

MECANISMO DE AÇÃO DOS HORMÔNIOS*

Introdução

A coordenação do metabolismo nos mamíferos é realizada pelo sistema neuroendócrino, a base do controle dos outros sistemas, estando, portanto, estreitamente ligado aos processos metabólicos de nutrição, crescimento e reprodução.

As células individuais de um determinado tecido sentem uma mudança nas condições do organismo e respondem secretando um mensageiro químico, que passa para outra célula no mesmo tecido ou em um tecido diferente, onde o mensageiro dança nesta segunda célula. No sistema nervoso, a comunicação opera através de neurotransmissores tais como noradrenalina, acetilcolina ou serotonina, enquanto que no sistema endócrino atuam mensageiros químicos denominados hormônios (do grego “excitar”), os quais são transportados pelo sangue até seu local de ação (órgão-alvo). O sistema nervoso e o endócrino estão inter-relacionados, pois o sistema nervoso pode controlar a função endócrina ao tempo que alguns hormônios controlam funções nervosas.

Como exemplificado na Figura 1, na sinalização neuronal os impulsos nervosos se originam no corpo celular de um neurônio e se propagam muito rapidamente por longas distâncias até a extremidade do axônio, onde os neurotransmissores são liberados e se difundem para a célula-alvo. Já no sistema endócrino, os hormônios são secretados para a corrente sanguínea, que os transporta pelo corpo até os tecidos-alvo. Tanto os neurotransmissores quanto os hormônios interagem com receptores específicos na superfície ou no interior de suas células-alvo, desencadeando as respostas.

De forma geral, os hormônios são modificadores (moduladores) das reações enzimáticas do metabolismo, participando de funções específicas, tais como crescimento celular e tissular, regulação do metabolismo, regulação da frequência cardíaca e da pressão sanguínea, função renal, eritropoiese, motilidade do trato gastrointestinal, secreção de enzimas digestivas e de outros hormônios, lactação e atividade do sistema reprodutivo.

Classificação química dos hormônios

Existem quatro grupos químicos de hormônios: peptídeos, esteróides, aminas e eicosanóides. Cada grupo tem diferentes características quanto a sua forma de síntese, armazenagem, meia-vida, forma de transporte no sangue e mecanismo de ação. Os hormônios peptídicos, as aminas e os eicosanóides agem a partir do exterior da célula-alvo via receptores de superfície, já os

* Seminário apresentado pela aluna TAMARA ZINN FERREIRA na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de 2013. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

esteróides e os hormônios da tireóide entram na célula e atuam por meio de receptores nucleares.

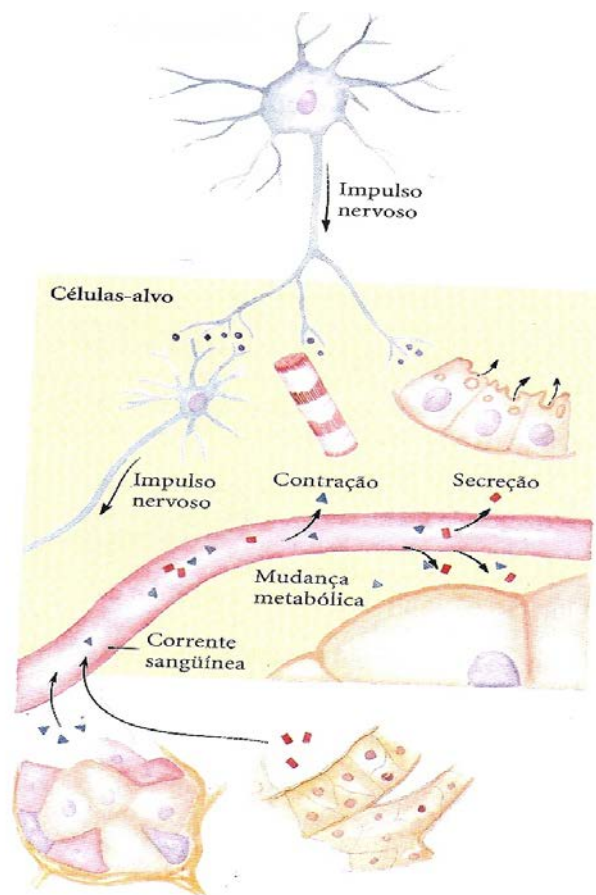


Figura 1. Sinalização pelo sistema neuroendócrino.

Os hormônios também podem ser classificados pelo trajeto que fazem desde o ponto de liberação até as células-alvo. Os hormônios endócrinos (do grego *endon* = “dentro de”, e *krinein* = “liberar”) são liberados no sangue e transportados para a célula-alvo por todo o corpo (a insulina e o glucagon são exemplos). Os hormônios parácrinos são liberados no espaço extracelular e difundem-se para as células-alvo vizinhas (os hormônios eicosanóides são deste tipo). Os hormônios autócrinos afetam a mesma célula que os libera, ligando-se a receptores na superfície celular.

Peptídeos

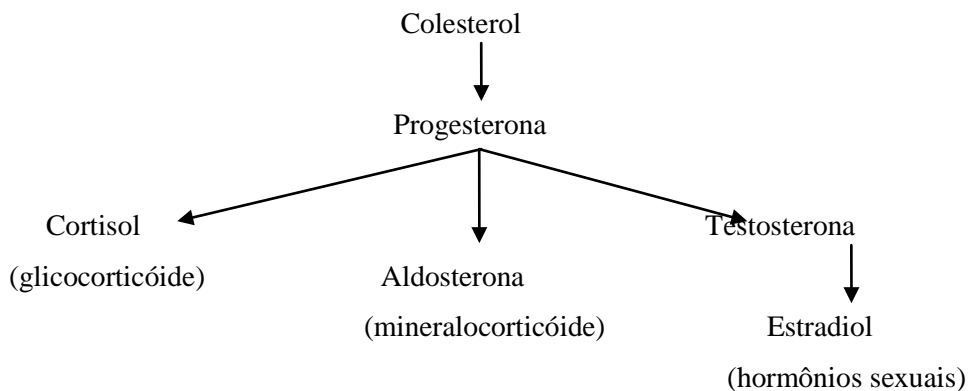
Os hormônios peptídicos podem ter de 3 a mais de 200 resíduos de aminoácidos. Eles incluem os hormônios pancreáticos insulina, glucagon e somatostatina; o hormônio paratireoideo calcitonina e todos os hormônios do hipotálamo e da hipófise. Estes hormônios são sintetizados nos ribossomos na forma de proteínas precursoras mais longas (pró-

hormônios), sendo então acondicionados em vesículas secretoras e processados proteoliticamente para formar os peptídeos ativos.

A concentração dos hormônios peptídeos nos grânulos secretores é tão alta que o conteúdo da vesícula é praticamente cristalino; quando o conteúdo é liberado por exocitose, uma grande quantidade do hormônio é liberado rapidamente. Os capilares que irrigam as glândulas endócrinas produtoras de peptídeos são fenestrados (e, por isso, permeáveis aos peptídeos), de forma que as moléculas do hormônio entram rapidamente na corrente sanguínea para transporte para as células-alvo situadas em outros lugares. Todos os peptídeos agem pela ligação aos receptores na membrana plasmática. Eles levam à geração de um segundo mensageiro no citosol, que muda a atividade de uma enzima intracelular alterando, desta forma, o metabolismo celular.

Esteróides

Os hormônios esteróides (hormônios adrenocorticais e sexuais) são sintetizados em vários tecidos endócrinos a partir do colesterol.



Eles se deslocam até suas células-alvo através da corrente sanguínea, ligados a proteínas carregadoras. No córtex adrenal são produzidos mais de 50 hormônios corticoesteróides, por reações que removem a cadeia lateral do anel D do colesterol e introduzem oxigênio, formando grupos cetona e hidroxil. Os hormônios são de dois tipos gerais. Os glicocorticoides (como o cortisol) afetam principalmente o metabolismo dos carboidratos; os mineralocorticoides (como a aldosterona) regulam a concentração de eletrólitos no sangue. Os androgênios (testosterona) e os estrogênios (como o estradiol) são sintetizados nos testículos e ovários. Sua síntese também envolve as enzimas do citocromo P-450 que clivam a cadeia lateral do colesterol e introduzem átomos de oxigênio. Estes hormônios afetam o desenvolvimento e o comportamento sexuais, além de uma grande variedade de outras funções reprodutivas e não reprodutivas.

Todos os hormônios esteróides atuam por meio de receptores nucleares e alteram o nível de expressão de genes específicos. Eles também podem ter efeitos mais rápidos, provavelmente mediados por receptores na membrana plasmática.

Aminas

Os hormônios do grupo das aminas incluem as catecolaminas, que são produzidas pela medula adrenal e algumas células nervosas, e as iodotironinas, derivadas do aminoácido tirosina, as quais são produzidas exclusivamente pela tireóide.

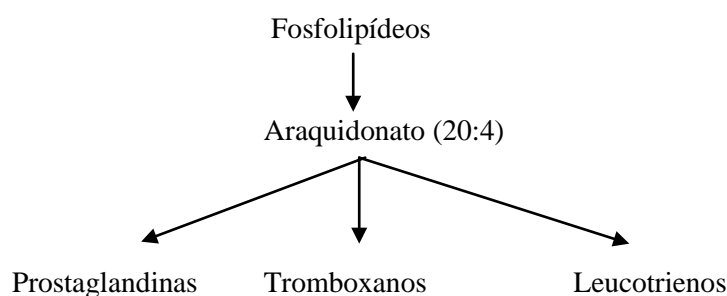
Os compostos hidrossolúveis adrenalina (epinefrina) e noradrenalina (norepinefrina) são catecolaminas, assim denominadas devido ao composto catecol, estruturalmente relacionado. À semelhança dos hormônios peptídicos, as catecolaminas encontram-se altamente concentradas nas vesículas secretoras, são liberadas por exocitose e atuam por meio de receptores de superfície para gerar segundos mensageiros intracelulares.

Os hormônios da tireóide T_4 (tiroxina) e T_3 (triiodotironina) são sintetizados a partir da proteína precursora tireoglobulina. Até 20 resíduos de Tyr na proteína são iodinados enzimaticamente na glândula tireóide, e dois resíduos de tirosina são então condensados para formar o precursor da tiroxina. Quando necessário, a tiroxina é liberada por proteólise. A condensação da monoiodotirosina com a diiodotirosina produz T_3 , que também é um hormônio ativo liberado por proteólise.

Os hormônios tireoideos agem por meio de receptores nucleares e estimulam o metabolismo energético, especialmente no fígado e no músculo, aumentando a expressão de genes que codificam enzimas-chaves catabólicas.

Eicosanóides

Os hormônios eicosanóides (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos) são derivados do araquidonato, um ácido graxo poliinsaturado de 20 carbonos.



Os hormônios eicosanóides são produzidos a partir do araquidonato, que é liberado enzimaticamente dos fosfolípídeos de membrana pela fosfolipase A2. As enzimas da via que leva às prostaglandinas e aos tromboxanos estão amplamente distribuídas nos tecidos dos mamíferos; a maioria das células pode produzir estes sinais hormonais, e as células de muitos tecidos podem responder a eles por meio de receptores específicos na membrana plasmática. Os hormônios eicosanóides são hormônios parácrinos, secretados no fluido intersticial (não no sangue), e agem em células próximas.

As prostaglandinas promovem a contração da musculatura lisa, incluído a do intestino e do útero (podendo por isso ser utilizadas na clínica para induzir o parto). Elas também medeiam a dor e a inflamação em todos os tecidos. Muitas drogas anti-inflamatórias agem inibindo etapas da via de síntese das prostaglandinas. Os tromboxanos regulam a função das plaquetas e, conseqüentemente, a coagulação sanguínea. Os leucotrienos LTC₄ e LTD₄ agem, por meio de receptores de membrana, estimulando a contração da musculatura lisa no intestino, nas vias aéreas pulmonares e na traqueia. Eles são mediadores de anafilaxia, uma resposta imune grave e prejudicial.

Características da atividade hormonal

Os hormônios são considerados como aquelas substâncias produzidas pelos órgãos endócrinos, isto é, órgãos cuja secreção vai para a corrente sanguínea, em contraposição à secreção exócrina, cujos produtos vão para o exterior do organismo ou para o trato gastrointestinal.

Atualmente são também reconhecidos como hormônios algumas substâncias secretadas por neurônios, como é o caso da vasopressina e da ocitocina, secretadas pelos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo. Também são consideradas como hormônios algumas substâncias presentes em zonas do cérebro cujas funções de neurotransmissores, como os hormônios liberadores do hipotálamo (GnRH, TRH, CRH, somatostatina) e alguns hormônios da pituitária (ACTH, β - endorfinas). Outros hormônios são sintetizados por células disseminadas em determinados tecidos e não por órgãos endócrinos definidos. Outros hormônios são produzidos no sangue, por ação enzimática sobre um precursor, como a angiotensina, ou a vitamina D3, produzida na pele, a partir de precursores exógenos.

A secreção hormonal não é necessariamente uniforme, mas pode obedecer a estímulos, estabelecendo ciclos ou ritmos de vários tipos. Outro conceito clássico é que os hormônios devem ser transportados via sanguínea desde o sítio de produção até o sítio de ação (função telócrina). Entretanto, alguns hormônios não entram na circulação sanguínea, mas podem ir até a célula-alvo por difusão passiva. Por outra parte, há substâncias que compartilham algumas

características dos hormônios sem serem consideradas como tais, como é o caso das somatomedinas, produzidas no fígado por ação da somatotropina.

Os hormônios esteróides e os tireoidianos são transportadas pelo sangue mediante proteínas específicas. Exemplo dessas proteínas transportadoras são a globulina transportadora de tiroxina (TBG), a globulina transportadora de corticoides (CBG) ou transcortina, e a a globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG). A união dos hormônios e suas proteínas transportadoras limita a difusão através dos tecidos, mas, ao mesmo tempo, os protege da degradação enzimática. Os hormônios devem estar na sua forma livre para poder entrar nas células-alvo tendo, portanto, um equilíbrio entre a forma unida e a forma livre desses hormônios.

Entre as funções dos hormônios estão as seguintes:

- a) Regulação do metabolismo dos glicídeos e lipídeos (insulina, glucagon);
- b) Adaptação ao estresse (catecolaminas, glicocorticóides);
- c) Regulação do crescimento e da maturação (GH);
- d) Regulação da função reprodutiva (eixo hipotálamo-hipofisário, hormônios gonadais, prostaglandinas);
- e) Regulação do equilíbrio hidroeletrolítico (ADH, aldosterona);
- f) Controle do metabolismo do cálcio e do fósforo (PTH, calcitonina, vitamina D₃);
- g) Modulação das funções digestivas (secretina, gastrina, CCK, GIP, VIP);
- h) Regulação da taxa metabólica e a calorigênese (hormônios tireoidianos).

O controle sobre estes processos, isto é, os mecanismos que controlam a secreção dos hormônios, está basicamente centralizado na regulação do tipo *feedback*. Podem ser simples, os quais estão relacionados com o equilíbrio homeostático dos metabólitos, eletrólitos, fluídos biológicos. Exemplos de regulação *feedback* simples são a secreção do hormônio da paratireoide (PTH) ou da insulina, em resposta aos níveis sanguíneos de Ca²⁺ ou de glicose, respectivamente.

Existe uma regulação *feedback* mais complexa, como a que opera nos hormônios liberados através do eixo hipotálamo-hipofisário. Estes mecanismos podem ser de “alça-longa”, predominantemente negativos, nos quais os hormônios secretados pelos órgãos efetores possuem efeito negativo sobre a secreção dos hormônios tróficos hipofisários e sobre os hormônios hipotalâmicos. Também podem ser de “alça curta” e de “alça ultracurta”, ou *autofeedback*, que funcionam em nível do eixo hipotálamo-hipofisário, de forma mais rápida.

Os fatores hipotalâmicos são secretados obedecendo a uma regulação *feedback* predominantemente negativa. Estes fatores podem exercer um efeito positivo (liberador) ou negativo (inibidor). Os hormônios também podem ser liberados através do controle pelo sistema nervoso, como por exemplo uma fibra pré-ganglionar simpática pode estimular a

liberação de adrenalina depois de um impulso gerado pelo córtex cerebral, diante de um estímulo visual.

Mecanismos de ação hormonal

Todos os hormônios atuam através de receptores específicos, presentes unicamente nas células-alvo. Todos os receptores são proteínas, as quais se unem ao hormônio correspondente com alta especificidade e afinidade, provocando mudanças conformacionais que desencadeiam reações modificadoras do metabolismo da célula-alvo. O número de receptores varia para cada tipo de célula, variando, portanto, o grau da resposta de cada célula à ação hormonal. A união do hormônio ao receptor é forte, mas não é covalente. O sítio de união é estereoespecífico e somente une o hormônio correspondente ou moléculas muito similares.

Estruturas análogas que se unem ao receptor ocasionando os mesmos efeitos que o hormônio são chamadas de agonistas, em oposição àquelas estruturas cuja união ao receptor não causa efeito hormonal por bloquear o receptor e que são chamadas de antagonistas.

O local de encontro entre o hormônio e o receptor pode ser extracelular, citosólico ou nuclear, dependendo do tipo de hormônio. As consequências intracelulares da interação hormônio-receptor são de pelo menos seis tipos gerais, conforme Figura 2: (1) uma alteração no potencial de membrana que resulta na abertura ou fechamento de um canal iônico funcionalmente ligado ao hormônio; (2) uma enzima receptora é ativada pelo hormônio extracelular; (3) um segundo mensageiro (como o cAMP ou o inositol trifosfato) é gerado dentro da célula e atua como um regulador alostérico de uma ou mais enzimas; (4) um receptor sem atividade enzimática intrínseca ativa uma proteína quinase solúvel no citosol e esta passa o sinal adiante; (5) um receptor por adesão na superfície celular interage com moléculas presentes na matriz extracelular e transmite a informação ao citoesqueleto; (6) um esteroide ou molécula assemelhada causa uma mudança no nível de expressão (transcrição do DNA em RNA) de um gene ou mais, com a mediação de um receptor de hormônio protéico presente no núcleo celular.

Os mecanismos básicos de ação hormonal estão em função do tipo de hormônio:

(a) Os hormônios peptídicos e as catecolaminas, que não podem penetrar as membranas plasmáticas das células, tem seus receptores localizados na membrana plasmática das células-alvo. A união do hormônio a seu receptor específico causa mudanças que levam ao aumento de substâncias conhecidas como segundos mensageiros, geralmente nucleotídeos cíclicos ou cálcio, os quais regulam reações enzimáticas específicas ou modificam a velocidade de transcrição de genes específicos.

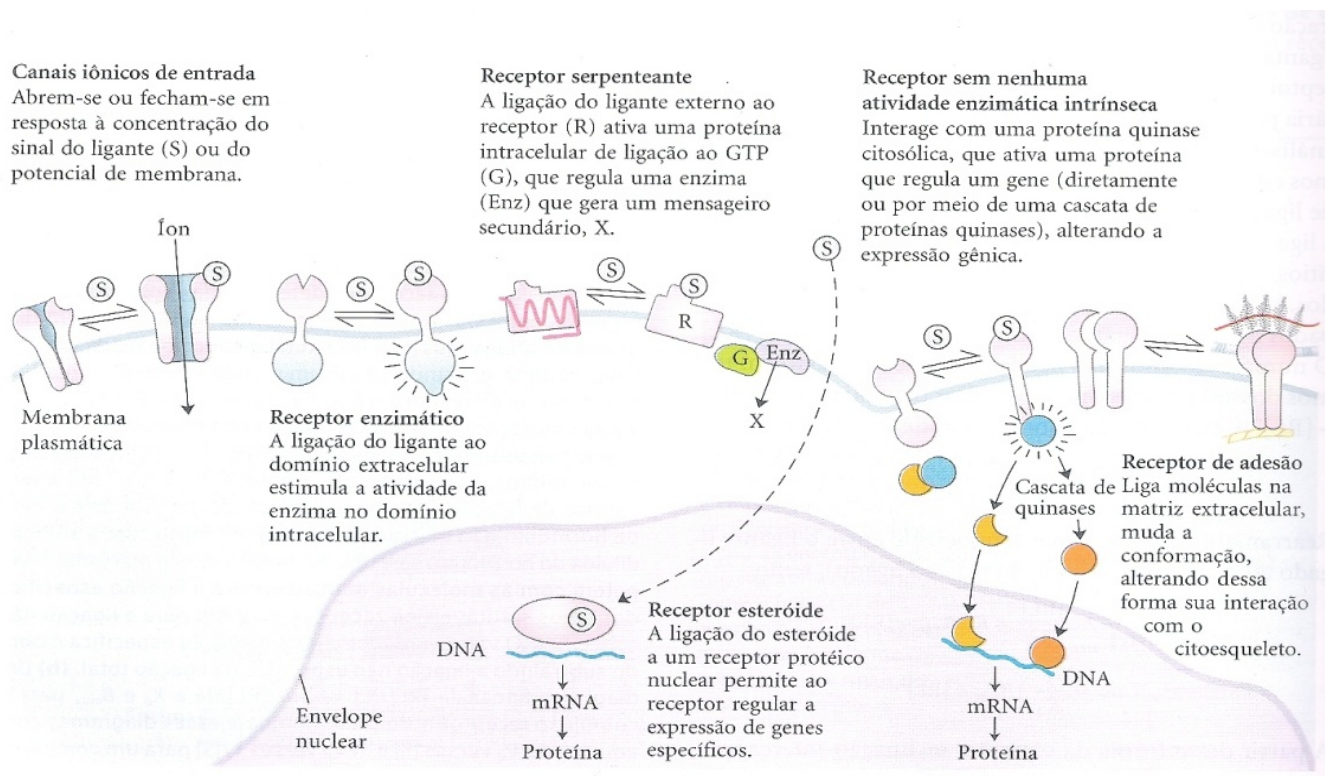


Figura 2. Interação hormônio-receptor.

(b) Os hormônios esteróides e tireoidianos, que podem atravessar as membranas plasmáticas, tem seus receptores localizados no núcleo. A interação hormônio-receptor nuclear altera diretamente a transcrição de genes específicos.

Os hormônios tireoidianos são essenciais no desenvolvimento, diferenciação e metabolismo celular. Devido à homologia estrutural, os receptores para hormônios tireoidianos pertencem à mesma superfamília de receptores nucleares para hormônios esteróides. A tiroxina (T4) circula no plasma associada às proteínas como a globulina de ligação de tiroxina (TBG) e é distribuído nos tecidos periféricos onde é convertido a 3,5,3- triiodo-L-tironina (T3) através da ação de deiodinases teciduais.

O mecanismo de ação dos hormônios peptídicos e das catecolaminas, os quais atuam através de segundos mensageiros, é mais rápido que o mecanismo de ação dos hormônios esteróides e tireoidianos, pois os primeiros não necessitam entrar na célula e causam rápidas modificações metabólicas por alterar a atividade de enzimas específicas, enquanto os segundos devem atravessar a membrana plasmática e o citosol até chegar no núcleo, além de requerer tempo para a síntese de mRNA no núcleo e subsequente síntese de proteínas nos ribossomos.

cAMP

O cAMP é o mediador comum da ação de muitos hormônios. É formado pela ativação de uma enzima plasmática, adenilciclase, que converte ATP em 3`-5`-adenosina monofosfato cíclica (cAMP), como consequência da interação entre um hormônio e seu receptor específico.

Esta enzima pode ser estimulada ou inibida, mediante mecanismos que envolvem complexos protéicos regulatórios (Gs e Gi) localizados na membrana plasmática ou proteína reguladora do nucleotídeo guanina, e os quais possuem subunidades α , β e γ . A proteína estimulatória G (Gs) está localizada no lado citosólico da membrana plasmática, e se une a um nucleotídeo, o GTP (trifosfato de guanosina), estimulando a produção de cAMP, pela ativação da adenilciclase.

A proteína Gs está inativa, quando a subunidade α está unida ao GDP. Quando ocorre a união hormônio-receptor, ocorre a fosforilação do GDP em GTP, tornando a Gs ativa. As subunidades, β e γ , dissociam-se da subunidade α . A subunidade Gs α , quando unida ao GTP, se desloca na membrana, desde o receptor até uma molécula de adenilciclase, ocorrendo sua ativação. Depois de ativada, a adenilciclase catalisa a produção de cAMP a partir de ATP.

Quando a subunidade Gs α se reassocia com as subunidades, β e γ , a Gs torna a estar disponível para uma nova interação com o complexo hormônio-receptor.

O sinal continua dentro da célula com a união do cAMP a uma proteína quinase A (Figura 3) que ao ser ativada, fosforila uma proteína nos grupos hidroxila dos aminoácidos Thr e Ser, e esta proteína pode induzir mudanças em rotas metabólicas.

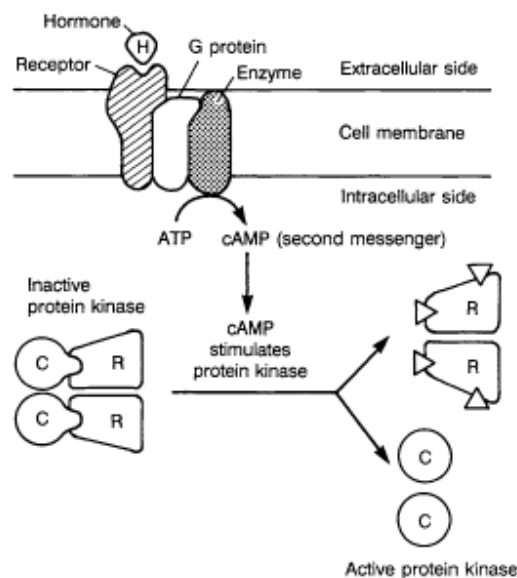


Figura 3. Ativação da proteína-quinase A.

A ação das proteínas-quinases é reversível pela ação de fosfatases específicas, as quais defosforilam as proteínas substrato das proteínas-quinases inativando-as. O estado de fosforilação ou defosforilação das proteínas substrato é o que determina sua atividade fisiológica. Como as diferentes células têm receptores específicos para os diferentes hormônios,

o cAMP opera como um metabólito comum para a ação de vários hormônios. Assim, cada célula tem diferentes enzimas que reconhecem diferentes hormônios, mas que são afetadas pelo cAMP.

Alguns hormônios atuam inibindo a adenilciclase, diminuindo os níveis de cAMP, evitando a fosforilação de proteínas específicas. Estes hormônios ao se unirem a seus receptores específicos ativam uma proteína G inibidora (Gi), homóloga estruturalmente a Gs. Ela atua de forma similar a Gs, se unindo ao GTP para ativar-se, porém ocorre a inibição da adenilciclase, diminuindo os níveis de AMPc. As catecolaminas α -adrenérgicas, insulina, glucagon somatostatina e as prostaglandinas PGE1 e PG2, agentes opiáceos, LH, FSH, TSH, hCG, GnRH, PTH, calcitonina, utilizam este mecanismo.

cGMP

O guanosina-monofosfato cíclico (cGMP), é outro nucleotídeo que atua como segundo mensageiro, especialmente nas células do epitélio intestinal, coração, vasos sanguíneos, cérebro e dutos coletores renais. A ação do cGMP, varia conforme o tecido. É derivado da conversão da guanosina trifosfato (GTP), pela ação da enzima guanilciclase. Os níveis de cGMP são 5 % dos níveis de AMPc e podem ser aumentados pela ação de vários hormônios ou neurotransmissores, com acetilcolina, insulina, somatostatina, angiotensina e prostaglandinas, com isso acredita-se que o cGMP é intermediário de efeitos opostos aos efeitos do cAMP.

Existem substâncias que atuam através do cGMP. O fator natriurético atrial (ANF) é produzido por ativação da guanilciclase das membranas das células atriais do coração quando ocorre um aumento do volume circulatório de sangue, ocasionando uma dilatação do átrio. O ANF, também ativa a guanilciclase nas células coletoras dos túbulos renais, para aumentar a excreção de Na^+ , aumentando a excreção de água, diminuindo o volume circulatório. A pressão sanguínea é reduzida pela ação do ANF, mediante a cGMP, causando vasodilatação.

A forma isoenzimática da guanilciclase no citosol é uma proteína associada ao grupo heme, estimulada pelo óxido nítrico, produzido a partir da arginina, pela ação da enzima NO-sintetase, dependente de Ca^{2+} . O cGMP produzido pela ação da guanilciclase, estimulada pelo óxido nítrico, causa diminuição da contração cardíaca. Ocorre um estímulo da bomba iônica que mantém baixa a concentração de Ca^{2+} no citosol da célula cardíaca. Em muitos casos, o aumento dos níveis do cGMP é estimulado pelo fluxo de Ca^{2+} no interior da célula, porque possivelmente esse íon é ativador da guanilciclase. O cGMP, assim como o cAMP, é hidrolisado por fosfodiesterases específicas.

Cálcio

A ação do Ca^{2+} é regulada pela calmodulina, uma proteína homóloga à troponina c do músculo. A calmodulina possui quatro sítios de união ao Ca^{2+} , os quais provocam uma mudança conformacional quando estão ocupados, relacionada com a habilidade da calmodulina para ativar ou inativar enzimas. A união Ca calmodulina é similar à união cAMP proteína-quinase. Quando a concentração intracelular de Ca^{2+} aumenta a $1 \mu\text{m}$, este se une à calmodulina, causando uma mudança conformacional e, conseqüentemente, ativando-a (Figura 4).

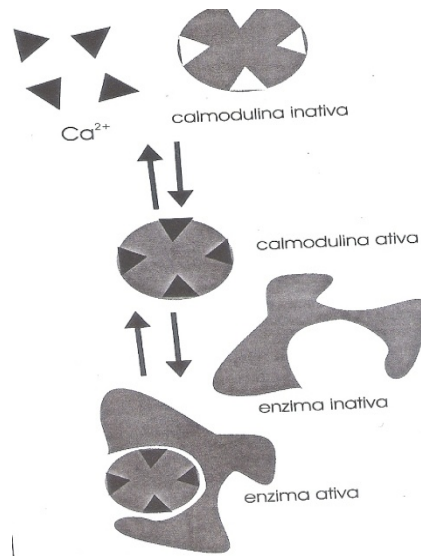


Figura 4. Ativação da calmodulina.

Derivados do fosfatidil-inositol

Na membrana plasmática, existe uma enzima hormônio-sensível chamada de fosfolipase C, que atua especificamente sobre o fosfatidil-inositol- 4,5- difosfato, catalisando sua hidrólise em diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (ITP). Esses dois compostos podem agir como segundo mensageiro da ação hormonal.

Os hormônios que possuem este mecanismo de ação se unem a seu receptor na membrana e catalisam a troca de GTP por um GDP na proteína Gp, ativando-a.

O diacilglicerol é um ativador de proteínas-quinases, fosforilando proteínas específicas na membrana plasmática, e no citoplasma. O inositol trifosfato libera íons de cálcio armazenados no retículo endoplasmático.

O ITP estimula a saída de Ca^{2+} das organelas citoplasmáticas, sendo o ITP considerado como um integrador entre o hormônio e a mobilização de cálcio das reservas intracelulares. Dentre os hormônios que atuam por este mecanismo estão o TRH, ACTH, LH, angiotensina II, serotonina e a vasopressina.

Proteínas-quinases como intermediárias da ação hormonal

Um item comum nos sinais de transdução hormonal seja através da adenilciclase, guanilciclase, cálcio/calmodulina, fosfolipase C, é a regulação sobre a atividade de uma proteína-quinase. É uma enzima multifuncional, presente na membrana plasmática das células.

Existem centenas de proteínas-quinases, cada uma com seu sítio ativador específico e sua própria proteína substrato.

A adição de grupos fosfatos a resíduos dos aminoácidos Ser, Thr ou Tyr, introduz grupos carregados eletricamente em uma região moderadamente polar. Quando a modificação ocorre em uma região crítica para a estrutura tridimensional da proteína, devem ocorrer modificações em sua conformação, com isso, modificando sua atividade catalítica. Como resultado, os resíduos dos aminoácidos Ser, Thr ou Tyr, que podem ser fosforilados, e estão localizados em sequências-consenso da proteína, isto é, sequências repetidas que são reconhecidas pela proteína-quinase específica.

Para poder servir como um mecanismo regulatório efetivo, a fosforilação causada pelas proteínas-quinases deve ser reversível, de modo a permitir o retorno ao nível anterior de estimulação quando o sinal hormonal terminar.

Ação hormonal mediada por receptores nucleares

Os hormônios que atuam através de receptores nucleares, cuja molécula é lipofílica, atravessam a membrana plasmática por difusão simples e entram no citosol alcançando diretamente o núcleo. O complexo hormônio receptor ativado se une a regiões específicas do DNA para ativar ou inativar genes específicos. Seletivamente afeta a transcrição e a produção do mRNA respectivo.

Existe um elemento sensível a hormônio (HRE) na região regulatória do DNA, perto do elemento promotor que regula a frequência da iniciação da transcrição, de forma similar aos genes facilitadores (*enhancers*). O RNAm é depois traduzido nos ribossomos para produzir a proteína específica que causa a resposta metabólica.

As sequências de DNA dos HRE, aos quais se une o complexo hormônio receptor, são similares em comprimento, porém diferentes em sequência para os hormônios esteroidais. Para cada receptor, há uma sequência-consenso, à qual se une o complexo hormônio receptor.

Cada sequência-consenso de HRE consiste de duas sequências de seis nucleotídeos, que podem estar vizinhas entre si ou separadas por três nucleotídeos. A habilidade de determinado gene em alterar a expressão de um gene em determinada célula depende da sequência exata de HRE e sua posição relativa no gene, bem como da quantidade de HREs associados ao gene.

Além de sua união ao DNA e ao hormônio, os receptores nucleares possuem domínios que interatuam com elementos da transcrição, que afetam a velocidade com que se produz a ação hormonal.

Referências bibliográficas

- BRENT, G. A. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*, v. 122, n. 9, p. 3035–3043, 2012.
- CUNNINGHAM, J. G., KLEIN, B. G. Tratado de Fisiologia Veterinária. In: O Sistema Endócrino. 4 ed. Rio de Janeiro (RS): Elsevier. 2008. Cap 33, p. 413-430.
- FISHER, D. Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathological considerations. *Clinical Chemistry*, v. 42, p.135-139, 1996.
- GONZALEZ, F. H., CERONI da SILVA, S. Bioquímica hormonal. In: Introdução à bioquímica hormonal. 2.ed. Porto Alegre (RS): Editora da UFRGS. 2006. Cap.7, p. 251-312.
- HADLEY, M. E. General mechanisms of hormone action. In: *Endocrinology*. 2.ed. New Jersey (US): Editora Prentice Hall. 1988. Cap. 4, p. 56-84.
- MENEGAZ, D. Estudo do mecanismo de ação não-genômico da tiroxina e da $1\alpha,25$ (oh) $_2$ -vitamina d $_3$ em sistemas de membrana plasmática: transporte de aminoácidos e fluxo iônico em testículos de ratos e em células Tm4. Florianópolis: UFSC, 2009. 148p. Tese (doutorado). – Programa de Pós Graduação em Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- NELSON, D. L., COX, M. M. Lehninger princípios de bioquímica. In: *Interação e Regulação Hormonal do Metabolismo dos Mamíferos*. 4 ed. São Paulo (SP): Sarvier. 2006. Cap 23. p. 872- 911.
- SPINDLER, K-D., HÖNL, C., TREMMEL, CH., BRAUN, S., RUFF, H., SPINDLER-BARTH, M. Ecdysteroid hormone action. *Cell. Mol. Life Sci*, v. 66, p. 3837–3850, 2009.