

1. Hormonas : conceito e papel regulador de fenómenos vitais
2. Sistema endócrino e suas relações com outros sistemas reguladores
3. Equilíbrio glicémico : exemplo de complexas interações entre hormonas e outros sistemas reguladores

18.4.80 Sociedade de Ciências Naturais



1. Hormonas: conceito e papel regulador de fenómenos vitais

→ H: Compostos químicos reguladores de fenómenos vitais (nem energéticos nem estruturais) que actuam por presença activando ou inibindo processos celulares (tal como vitaminas e enzimas)

que são formados pelo próprio organismo (tal como enzimas e ao contrário de vitaminas) que só actuam em contacto com células vivas (ao contrário de enzimas).

H: mensageiros químicos que se distribuem através do meio extracelular e transferem informações entre células

No interior de cada célula a informação é retransmitida através de mensageiros químicos: enzimas, ligantes haloténicos e proteínas, certos ácidos ribonucleicos e deoxiribonucleicos.

Os ácidos deoxiribonucleicos podem armazenar informações; as H e o sistema endoc. em geral não.

Os nervos também transmitem informações de umas células (cel. nervosas) para outras;



ao contrário do sist. endoc. mas tal como o sistema genético intracelular, o sist. nerv. também é capaz de armazenar informação.

01 As H. transferem a sua informação através da ligação fraca a um receptor específico da membrana da célula efectora (subunidade catalítica); depois desenvolve-se todo o processo intracelular característico que determina as consequências fisiológicas próprias.

No entanto, o fluxo de informação hormonal não termina com os fenómenos celulares que ele desencadeia nem sequer com os efeitos gerais (fisiológicos ou patológicos, deles dependentes).

É facto, sob efeito da hormona, a cel. efectora regista quantidades maiores ou menores de metabólitos (eventualmente outra hormona) para o meio extracelular; estes produtos da célula uma vez chegarem ao meio extracelular informam a célula produtora de hormona que a sua mensagem foi recebida e executada.

1 O mais frequente é que sob forma de feed-back negativo o produto da célula efectora periférica inibe a produção de mais H.

2 (1) o produto da célula efectora pode ser uma hormona, como no caso do eixo hipófise-glândula dependente (exemplo).

(2) o produto pode não ser uma hormona. Por exemplo: a paratormona actua no osso para libertar cálcio que passa ao sangue; como as glândulas



paratiróides são sensíveis ao cálcio, quando ele sobe, a produção de hormona diminui ou para; quando ele desce, a produção hormonal aumenta; a finalidade de paratormina é manter constante o nível sanguíneo de cálcio.

(3) A regulação pode ser nervosa como no eixo hipotálamo-hipofisário: o estímulo para a produção de oxitocina é a sucção do mamilo; o para a produção de vasopressina é o aumento da osmolaridade do plasma.

Feed-backs positivos são conhecidos como anomalias, fazem perder o equilíbrio e tornam instável o sistema; em tal caso, o sinal de produção efectuada, o efeito, existe no estímulo do próprio efeito, com o aumento infinitamente.

Sistemas de feed-back neg. podem também tornar-se instáveis em certas condições.

3 Normalmente as flutuações de sistemas são pequenas e resultam da inércia do sistema, expensas do tempo que demora a informação a percorrer a causa do feed-back.

A inércia do sistema explica ritmos circadianos e ritmos mais demorados como o menstrual. A menstruação não é regulada por um marcador hipotalâmico de ritmo: na mulher



castrada deixa de haver ciclo de produção de γ -HCG e estrogénios mas quando se administra estradiol e progesterona a produção recomeça

É possível a análise matemática de um tipo de sistemas endócrinos regulados por feed-back como o do ACTH e cortisol.

→ Biosíntese, armazenagem e secreção de H.

As H proteicas são sintetizadas nos ribossomas de acordo com os conceitos da bioquímica celular:

(1) livres

(2) ligadas (como a tiroxina que é produzida sob forma de tiroglobulina, complexo do qual se liberta por proteólise)

(3) incluídas em moléculas mais complexas, das quais se separam por acção enzimática (proinsulina → insulina)

Uma H armazena-se (de tireóide, de hipófise anterior, de hipófise posterior, dos ilhéus de Langerhans)
Outras, não (corticóides sexuais)

A secreção é processo complexo que faz com estes compostos atravessarem a parede celular apesar de tão fracamente lipo-solúveis.

5 A insulina, por exemplo, migra em grânulos rodeados por material de membrana; este funde-se



com a memb. celular e abre-x: emiocitose

A secreção hormonal deve ser um ponto fundo de má de regulação mas conhecemo-la insuficientemente; como atua o 'feed-back'? A própria hormona secretada terá algum papel? Porque é que algumas hormonas têm uma semi-vida constante?

→ Difusão e transporte de H.

As H. tecidulares por excepção: difundem-se apenas às células vizinhas

mas, no geral, difundem-se através do sangue e todo o organismo.

No entanto, as concentrações de H. podem não ser rigorosamente uniformes; há "compartimentos" hormonais; por exemplo:

Hormonas hipotálamicas libertadoras (releasing-factor) → altas concent. apenas no sistema porta hipofisário
glucagona e insulina → maiores concentrações no sistema porta-hepático do que no resto do organismo

Uma H. por transportada, ligada a proteínas transportadoras (exemp: tiroxina e cortisol; provavelmente: estradiol, progesterona e testosterona), outras não

A ligação de hormonas a proteínas transportadoras talvez constitua uma forma de as preparar

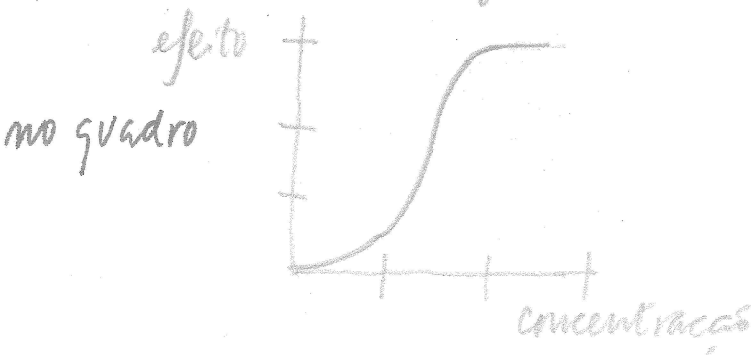


da excreção que esta realiza-se (1) em forma activa [glicosaminoglicanos], (2) em forma degradada [uricosidas], (3) em formas inócuas;

→ Transferência de informação hormonal à célula receptora

1. As H actuam por combinação reversível com receptores celulares específicos (como já dissemos e iremos depois analisar em pormenor)

2. As H. actuam em razão directa (linear) da concentração do 'complexo hormona receptor até à saturação'. Assim, a acção de H. será linearmente proporcional aos logaritmos da concentração hormonal



3. Algumas hormonas escapam a este modelo, como é o caso da glicagone. Assim:

Algumas células efectoras são sensíveis ao primeiro diferencial da concentração hormonal contra o tempo: é idêntico ao que se verifica na reacção pupilar à luz' (e ao estímulo glicídico para produzir enteroglicagone).

→ Receptors

Para que uma hormona produza um efeito tem que entrar em contacto físico directo com a célula alvo

6 A célula possui estruturas específicas para reconhecer a H: receptores ou discernidores que convertem a informação contida na hormona dissolvida em processos bioquímicos intracelulares

A ligação é fraca e específica, é uma "atração" de um radical químico ao receptor: grupo α hidroxil, pontes dissulfeto.

A ligação pode ser reversível (informação momentânea)

A ligação pode ser contrariada por contra-hormonas:

(1) biológicas, (2) terapêuticas

6 A 1ª acção, atracagem de H aos receptores de membrana, modifica o comportamento da membrana ou reduz a outros produtos presentes no líquido extracelular (glicone e insulina, cortisol e aldosterona, etc.), e desencadeia acções sucessivas no interior da célula.

A 2ª acção (algumas hormonas iniciam a 1ª acção a nível deste 2º mensageiro) é a activação da adenil-ciclase que é um enzima ligado ao material de membrana (glucagone e epinefrina no fígado, paratermons e vasopressina no rim, etc.).



A 3ª acção é nuclear sobre a síntese de proteínas, no estado de transcrição genética (a H modifica a forma da proteína transcrita que, depois para o núcleo, liga-se a ADN e transcreve a informação para ARN mensageiro que, já nos ribossomas, induz a produção de novo proteína ou impedindo-a (corticóides nos linfócitos)

Este acção é muito típica de h. do eixo, estradiol, testosterona, glucocorticóides e tiroxina; e inulina também promove a síntese de proteínas, no músculo (mede a ver com o seu efeito sobre a captação celular de energia glicídica).

A 4ª acção é sobre a actividade de enzimas, sem que estimule a formação de novas enzimas (que se inserem na 3ª acção) e sem que recorra à activação de adenilato (que é a 2ª acção); neste 4ª acção a H actua como cofactor (funções transhidrogénase do estradiol) ou alterando a estrutura, localização e quantidade de enzimas (corticóides activando e inibindo certas enzimas; tiroxina inactivando ou diminuindo enzimas a nível de mitocôndria)

A 5ª acção é sobre a diferenciação celular. A diferenciação celular resulta, em última instância, de sua riqueza enzimática, a qual condiciona as suas funções metabólicas (nutricias transformadas, armazenamento e recargas) e também



sua forma e tamanho. Por exemplo, as *Adipocinas* modulam as condições de transcrição genética e a produção de ARN e portanto a maturação e a forma das células desde que elas possuam predisposição para aceitar a acção hormonal (ginecomastia unilateral, menarca precoce, acromegalia parcial, etc.)

Razões dos limites de acção (na actuação indefinidamente)

7 → Muitas hormonas?



2. Sistema endócrino e suas relações com outros sistemas reguladores

Claude Bernard: "milieu organique interieur" + "milieu cosmique ambiant"

Dois grandes sistemas reguladores não independentes: nervoso e endócrino

As terminações nervosas segregam acetilcolina e norepinefrina (adrenalina) que funcionam localmente como transmissoras e que circulam no plasma desenvolvendo efeitos sobre efectores a distância

Há graduações entre o que se pode considerar como resposta puramente neurológica e resposta puramente endócrina:

(1) libertação de adrenalina por um nervo simpático no músculo liso de uma arteríola: estímulo aferente nervoso e resposta predominantemente de tipo nervoso e local;

(2) libertação de noradrenalina pela medula supra-renal: estímulo aferente nervoso e resposta hormonal mediada por reacção neurológica local

(3) libertação de paratormona pela paratimide: estímulo aferente hormonal

O hipotálamo é um centro integrador dos 2 sistemas e é local de produção hormonal.

3. Equilíbrio glicémico



→ H. gastrointestinais

Gastrina ↑ I

Secretina ↑ I

Tej. e brad. no pâncreo e lágr. ↓ sec. do pâncreo

"hormona"
1902 Bayliss e Starling

colecistocinina - pancreozimina ↑ I

enteroglucagone ↑ I

→ Vago ↑ I (tel com acetilcolina)

→ Epinefrina e norepinefrina ↓ I

→ Aminoácidos ↑ I + peptídeos → ↑ I

→ H ↑ I e ↑ resistência periférica à insulina:

GH, glicocorticóides, progesterona, estrógenos

→ Existência reduzida em kcal

Triplic 100 000

Glicozídeos ligados 200

meio cent 400

glucose 40

Proteínas 25000

quase apenas lipídios



De facto, devemos falar de *neuroendócrino* que integra e coordena as actividades metabólicas do organismo

O meio interno de Cl. Bernard é o espaço extracelular; ora, de facto, o meio interno onde se desenvolve a vida não é esse espaço mas sim o intracelular.

A vida desenvolveu-se na época precambriana num pantano rico em magnésio e potássio idêntico ao do espaço intracelular; é nesse espaço que existem os reguladores homeostáticos.

Com efeito, o mecanismo para transportar glicose para uma célula muscular é semelhante ao que uma bactéria utiliza; dentro da célula a activação do ATP em ANPcíclico é idêntica tanto em seres em que há insulina como naqueles que não dispõem dela. Este meio interno é muito anterior filogeneticamente ao ambiente exterior.

Em suma a acção hormonal confere:

- (1) com reguladores enzimáticos genéticos
- (2) com factores genéticos organizacionais de organismos grandes
- (3) molda-se ao ambiente

p. ex.: GH \rightarrow *paracromodina*⁽¹⁾ \rightarrow crescimento estrutural.

(1) produzida no fígado sob efeito de GH e actua na cartilagem de conjugação (a NSILA também \rightarrow o efeito da *metromodina*)