ca}^{++}$  și se micșorează la scăderea  $\text{Ca}^{++}$ . Gastrinele și glucagonul stimulează secreția calcitoninei.

Efectul e determinat de inhibiția eliminării  $\text{Ca}^{2+}$  din oase la absorbția lui intensivă în organism, preîntîmpină hipercalcemia și micșorează eliminarea  $\text{Ca}^{++}$  și a oxiprolinei prin urină. Tulburările de secreție a calcitoninei provoacă dereglări ale metabolismului mineral, dar nu sunt la fel de periculoase ca în cazul dereglărilor echilibrului PTH.

## HORMONII TIROIDIENI

Azi se cunosc mecanismele de biosinteză, acumulare și secreție a acestor hormoni – tiroxina ( $T_4$ ) sau tetraiodotironina și triiodotironina ( $T_3$ ), cărora le revine aproximativ 99% din cantitatea iodului organic secretat.



Distingem câteva etape de sinteză și secreție (fig.7.17):

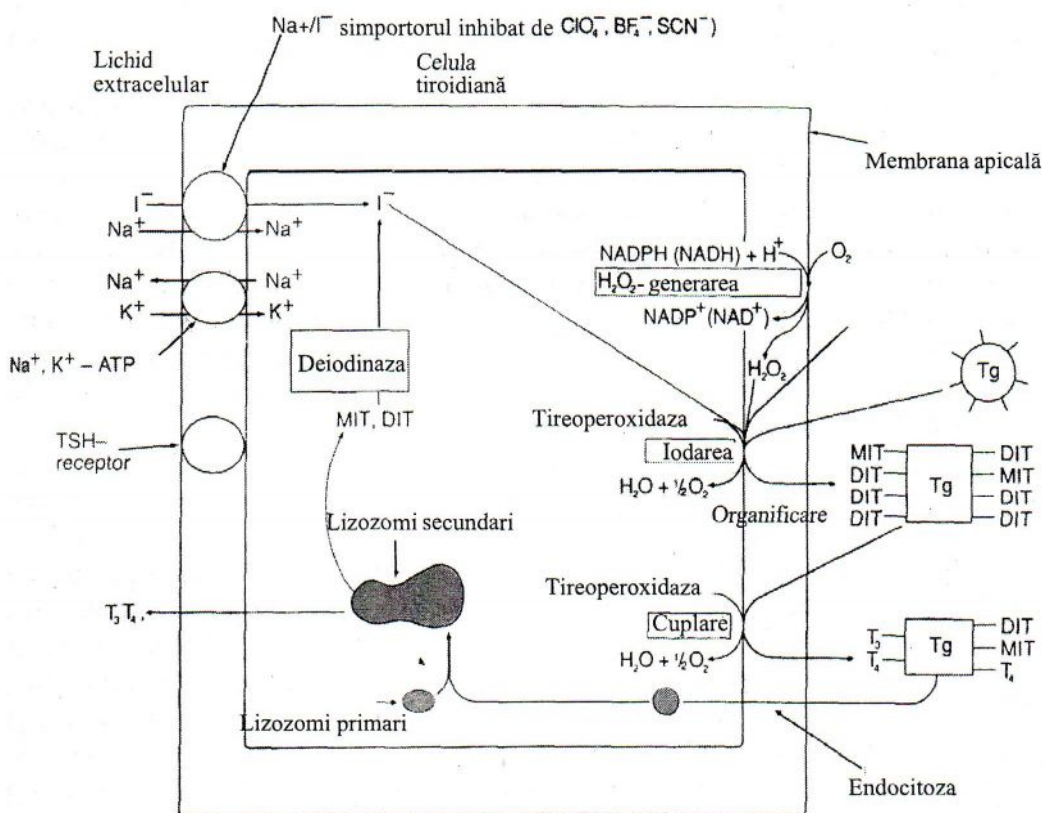


Figura 7.17. Sinteza hormonilor tiroidieni în tirocite. Tg - tireoglobulina

1) **Biosinteza tireoglobulinei.** Ea reprezintă o glicoproteină cu o masă moleculară aproximativ de 670 kDa. E compusă din minimum 4 subunități (2 perechi asemănătoare ale diferitelor subunități), menținute atât prin legături covalente (disulfidice), cât și necovalente.

Subunitățile sunt codificate de diverse RNAm. Conțin 8-10% glucide și aproximativ 110 din cele 5900 resturi de aminoacizi sunt ale tirozinei. Catenele sintetizate sunt transferate în aparatul Golgi, împachetate, apoi stocate lângă membrană și secretate în coloid. Complexul final – 19S – e o tiroglobulină matură.

Glicozilarea are loc la toate etapele de sinteză, înainte de a fi secretată, cu atașarea la resturile acidului aspartic prin legătura N-glucozidică. Acest proces e necesar pentru formarea conformației tridimensionale a structurii cuaternare a tiroglobulinei.

Sinteza durează 4-6 ore. Pe suprafața membranei, din partea coloidală, tiroglobulina este iodurată. Și dacă tirozina se conține în cantități suficiente (ca sursă servesc produsele alimentare și proteinele endogene scindate), apoi iodul este în cantități limitate și sursa lui principală o constituie produsele alimentare.

2) *Captarea ionilor de iodură din plasmă.* O cantitate considerabilă a iodului pătrunde în organism în formă de ioni de iodură, prin absorbție în tractul gastrointestinal din apă, alimente (sare de bucătărie). O mică parte a iodului organic în ficat se transformă în iodură. Absorbția și concentrația iodurii în glanda tiroidă e asigurată de două mecanisme energodependente de captare, reglate de enzime. Unul din ele e situat pe membrana capilară și captează iodul din plasmă, îl transportă în citozolul celulei tiroidiene; altul se localizează în membrana apicală, transferându-l în spațiul coloidal. Simportorul  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  prezintă o proteină integrală membranară, compusă din 13 segmente transmembranare. Funcția proteinei este reglată de TSH. Concentrația ionilor de  $\text{Na}^+$  este echilibrată de funcționarea pompei  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPazei. Aceste pompe funcționează foarte intens. La deficiența iodului, concentrația lui în glandă poate fi de 500 de ori mai mare decât în plasmă. Pentru a menține o secreție normală de hormoni, glanda trebuie să extragă toată iodura (30% din sângele ce circulă prin ea timp de 24 de ore). Organismul e capabil să compenseze deficitul de iodură, amplificând reabsorbția în rinichi și absorbția în intestine. Procesul de concentrare a iodurii e dependent de energia celulară și ionii de  $\text{Ca}^{++}$ . Captarea iodului în tiroidă este inhibată de *perclorat* ( $\text{ClO}_4^-$ ), *tiocianat* ( $\text{SCN}^-$ ), substanțe care se depun mai repede în glandă și provoacă o eliminare rapidă a iodului (competitori de inhibiție).

3) *Organificarea iodului.* Are loc pe membrana apicală a celulelor tiroidiene sau în preajmă, unde iodura este oxidată de *tireoperoxidază* (TP), la care iodul se atașează la inelul fenol al resturilor de tirozină din tiroglobulină. Peroxidul de hidrogen este generat de NADPH/NADH sistemă oxidazică, care funcționează ca cea din leucocite. Tireoperoxidaza este o enzimă ce conține hem glicozilat fixat de membrana apicală a tirocitului. Are o masă moleculară de 110-105 kDa și un domen catalitic aranjat spre spațiul coloidal. Forma oxidată a iodului nu este eliberată din centrul activ al enzimei și este utilizată direct la iodurare. Sunt supuse iodurării numai unele resturi de tirozine din secvența aminoacidică a tiroglobulinei. *Propiltiouracilul*, *metimazolul*, *tiouracilul*, *tiourea* reprezintă inhibitori energici ai organificării iodului, cu efect asupra tireoidperoxidazei.

4) *Condensarea, cu formarea iodtironinelor*, se efectuează printr-un mecanism nedescris definitiv. Se produce cuplarea monoiodtirozinei (MIT) cu diiodtirozina (DIT), formând  $\text{T}_3$  și două molecule de DIT, cu generarea  $\text{T}_4$ . La deficitul de iod se

sintetizează mai mult  $T_3$  (mecanism de compensare).  $T_3$  și  $T_4$  rămân ancorate în lanțul polipeptidic al tireoglobulinei. Ea este păstrată în coloid și reprezintă o rezervă mobilă, ușor manevrată de hormoni.

5) *Secreția* are loc prin endocitoza picăturilor de coloid în membrana apicală (internalizarea tireoglobulinei - TG), apoi urmează fuziunea picăturilor cu lizozomii și hidroliza TG. De rînd cu diverșii aminoacizi din fondul metabolic celular, sunt eliberați  $T_3$ ,  $T_4$ , MIT, DIT. Hormonii  $T_3$  și  $T_4$  sunt eliminați în sînge, iar iodotirozinele sunt supuse unui proces de deiodurare, catalizat de *dehalogenaze (deioduraze) NADP* - dependentă. Iodul este recuperat ca iodură, transferat în spațiul comun iodurat și reutilizat pentru sinteza unei noi molecule de TG.

6) *Transportul hormonilor* e asigurat de trei proteine. Principalul rol în transferul specific (70%) îi revine unei glicoproteide compuse din 4 subunități cu aceeași masă – *globulină transportatoare de tiroxină* (inter  $\alpha$ -globulină, după mobilitatea electroforetică se află între  $\alpha_1$  și  $\alpha_2$ ). Are un locus de fixare a hormonului. O altă proteină – *prealbumina* – fixează de patru ori mai mulți hormoni, dar la un pH egal cu 8,6. O cantitate mică poate transporta și proteina serică – *albumina* (20%).

Afinitatea  $T_3$  cu proteinele e de 10 ori mai mică, ceea ce creează condiții favorabile pentru coaptarea lui de către țesuturi. Acest fapt are o influență asupra  $T_{1/2}$ , care durează pentru  $T_4$  6-7 zile, iar pentru  $T_3$  – 2 zile. E stabilit că 85-90% de iod plasmatic îi revine  $T_4$  și numai 4-5% –  $T_3$ , iar aproximativ 5% se află în iodură (iodul anorganic).

*Reglarea secreției.* Stimulator efectiv în sinteza tiroizilor e TSH, proces stimulat de catecolamine, prostaglandine, estrogeni. Glucocorticoizii, somatostatina, cît și concentrațiile de  $T_3$  și  $T_4$  au efecte inhibitoare asupra sintezei și eliberării de TSH. TSH, după 5 min., activează adenilatciclaza, se amplifică iodurarea TG și formarea  $T_3$  și  $T_4$ . Peste 5-10 min. se secretează pe contul rezervelor foliculare de hormoni tiroidieni.

La cîteva ore după administrarea TSH, se modifică unii parametri ai metabolismului celular, ai glucozei, fosfolipidelor, proteinelor, RNA. Peste 48 de ore crește sinteza DNA, mitoza celulelor. Majoritatea efectelor sunt determinate de AMPc.

În afară de funcția de control hipotalamo-hipofizar, glanda posedă *mecanisme de autoreglare*. La deficiența de iod, crește captarea iodului din plasmă. Glanda secretează mai mult  $T_3$  decît în mod normal, mai activ biologic. Inițierea acestor modificări e determinată de scăderea nivelului plasmatic al hormonilor tiroidieni, ce stimulează secreția TSH. Simultan, se intensifică circulația sanguină în glandă, apare hipertrofia ei și crește forța de captare a iodului.

Concentrația iodului este reglata de un *mecanism intratiroidic*: surplusul de iodură inhibă sinteza și secreția hormonilor tiroidieni, care constă în diminuarea vitezei etapelor de organificare a iodului (*efectul Wolff-Chaikoff*); se micșorează captarea iodurii și se inhibă secreția hormonilor. Dozele masive de iodură saturează capacitatea mecanismelor situate pe membrana bazală (în stare normală, ea reține anionul în glandă). Ca urmare, iodura formată în glandă o părăsește, iar surplusul mărește secreția iodului eliberat la deiodurarea iodului aminoacidic. O atare inhibare e argumentată fiziologic. În caz contrar, produsul surplus va solda fenomene de hipertiroidism.

*Metabolismul.* Aminogrupele în ficat, sub acțiunea aminotransferazelor, sunt deportate, cu formarea cetoderivaților. Urmează o deiodurare, apoi o scindare a nucleului.

Hormonii, la fel ca și derivații, pot fi conjugați cu formele active ale acidului glucuronic, sulfuric sau pot fi metilați de S-adenozil metionină (20%). Conjugatele formate sunt excretate prin bilă (20%) și pot fi hidrolizate de bacteriile intestinale (decarboxilate); 80% din  $T_3$  și  $T_4$  sunt supuși 5 - deiodării, transformați în formele inactive. Rezultatul dezaminării și decarboxilării este formarea unor compuși ca 3,3', 5,5' - tetraiodtiroacetat și 3,3', 5 - triiodtiroacetat – compuși cu activitate biologică minoră. Iodida inorganică este eliminată prin urină (3/4 – 488  $\mu\text{g/d}$ ), iar restul (– 108  $\mu\text{g/d}$ ) este utilizată în sinteză hormonilor tiroidieni.

*Efectele biologice* ale tiroizilor sunt determinate de interacțiunea lor cu receptorii nucleici. Probabil, acești hormoni nu necesită o interacțiune cu receptorii citozolici pentru a fi translocați în nucleu. Locusurile din nucleu au o afinitate mare și o capacitate mică la  $T_3$  și sunt asociate cu proteinele nehistonice nucleice ce există în toate celulele sensibile ale acestor hormoni. Procesul de fixare corelează cu activitatea biologică și, o dată cu saturarea receptorilor, crește activitatea polimerazelor, cu formarea RNA. Procesele stimulate din nucleu includ și creșterea vitezei de sinteză a RNAm. Efectul stimulatoriu asupra activității diferitelor proteine ( $\alpha$ -glicerofosfat dehidrogenazei, malic enzimei, carbamoil-fosfat sintetazei, arginazei, G-6-PDH, AGS) este mediat de amplificarea sintezei RNAm specifice.

Diferitele modulații ale efectelor acestor hormoni din țesuturile aflate în diverse stări fiziologice pot fi cauzate de modificările la nivelul postreceptoric, realizându-se prin schimbările vitezei de sinteză, a procesingului RNAm în nucleu și, posterior, cu translare la diverse proteine specifice. Acești hormoni au o importanță deosebită pentru dezvoltarea fetală și postnatală (formarea, evoluția și funcțiile, practic, ale tuturor celulelor din organe și țesuturi), în special, pentru sistemul nervos și scheletic.

Hormonii tiroidieni posedă efect anabolic la nivel mitocondrial, se intensifică și sinteza enzimei  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  - ATP-azei – consumatorul principal al ATP (până la 45% din toata energia). Funcționarea acestui mecanism reglează metabolismul oxidativ, oferind un efect calorigen, în ficat, rinichi, mușchii scheletali, mușchiul cardiac, țesutul adipos.

*Disfuncții tiroidiene* pot fi întâlnite la orice nivel al axei: hipotalamus-hipofiza-glanda tiroidă-țesut periferic.

*Hipertiroidismul*, mai răspândit la femei, se întâlnește sub formă de: hipertiroidismul Gravis, gușa multinodulară toxică și adenoma toxică. Clinic se caracterizează prin: hiperkinezii, pierderea greutatei corporale, anomalii cardiace (fibrilație arterială), oboseală, slăbiciune, transpirație, palpitații și anxietate. Parametrii biochimici tipici sunt creșterea nivelului  $T_4$  liber și micșorarea TSH sanguin.

*Hipotiroidismul*, cauzat de patologia autoimună (tiroidita Hashimoto) sau ca consecință a terapiei utilizate în hipertiroidism, la adulți are un debut insidios cu o gamă largă de simptome. În sânge sunt depistați  $T_4$  liber la valori mici și un nivel sporit de TSH. În diagnostic se utilizează și aprecierea anticorpilor antitireoglobulinici și antitireoperoxidazici.

## HORMONII CORTICOSUPRARENALIENI

Dereglările funcției endocrine a cortexului suprarenal la om are consecințe dramatice – *maladia Addison*. Interesul deosebit față de această afecțiune a favorizat studiile respective. Biosinteza hormonilor steroizi e o secvență completă de etape controlate de către enzime. Precursorul chimic asociat e colesterolul, care nu numai că e absorbit de celulele respective din sânge, dar este și sintetizat de ele. Doar în celula sistemului nervos concentrația lui e mai mare, dar aici colesterolul e esterificat. Acești esteri conțin o mare concentrație de acizi grași polienici. Suprarenalele posedă și cele mai însemnate cantități de acid ascorbic, spre deosebire de toate celelalte organe ale omului.

Colesterolul captat din lipoproteinele plasmatiche sau prin sinteza *de novo* se acumulează în granulele lipidice citozolice. În mitocondrii colesterolul se transformă în *pregnenolonă* prin intermediul unei enzime ce conține citocromul  $P_{450}$ . Se hidroxilează și eliberează fragmentul C6 (aldehidă izocaproică). Este reacția ce limitează viteza biosintezei hormonilor steroizi. Anume această etapă e controlată de stimulatorii suprarenalelor: *ACTH*,  $K^+$ , *angiotenzina II*. În lipsa lor, suprarenalele generează foarte puțină *pregnenolonă* și steroizi. *Pregnenolona* este transformată în glucomineralocorticoizi și hormoni sexuali prin trei reacții fermentative diferite.

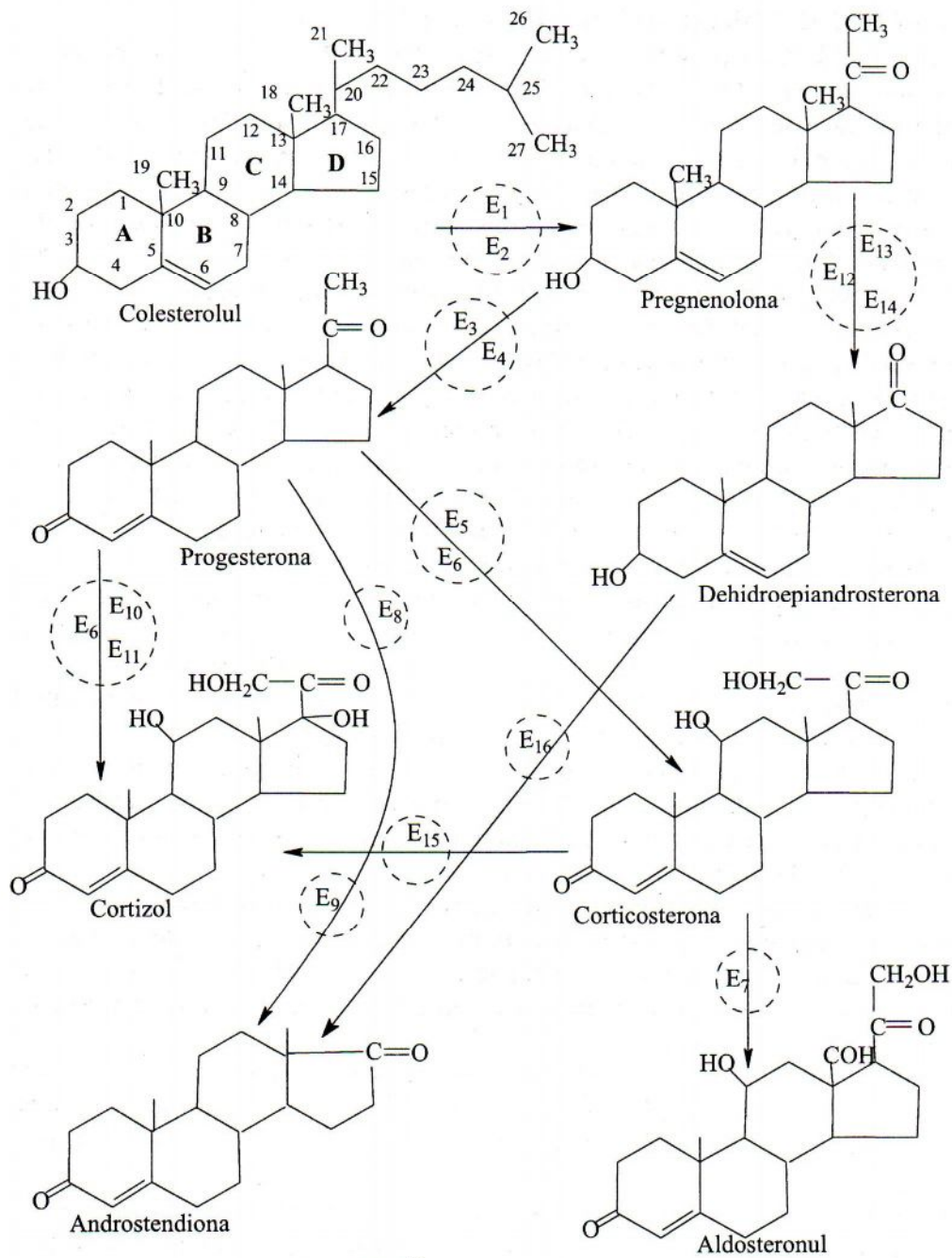
1. Calea principală e situată în zona reticulară (internă) și constă în dehidrogenarea și izomerizarea ei în progesteronă. O hidroxilază ce e prezentă numai în zona internă o hidroxilează la  $C_{17}$ , după care încă 2 hidroxilaze la  $C_{21}$  și  $C_{11}$  formează *cortizolul*. La șobolani, principalul glucocorticoid e *corticosterona*. La om se produce puțin. Calea de sinteză e aceeași, cu excepția etapei de hidroxilare în poziția 17.

2. În celulele zonei glomerulare (stratul exterior) din *pregnenolonă*, apoi *corticosterona*, prin hidroxilare și dehidrogenare, gruparea metil la  $C_{18}$  este transformată în gruparea aldehidică. Enzima se află numai în zona dată. Se consideră că sinteza *aldosteronului* e limitată anume de această zonă.

3. Sinteza de steroizi  $C_{19}$  în cortexul suprarenal este localizată la nivelul zonei interne (zona fasciculară plus zona reticulară) și în condiții fiziologice este redusă cantitativ, nu comportă semnificații. După o hidroxilare la  $C_{17}$ , are loc detașarea catenei laterale (de o liază) și se formează *dehidroepiandrosterona* (din *pregnenolonă*) sau *androstendiona* (din progesteronă).

În condiții fiziologice, transformările *pregnenolonei* în produse finale (*cortizol*, *aldosteronul*, *corticosteronă*, *dehidroepiandrosteronă*) au loc destul de rapid. Ele sunt unicele ce se acumulează în cantități suficiente pentru asigurarea unei secreții fiziologice necesare.

*Hidroxilazele (I, II, III)* reprezintă câteva proteine și sunt atestate ca: FAD dependentă proteină; fieroproteină nehemică; hemoproteină - citocrom  $P_{450}$ . Enzimele necesită  $O_2$  și NADPH – sursă de energie reductivă pentru hidroxilare. E posibil ca hidroxilazele să funcționeze drept complexe multienzimatice. În literatura de specialitate sunt descrise stări clinice înnăscute cauzate de deficitul unei sau mai multor enzime, participante la biosinteză. Ca rezultat, se depozitează și se secretă un surplus de antecesori ai reacției limitate. Blocurile fermentative la nivelul 21-, 11-, 17-hidroxilaze produc insuficiență de secreție a cortizolului – reglatorul cardinal al ACTH prin retroinhibiție. Nivelul ACTH



NOTĂ:

1. 20:Hidroxilaza
2. Desmolaza
3. 3-β-Dehidrogenaza
4. Izomaraza
- 5.21:Hidrolaza
- 6.11-β-Hidroxilaza
7. Aldosteron sintaza
8. 17-α-Hidroxilaza

9. 17,20:Liaza
10. 17-α-Hidroxilaza
11. 21-Hidroxilaza
12. 17-α-Hidroxilaza
13. 17,20:Liaza
14. 17,20:Liaza
15. 17-α-Hidroxilaza
16. 3-β-Dehidrogenaza

**Structura și sinteza steroizilor**

în sânge va spori, și suprarenalele vor deveni obiectul unei stimulații intensive, cu dezvoltarea hiperplaziei. Nivelul precursorilor blocului va crește de câteva ori pînă la un nivel patologic. Alte afecțiuni sunt redată în fig. 7.15.

Insuficiența 21-hidroxilazei conferă, la deficit de cortizol, aldosteron – o hipoglicemie cu pierderi de săruri (NaCl), și, în consecință, apare surplusul de androgeni – virilizare. Tratamentul cu cortizol micșorează secreția ACTH și cantitatea de androgeni.

*Metapirona* inhibă 11- $\beta$ -hidroxilaza și, respectiv, creșterea adecvată a nivelului de 17-oxisteroizi derivați în urină și a 11-dezoxicortizol în sânge, fapt argumentat convingător vizavi de menținerea funcției suprarenale și a hipofizei.

Retenția transformării colesterolului în biosinteză se datorează *aminoglutetimidei*. Acest preparat se utilizează la tratamentul carcinomei suprarenale.

*Secreția și transportarea.* Aproximativ 85-90% din conținutul glucocorticoizilor este legat de proteine – *transcortină* (75%) și *albumină serică* (15%). Aldosteronul se fixează aproximativ la 40%. Proteinele sunt sintetizate în ficat și, la patologia lui, cantitatea lor se reduce, cu mărirea respectivă a fracției hormonului biologic activ. Tirozii și estrogenii amplifică sinteza transcortinei. Corticosteroidii nu sunt depozitați în celulă, ci secretați imediat după sinteză.

Fixarea cu proteinele plasmatică creează o rezervă de hormoni, un sistem de tampon ce supraveghează accesibilitatea hormonului pentru receptorii din celulele-țintă, influențează asupra clirensului sîngelui. Experimental, s-a stabilit că nivelul hormonului liber corelează cu efectul său biologic. Fiind fixați de albumină, corticosteroidii pot fi transferați în țesutul nervos. Ținînd cont de gradul de fixare (90% cortizol și 40% aldosteronul), de permeabilitatea filtrului renal, aldosteronul poate satura receptorii săi, cu efectul respectiv asupra homeostaziei Na. Analogii sintetici nu se fixează de proteine, ci numai de receptori, care-s asimetrici, hidrofobi, puțin stabili.

*Metabolismul* reprezintă o varietate mare de reacții, care inactivează hormonii și-i transformă în compuși hidrosolubili. Calea fundamentală constă în hidrogenare și conjugare cu acid glucuronic la C<sub>3</sub>. Steroidii C<sub>21</sub> sunt eliminați prin urină ca 17-cetosteroizi (10%), iar cei C<sub>19</sub> ca 11-dezoxi-17-cetosteroizi.

*Reglarea secreției* e completă și include următoarele mecanisme:

1) Nivelul plasmatic al cortizolului, produs al stimulării prin corticoliberină și ACTH, sistează rapid secreția de CRH și mai lent – de ACTH.

2) Nivelul plasmatic al cortizolului suferă o variație diurnă (ritm circadian), rezultat al alternanței perioadelor de veghe-somn, maximum la trezire și minimum spre seară.

3) Stările de stres, solicitările emoționale, durerea, pe căi nervoase mediază eliberarea de CRH și ACTH, cu sporirea nivelului de cortizol. Efectele metabolice ale cortizolului furnizează organismului mijloace de a suprima stresul, fiind o reacție mai temperată decît a catecolaminelor, dar de o durată mai lungă și cu ecouri mai profunde pentru metabolism.

*Reglarea sintezei și secreției aldosteronului* e supusă unor mecanisme mai distincte față de cele care operează în cazul glucocorticoizilor.

1) *Sistemul renină-angiotenzină.* *Renina*, o enzimă proteolitică produsă de celulele aparatului juxtaglomerular, este eliminată în sânge sub influența presiunii acestuia, a concentrației clorurii de sodiu. Renina acționează asupra *angiotenzinogenului* (proteină



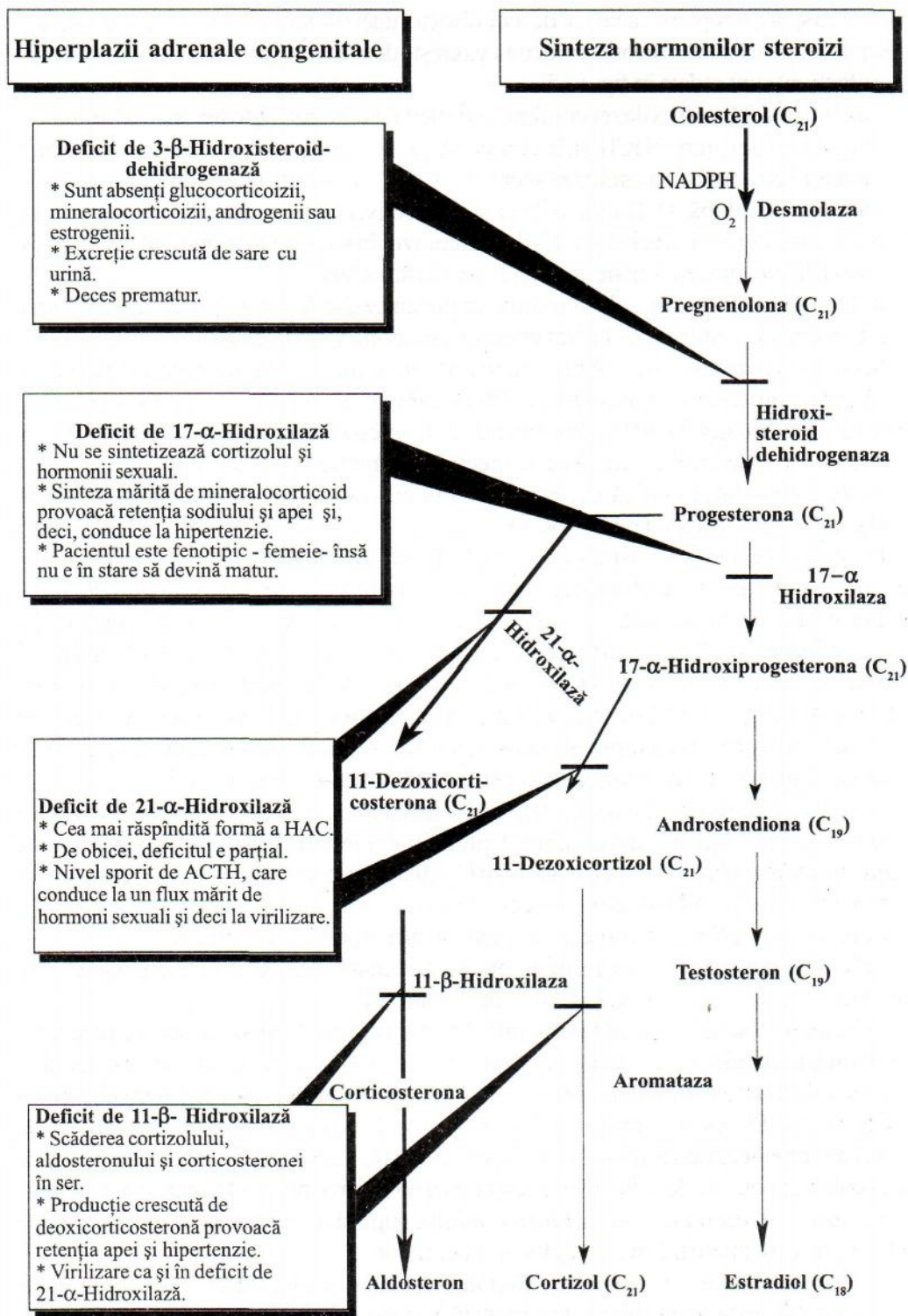


Figura 7.15. Sinteza hormonilor steroizi și unele afecțiuni

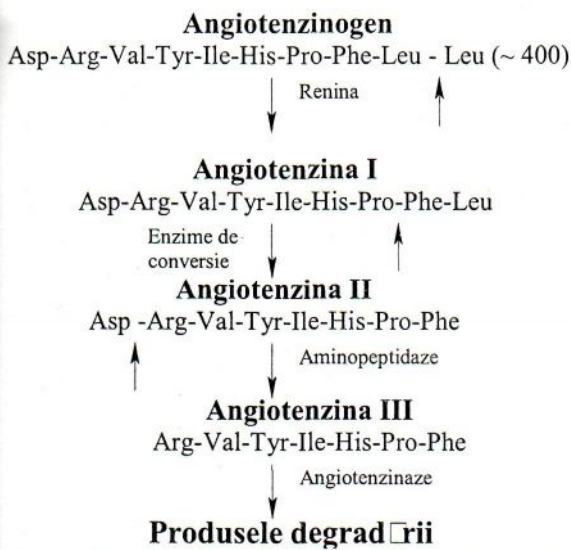


Figura 7.16 Formarea și metabolismul angiotenzinelor

concentrația ionilor de  $K^+$ . O ușoară creștere a calemiei stimulează secreția de aldosteron, care prin acțiunea kaliurică va restabili valoarea  $K^+$ . Scăderea calemiei inhibă secreția de aldosteron.

#### Efectul biologic.

Ținând seama că corticoizii au o structură asemănătoare, particularitățile lor biologice sunt determinate de mici modificări structurale și nu-i de mirare că efectele acestor molecule interferează, înregistrându-se la concentrații mari de hormoni.

*Receptorii glucocorticoizilor* se localizează în majoritatea țesuturilor, în concordanță cu influența reglatoare benefică a cortizolului și a substanțelor înrudite. În lipsa hormonilor, receptorii devin instabili și demonstrează o afinitate mărită și stereospecificitate vădită la analogii sintetici – *dexametazol*.

*Receptorii aldosteronului* se situează în țesuturile rinichilor, vezicii urinare, intestinelor, glandei parotide. Comparând afinitatea acestor 2 clase de receptori la steroizii corespunzători, s-a constatat că aldosteronul, în concentrații mici, fiziologice, primordial se fixează de receptorii săi, dar în concentrații mari – de receptorii glucocorticoizilor.

Glucocorticoizii în cantități fiziologice nu posedă însușiri mineralocorticoide, dar în concentrații enorme se leagă și cu receptorii aldosteronului, provocând retenția sărurilor. Complexul hormon-receptor activ se fixează de un DNA-segment, conține o porțiune de moleculă receptorie, cu resturi de Lys, Arg, His, și se modifică sub influența agenților ce acționează asupra grupelor sulfhidrilice.

Rezultă efectul direct asupra activității RNA-polimerazei. Are loc amplificarea transcripției genelor specifice, ce codifică enzimele respective: *triptofan-2,3-dioxigenaza*, *tirozin aminotransferaza* etc.

Cortizolul exercită multiple acțiuni asupra metabolismului intermediar: anabolice, catabolice, în raport cu natura țesutului, starea organismului, în funcție de concentrația altor hormoni.

plasmatică), detașează un decapeptid, formând *angiotenzina I*, care, sub acțiunea unei enzime de conversie, este transformată într-un octapeptid – *angiotenzina II* – substanță vasoactivă energetică, prin constricția arteriolelor. Ea asigură și eliberarea aldosteronului. Creșterea nivelului plasmatic al aldosteronului cauzează retenție de sodiu și, secundar, mărirea volumului și a presiunii sîngelui. Perioada de înjumătățire a angiotenzinei II este foarte redusă, fiind degradată sub acțiunea angiotenzinazei (fig.7.16).

2) Acest mecanism operează prin

### *Metabolismul glucidic:*

1) amplifică gluconeogeneza din aminoacizi în ficat, cu depozitarea glucozei în glicogen, activînd enzimele responsabile respective. Aminoacizii utilizați sunt rezultanți ai degradării proteinelor musculare și ai inhibării coaptării lor pentru sinteza proteinelor extrahepatice;

2) reține transferul glucozei din sînge în țesuturi (adipos, mușchi), ce cauzează hiperglicemie, glucozurie și hiperinsulinemie. La o perioadă îndelungată de administrare, se soldează cu degenerarea și istovirea celulelor Langerhans și, implicit, la diabet zaharat;

3) evident că adrenalectomia mărește sensibilitatea la insulină și, deci, decade problema utilizării insulinei. Gravitatea diabetului zaharat se atenuază.

La hipofuncția cortexului suprarenal, inaniția neîndelungată poate fi fatală pentru organismul uman, fapt cauzat de lipsa corticoizilor, conținutul mic de glicogen în mușchi, reducînd capacitatea de lucru a individului.

### *Metabolismul proteinelor și al acizilor nucleici :*

Glucocorticoizii în ficat stimulează sinteza proteinelor specifice și, simultan, sunt inhibitori puternici ai sintezei lor în mușchi și limfocite, ceea ce provoacă o degradare esențială a lor pînă la atrofia musculară și osteoporoză. În plasmă apar cantități enorme de aminoacizi și degradarea lor mărește cantitatea de uree, cauzează apariția unui bilanț azotat negativ.

### *Metabolismul lipidelor :*

Glucocorticoizii în organele centrale (față, trunchi, ficat) favorizează depunerea de grăsimi, pe cînd la nivelul țesutului adipos, mai ales la extremități, exercită o acțiune lipolitică.

*Cortizolul* exercită și acțiuni permissive (de intensificare a efectelor unor hormoni) asupra adrenalinei, glucagonului, hormonului de creștere. În concentrații mari, acționează imunosupresiv, ceea ce e condiționat de inhibarea transportului diferitor metaboliți: glucoză, aminoacizi,  $K^+$ , micșorarea sintezei de ATP, proteine, acizi nucleici și, de asemenea, ca efect primar – stopează activitatea RNA polimerazei DNA dependente. Are capacitatea de a suprime procesul inflamator – reține migrarea leucocitelor și eliminarea de substanțe ce determină reacția inflamatorie.

*Patologii medicale.* Consecințele unor maladii infecțioase sau reacții autoimune este atrofia cortexului adrenal – insuficiența adrenocorticală primară – *maladia Addison*. În afecțiune discrește nivelul de cortizol și aldosteron cu reținerea de potasiu și pierderea de sodiu, ce duce la o hiperkalemie, *hipovolemie* și *hipotensiune*. Lipsa cortizolului mărește sensibilitatea țesuturilor la insulină, provocînd o hipoglicemie. De asemenea se diminuează receptivitatea țesuturilor la catecolamine, mai ales în vasele musculaturii, care nu vor răspunde la o stimulare  $\alpha$ -adrenergică, provocînd ușor un colaps circulant.

Deficiența steroid sulfatazei (*STS*) – o eroare metabolică ereditară x-dependentă determină apariția *ictiozei* (patologia pielii) la bărbați, iar la femei are loc diminuarea sintezei estrogenilor în perioadele cele mai tîrzii ale gravidității, avînd în consecință un travaliu prelungit. Deficiența enzimei cauzează creșterea nivelului de colesterol sulfat în sînge și piele. Colesterol sulfatul în keratocite dereglează sinteza colesterolului ce ar fi cauza afectării pielii.

Hipercortizolismul primar (*sindromul Cushing*), ca regulă este cauzat de o tumoare adrenocorticală autonomă și se evaluează prin nivel plasmatic scăzut de ACTH. Pentru acest sindrom sunt caracteristice toate efectele descrise pentru excesul de glucocorticoizi cu dezvoltarea intoleranței la glucoză. *Adrenalectomia* corijază aceste modificări, dar impune necesitatea tratamentului cu glucocorticoizi. În cazul tumorii unilaterale celălaltă glandă se atrofiază din cauza suprimării secreției de ACTH. Supraproducerea de cortizol de cortexul suprarenal hipertrofiat poate avea loc din cauza hipersecreției de ACTH (*hipercortizolism secundar*). Afecțiunea poate fi determinată de defect la nivelul hipofizar-hipotalamus sau de produceri ectopice de ACTH. Primul caz este cunoscut ca *maladia Cushing*, iar celălalt ca *sindromul ACTH-ectopic*. În ambele cazuri cortexul suprarenal funcționează normal și secretă cortizol în dependență de nivelul plasmatic de ACTH. În diagnosticul diferenciat un rol deosebit îl are răspunsul la administrarea timp de 3 zile a dexametazonului: în boala Cushing are loc supresia secreției de ACTH, ce nu se observă în transformările maligne în sindromul ACTH-ectopic.

*Aldosteronul* menține homeostazia hidrică și electrolitică, determinând retenția ionilor de  $\text{Na}^+$  și, în mod secundar, promovează eliminarea renală de  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$  și  $\text{NH}_4^+$ . Retenția de sodiu antrenează și retenția osmotică de apă. O dată cu sodiul, sunt reținuți  $\text{Cl}^-$  și  $\text{HCO}_3^-$  nu numai în tubii renali distali, colectori, dar și în celulele epiteliale la nivelul glandelor salivare, sudoripare și al intestinului.

Transportul se produce prin permeabilitatea pasivă a membranei apicale, apoi ionii de  $\text{Na}^+$  sunt expulzați din celulă printr-un mecanism activ, consumator de ATP (pompa de sodiu acționată ca  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - ATP-aza).

*Hiperconcentrația* la o *hiperfuncție* majorează volumul lichidului extracelular al ionilor de  $\text{Na}^+$  și  $\text{HCO}_3^-$ . Concomitent, crește presiunea sanguină, suferă schimbări caracteristice ECG, se micșorează excitabilitatea sistemului nervos, diminuează sinteza proteică în oase, cu pierderea  $\text{Ca}^{++}$ , osteoporoza,  $\text{Ca}^{++}$  se elimină cu urina. Sângele atestă un nivel scăzut de  $\text{K}^+$ .

Ca regulă hiperaldosteronismul primar (*sindromul Conn*) este determinat de adenoma cortexului suprarenal cu producerea aldosteronului, care nu se supune reglării prin  $\text{K}^+$  sau sistemului *renin-angiotenzină*. *Hipernatriemia* și *hipervolemia* reprimă sinteza reninei. În procesele cronice volumul sîngelui mărit favorizează filtrarea glomerulară, cauzînd pierderea urinară de  $\text{Na}^+$  și apă nondependente de aldosteron. Acest fenomen «evadare», nereglat hormonal, pledează în favoarea absenței hipertensiunii severe în acest sindrom. În hiperaldosteronismul secundar se constată nivel înalt al reninei plasmatică, cu creșterea conținutului de *angiotenzină II* și a aldosteronului. În consecință – nivelul mare de  $\text{Na}^+$ , *hipervolemie*, vasoconstricție, hipertensiune. În caz de *hipoalbuminemie*, hipervolemia nu mărește presiunea arterială dar cauzează șuntarea lichidului în spațiile interstițiale cu apariția edemului normotensiv.

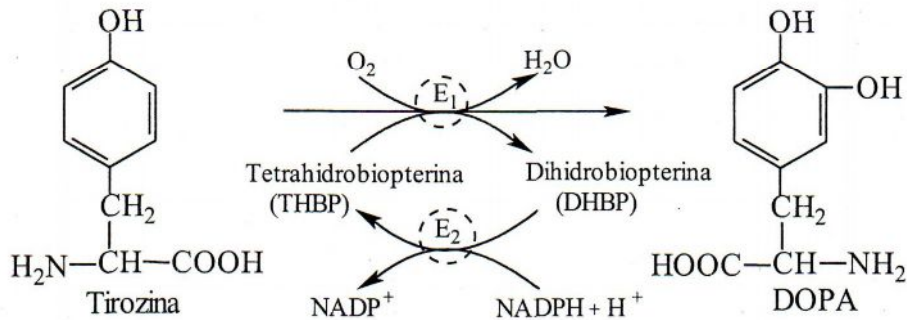
*Hipofuncția* provoacă pierderi de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  și apă, cu majorarea  $\text{K}^+$  în ser și în țesuturi. Bicarbonații sunt transportați în celule și  $\text{H}^+$  – în lichidul extracelular, provocînd acidoză; nu e excretat  $\text{H}^+$  și nici  $\text{NH}_4^+$ , hiperhemoconcentrație; crește excitabilitatea țesutului nervos; apare pericolul bradicardiei pînă la stop cardiac. Pierderea lichidului din rinichi cauzează insuficiența renală. Apa consumată excesiv poate provoca

intoxicații. O dietă cu un conținut mare de  $\text{Na}^+$  și mic de  $\text{K}^+$  ar preveni multe fenomene nedorite la insuficiența cortexului suprarenal, ar compensa disbalanța minerală și ar preîntîmpina consecința letală.

### HORMONII MEDULOSUPRARENALIENI

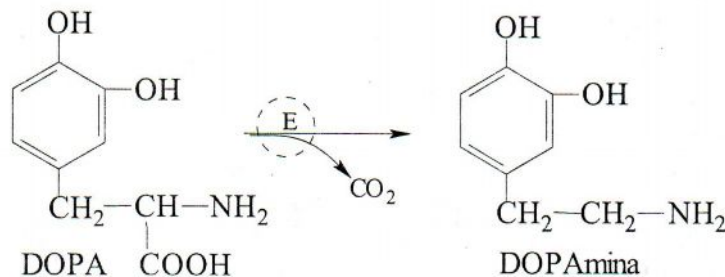
Produse de porțiunea de origine nervoasă – *catecolaminele* – sunt o parte a sistemului nervos simpatic. *Adrenalina* se mai secretă în terminațiile nervoase ale hipotalamusului. *Noradrenalina* se eliberează în neuronii simpatici ai sistemului nervos central și periferic, este neuromediator și acționează local în celulele efortorii ale mușchilor netezi, vaselor creierului, inimii, ficatului. *DOPamina* este neurotransmițător la nivelul unor terminații nervoase în anumite regiuni ale creierului; în sânge e absentă și servește ca precursor biosintetic pentru adrenalina și noradrenalina.

*Biosinteza.* Substratul primar e tirozina liberă ce rezultă din hidroliza proteinelor endo- sau exogene, prin hidroxilarea fenilalaninei. Ultima este o reacție - limită catalizată de o monooxigenază – *tirozin hidroxilaza* ( $E_1$ ).



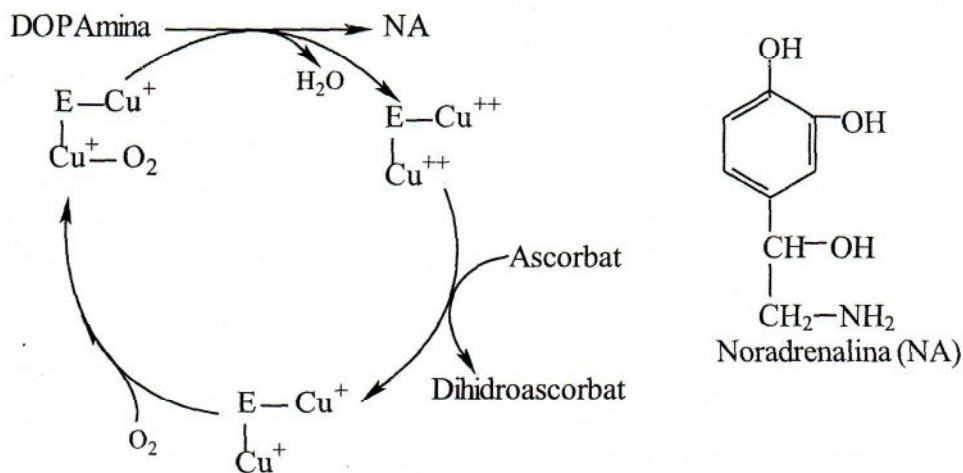
Enzima e reglată de: 1) conținutul de substrat (tirozină) în celulele cromafine; 2) de cofactorul pteridinic redus ( $\text{Fe}^{++}$ ); 3) prin retroinhibiție o reglează și noradrenalina; 4) activitatea enzimei poate fi reținută și de Phe, inhibitor necompetitiv, ce joacă un anumit rol în condiții de acumulare excesivă în celule, ca în fenilcetonurie.

Următoarea etapă constă în decarboxilarea DOPA în dopamină de *DOPA decarboxilază*, mai bine zis, o decarboxilază a L-aminoacizilor aromatici, avînd drept cofactor piridoxalfosfatul.



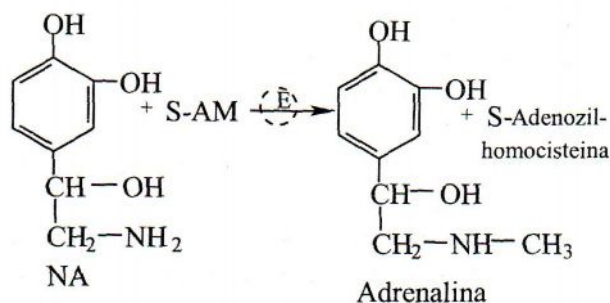
Enzima are o afinitate mare la substrat și, ca urmare, viteza reacției nu este influențată de inhibitorii viguroși ai enzimei. Ambele reacții au loc în matricea celulară, sub acțiunea enzimelor citozolice.

Apoi, DOPamina este activ transferată de un mecanism dependent de ATP în grănuțele cromafine, ce conțin enzima *DOPamin-β-hidroxilază*, transformând substratul în *noradrenalină* (NA).



Enzima e o oxidază. NA se elimină în citozol, unde conferă efect rezervat *tirozin hidroxilazei*.

Etapă finală constă în metilarea NA de către S-adenozil metionină, reacție catalizată de o enzimă citozolică *feniletanolamin-N-metil transferază*.



Enzima conlucrează numai în compartimentul medular. Dacă toate celulele posedă capacitatea de a sintetiza NA, apoi cea de metilare o dețin numai celulele specifice. Adrenalina este transferată în altă grupă de grănuțe, unde se conservează pînă la eliberare.

*Depozitarea.* Catecolaminele sunt depozitate în granule, în complexul, ce include catecolaminele, o proteină denumită cromogranina A, ioni de  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$  și o cantitate mare de ATP. În concentrații majore ATP favorizează efectiv depozitarea catecolaminelor (neutralizând aminele bazice).

Eliberarea (secreția) se efectuează prin exocitoză totală a conținutului granulei, cât și al membranei. De aceea, în celulă are loc o sinteză *de novo* a enzimei (*DOPA*amin- $\beta$ -hidroxilaza) și a componentelor membranare. Inhibitorii sintezei proteice stagnează sinteza și secreția noradrenalinei. În condiții neordinare, *acetaldehida* care se acumulează în urma metabolizării alcoolului stimulează secreția catecolaminelor, fără exocitoză.

*Reglarea.* Drept semnal pentru eliberarea catecolaminelor servește *acetilcholina* din fibrele preganglionare. Interacțiunea ei cu receptorii celulelor cromafine conduc la o depolarizare locală, cu fluxul de  $Ca^{++}$ , promotor al expulzării conținutului granular. S-a constatat o legătură dintre aceste procese și starea proceselor oxidative și glicolitice. Substanțele ce inhibă funcția microfilamentelor (*colhicina*, *vinblastina*) inhibă și eliberarea catecolaminelor.

*ACTH și glucocorticoizii* amplifică activitatea enzimelor ce participă la sinteza catecolaminelor. Glucocorticoizii modulează nivelul feniletanolamin-N-metil transferazei și, în final, cantitatea adrenalinei produsă de substanța medulară.

Nivelul tirozin hidroxilazei și *DOPA*amin- $\beta$ -hidroxilazei, în mare parte, e dependent de conținutul din sânge al ACTH. Stresul, majorând secreția ACTH și a glucocorticoizilor, sporește și producția de catecolamine. Doar sângele venos din porțiunea corticală trece prin cea medulară și creează posibilități de concentrații mari de glucocorticoizi, înainte de a fi diluați în circuitul sanguin. Anume aceste intercorelații motivează reacțiile comune ale acestor glande endocrine la stres.

Savantii au determinat și o specificitate anume la eliberarea catecolaminelor: hipoglicemia sau nicotina favorizează eliberarea adrenalinei; obturarea arterei carotide eliberează preponderent noradrenalina.

Catecolaminele posedă diverse efecte biologice: noradrenalina provoacă constricția vaselor, adrenalina – dilatarea lor în mușchii scheletali, cu un pronunțat caracter metabolic. Adrenalina creează o situație pasivă de tensionare, pe când noradrenalina generează agresie și alte reacții periculoase.

*Metabolismul și inactivarea catecolaminelor.* Catecolaminele se metabolizează și se inactivează în una din trei structuri anatomice:

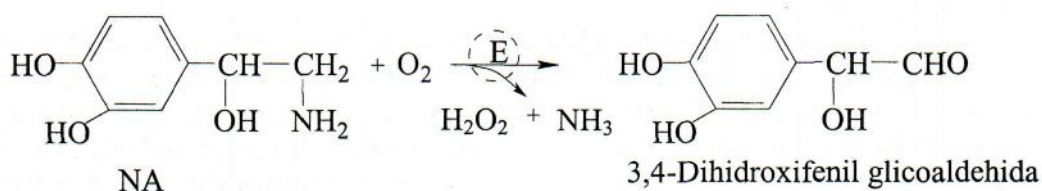
1) În interiorul neuronului ce secretă catecolamine, după încorporarea ulterioară în citozol, în procesul numit *retrocaptare*. În neuronii creierului funcționează perfect un mecanism de inactivare a lor, ca neurotransmițători. Amina înglobată pătrunde în granule și-i reutilizată de neuron într-un nou ciclu.

2) În celulele efectoare, după efectul biologic, sunt reutilizate.

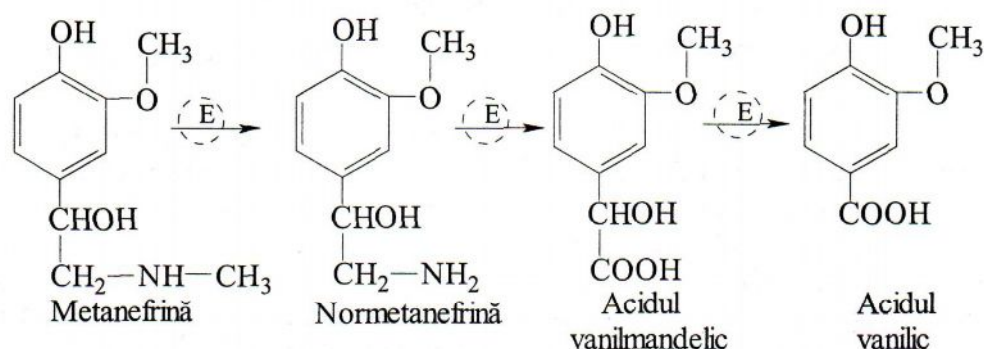
3) În ficat și rinichi, sunt metabolizați, unde  $T_{1/2}$  e până la 30 de secunde.

Metabolizarea decurge cu participarea *MAO-monoaminoxidazei* și a *catecol-O-metil transferazei* – ambele enzime reprezentând o combinație de izoenzime. Acțiunea combinată a acestor enzime rezultă, în final, catabolitul denumit *acid vanilmandelic*, ce se elimină prin urină. Există și cataboliți intermediari (*metanefrină și normetanefrină*).

MAO-flavoproteidul, ce solicită pentru funcționarea sa  $\text{Cu}^{++}$ , este enzima constituență a membranei interne a mitocondriilor.



*Efectul biologic.* Catecolaminele acționează asupra unui număr mare de țesuturi, care cuprind receptori adrenergici ( $\alpha$ - $\alpha_1$  și  $\alpha_2$ ;  $\beta$ - $\beta_1$  și  $\beta_2$ ), fiind cuplați cu diferite sisteme mesageriale secundare, deci și răspunsul țesuturilor la catecolamine va fi diferit. Receptorii  $\beta_1$  și  $\beta_2$  sunt cuplați cu adenilatciclaza, prin intermediul Gs-proteinei, și va favoriza majorarea concentrației AMPc. Receptorii  $\alpha_2$  sunt cuplați cu o altă G proteină, care va favoriza scăderea AMPc, pe cînd  $\alpha_1$  determină creșterea de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular, prin intermediul inozitoltrifosfatului.



Catecolaminele, prin efectul lor asupra sistemului circulator, metabolismului, reglării secreției unor hormoni, au un rol important la adaptarea organismului către diverse afecțiuni. Medulosuprarenala nu are importanță cardinală pentru viață, însă absența secreției medulare absolvă organismul de capacitatea de protejare, devenind vulnerabil la diverși factori stresanți, cu impact încontinuu. Lipsa medulosuprarenălelor ar putea fi tolerată atîta timp cît SN autonom rămîne funcțional intact.

Excesul de catecolamine întîlnit la pacienții cu tumori ale celulelor cromafine (*feocromocitome*) se caracterizează prin hipertensiune arterială intermitentă sau permanentă cu potențiale consecințe amenițătoare pentru viață. Diagnosticul constă în aprecierea nivelului plasmatic de adrenalină, noradrenalină sau și a metaboliților – metanefrina, normetanefrina, acidul vanilmandelic în urina diurnă. O sensibilitate majoră o are determinarea conținutului plasmatic al metanefrinei. Feocromocitomele sunt înlăturate chirurgical.