



**EACH**

campus capital



Escola de Artes, Ciências e Humanidades  
Universidade de São Paulo

**Biotecnologia**

**ACH5534 – Fisiologia Humana II**

**1º Semestre 2022**

**Hormônios tireoidianos, adrenais e pancreáticos**

**Docentes:**

Felipe Chambergo (fscha@usp.br) - <https://sites.usp.br/lbbp>

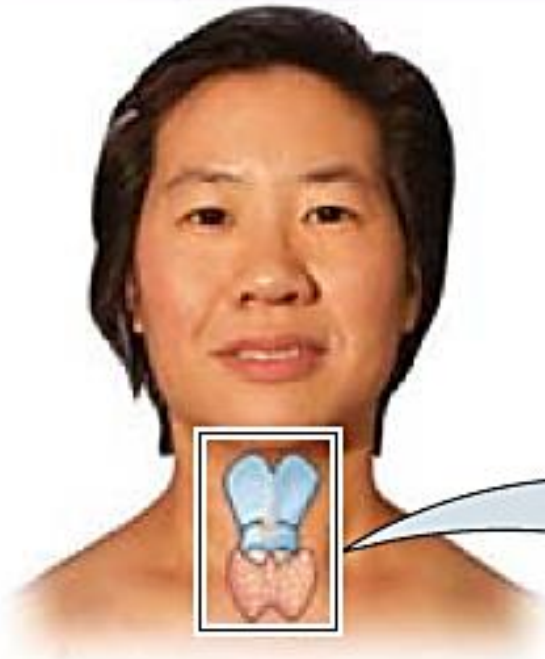
Viviane Abreu Nunes (vanunes@ib.usp.br) - <https://sites.usp.br/lafipebio/>

**Créditos: 4**

**Período:** Quarta-feira (14h00 -18h00) – sala 112

**USP – 2022**

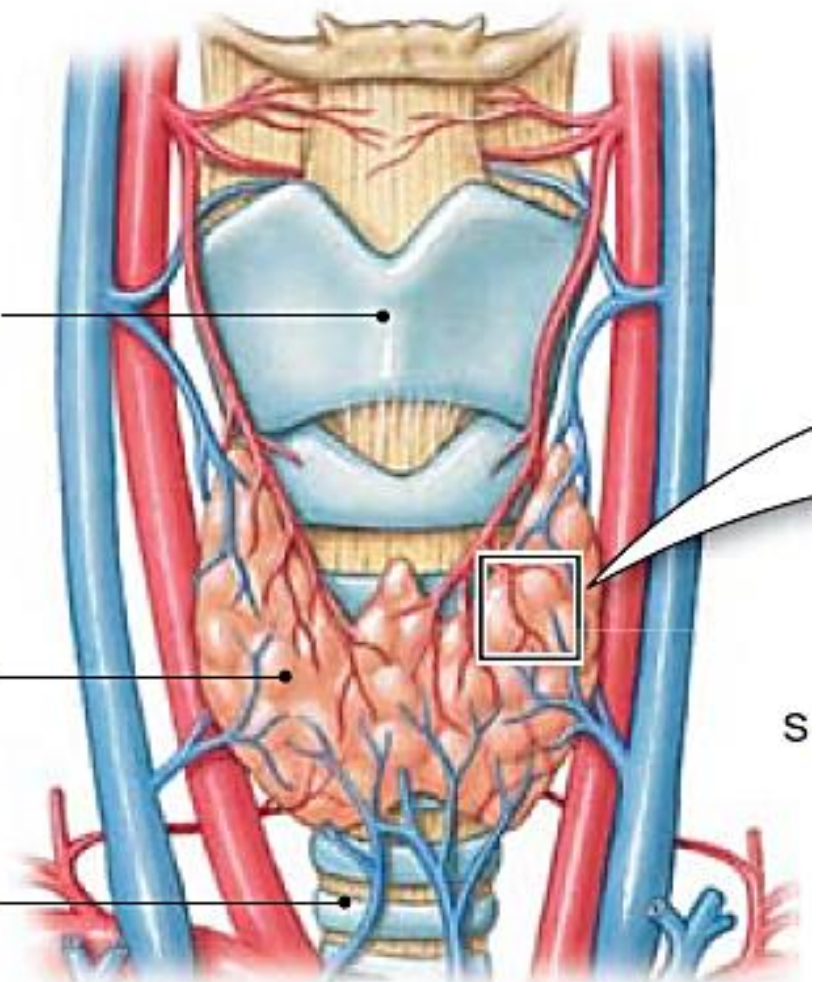
(a) A glândula tireoide é uma glândula em forma de borboleta, localizada abaixo da laringe. Ela secreta hormônios da tireoide e calcitonina.



Laringe

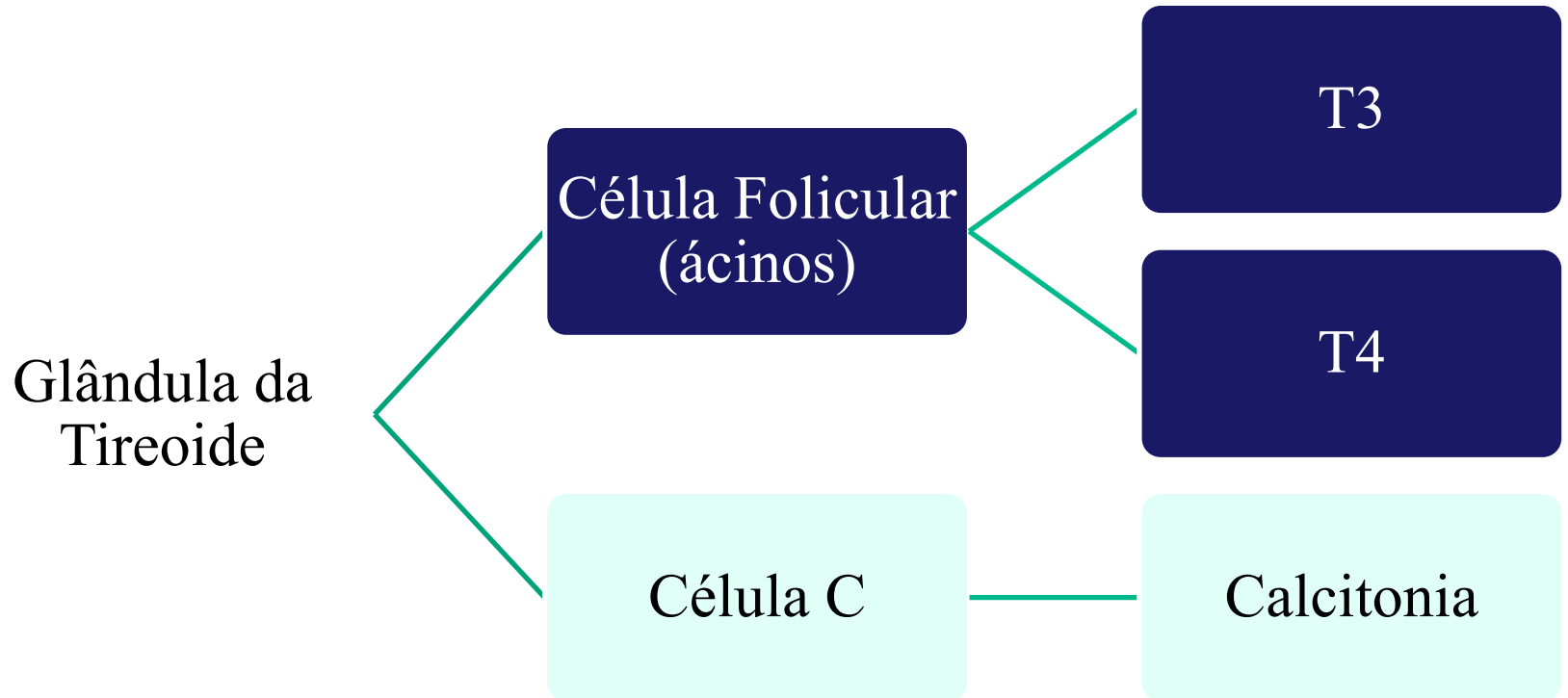
Glândula tireoide

Traqueia



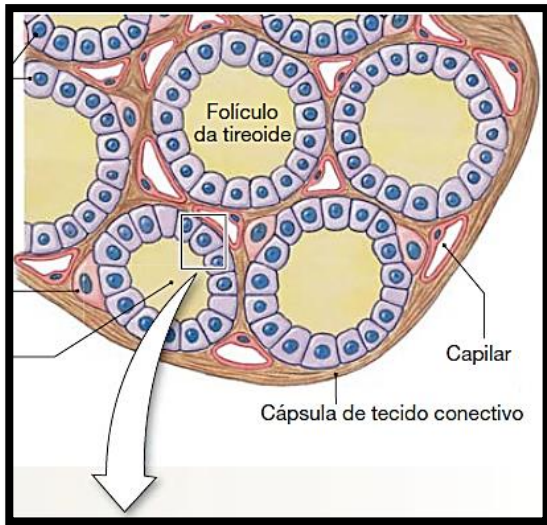
# Hormônios da Tireoide

# Células da Tireoide



## Hormônios da tireoide

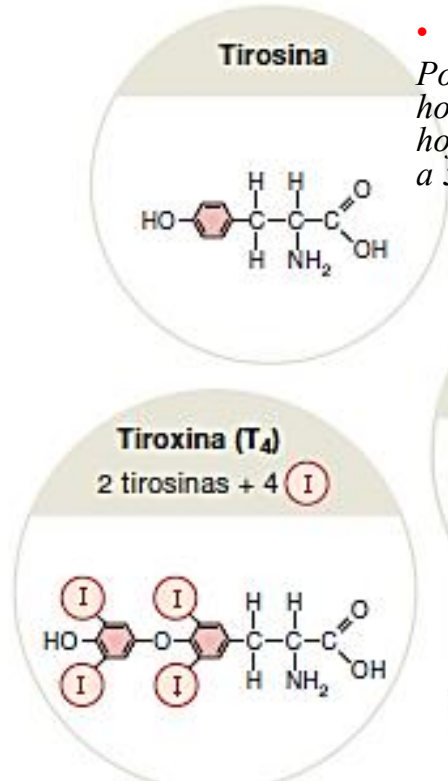
<b>Célula de origem</b>	Células foliculares da tireoide
<b>Natureza química</b>	Amina iodada
<b>Biossíntese</b>	A partir de iodo e tirosina. Formadas e estocadas na tireoglobulina no coloide folicular
<b>Transporte na circulação</b>	Ligados à globulina ligadora da tiroxina e à albumina
<b>Meia-vida</b>	6-7 dias para a tiroxina ( $T_4$ ); cerca de um dia para a tri-iodotironina ( $T_3$ )
<b>Fatores que afetam a liberação</b>	Liberação tônica
<b>Via de controle</b>	Hormônio liberador de tireotrofina (TRH) (hipotálamo) → hormônio estimulador da tireoide (TSH) (adeno-hipófise) → $T_3 + T_4$ (tireoide) → $T_4$ desiodado nos tecidos para formar mais $T_3$
<b>Células-alvo ou tecidos-alvo</b>	A maioria das células do corpo
<b>Receptor-alvo</b>	Receptor nuclear
<b>Resposta corporal ou tecidual</b>	↑ Consumo de oxigênio (termogênese). Catabolismo de proteínas em adultos, mas anabolismo em crianças. Desenvolvimento normal do sistema nervoso
<b>Ação em nível celular</b>	Aumenta a atividade de enzimas metabólicas e da $N^+-K^+$ -ATPase
<b>Ação em nível molecular</b>	Produção de novas enzimas
<b>Regulação por retroalimentação</b>	$T_3$ e $T_4$ livres sofrem retroalimentação negativa na adeno-hipófise e no hipotálamo



Contém iodo

- T3: tri-iodotironina
- T4: tiroxina

Por anos pensou-se que o hormônio ativo era o T4, mas hoje sabemos que o T3 tem de 3 a 5x mais atividade biológica



1 Um simporte Na<sup>+</sup>-I<sup>-</sup> traz I<sup>-</sup> para o interior da célula. O transportador pendrina move o I<sup>-</sup> para o coloide.

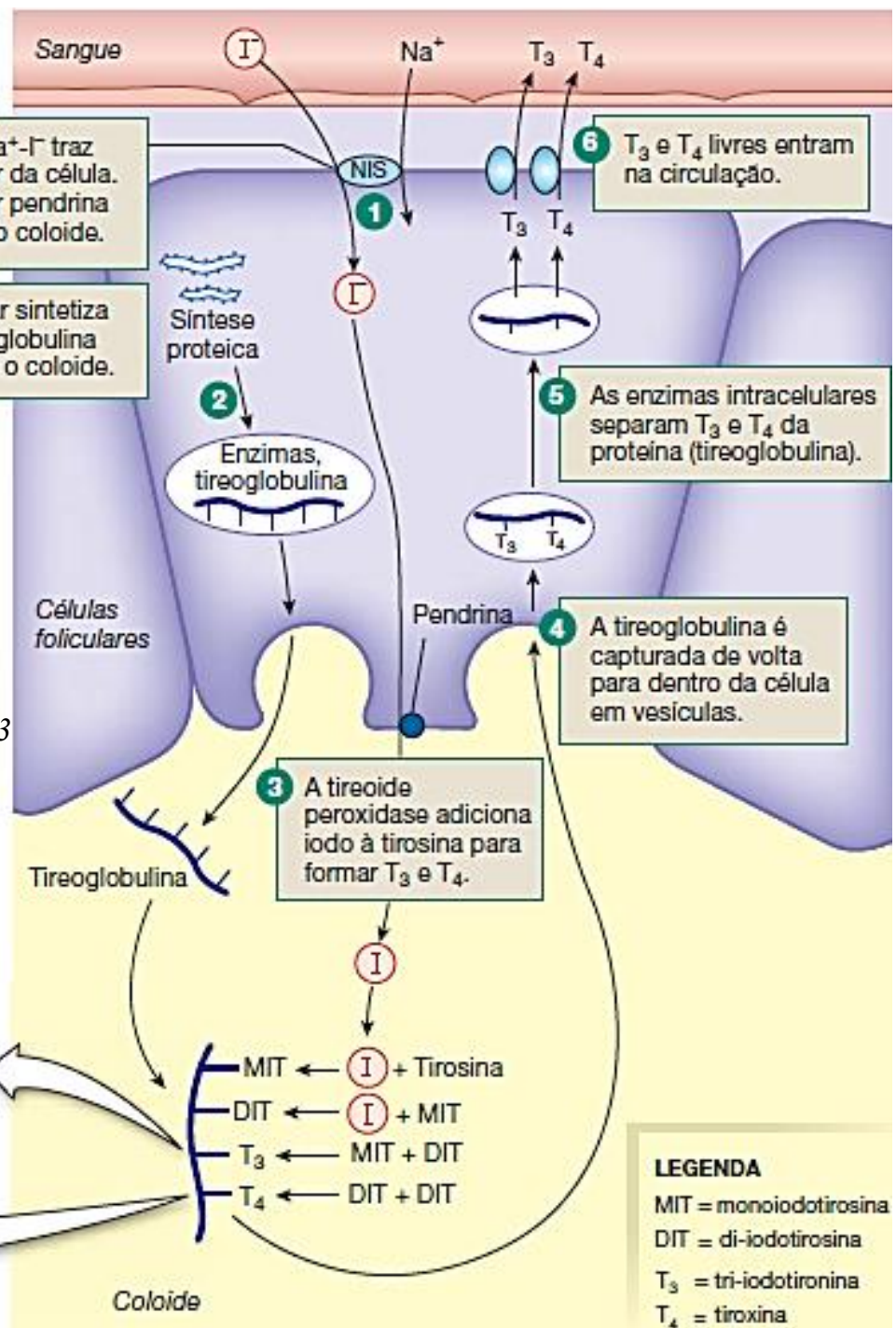
2 A célula folicular sintetiza enzimas e tireoglobulina e as libera para o coloide.

5 As enzimas intracelulares separam T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> da proteína (tireoglobulina).

4 A tireoglobulina é capturada de volta para dentro da célula em vesículas.

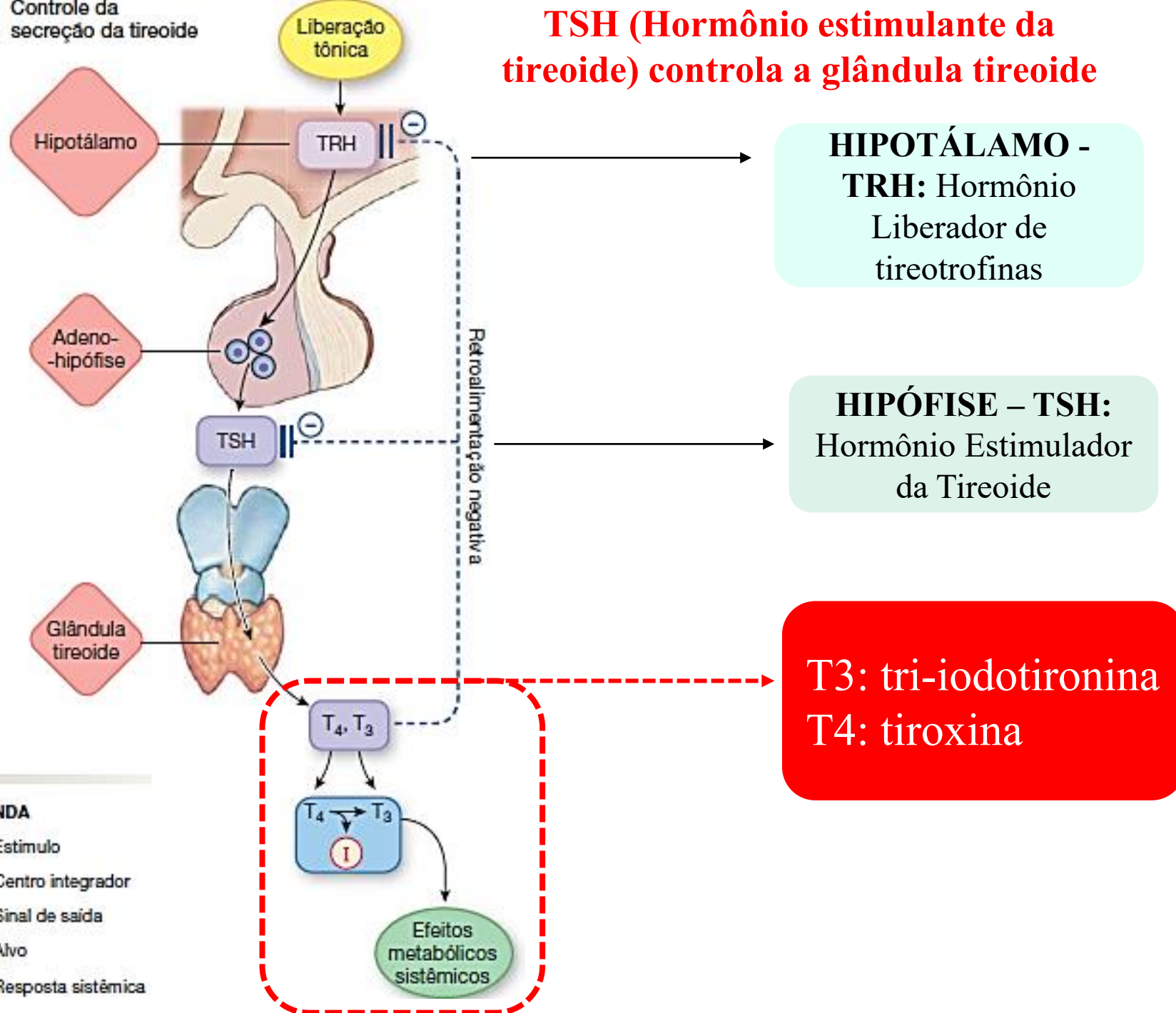
3 A tireoide peroxidase adiciona iodo à tirosina para formar T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>.

6 T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> livres entram na circulação.



# TSH (Hormônio estimulante da tireoide) controla a glândula tireoide

Controle da secreção da tireoide



# DOENÇAS RELACIONADAS

## Hipertiroidismo (Hormônios em excesso)

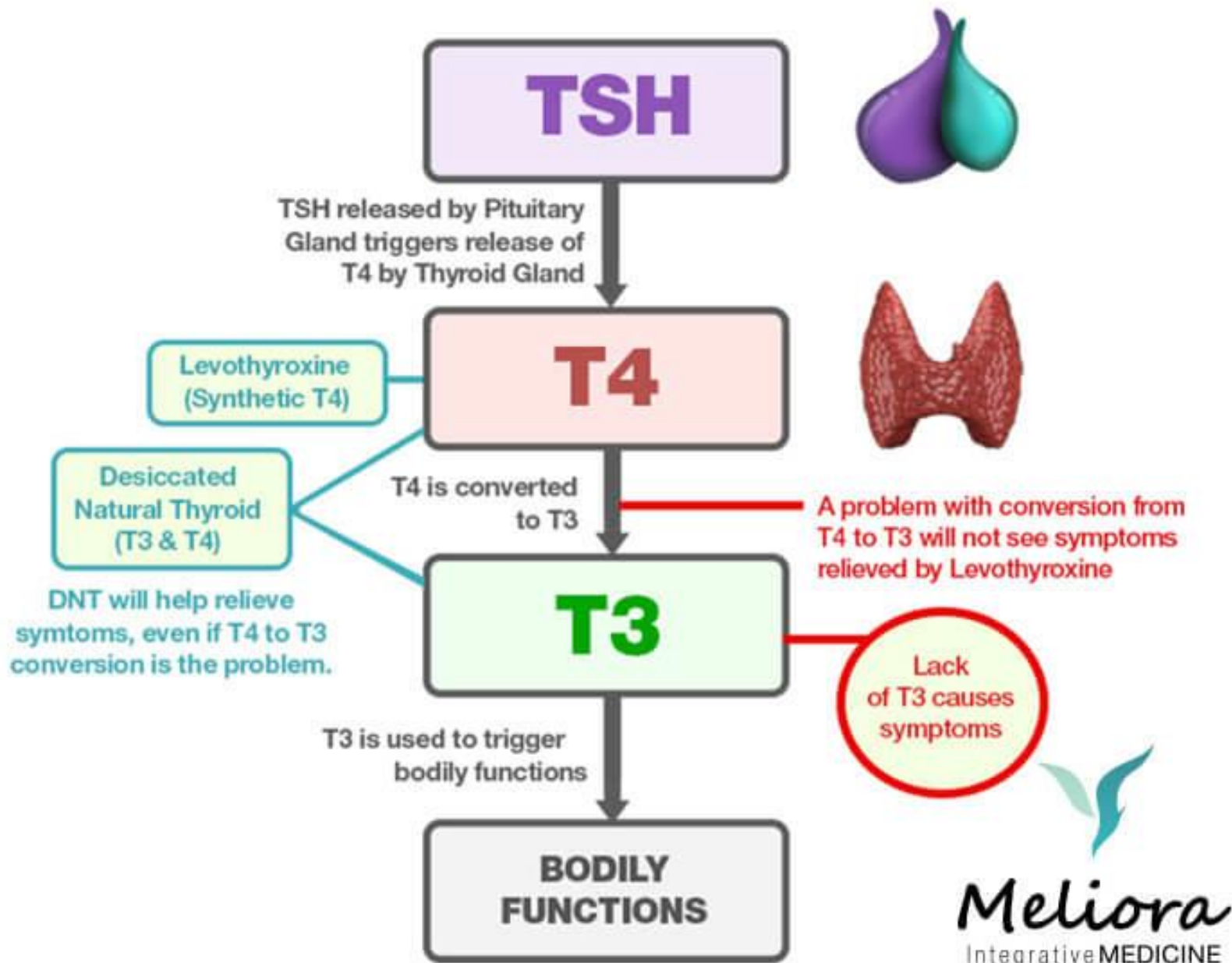
1. Aumento do consumo de oxigênio e maior produção de calor (pele quente, suada e intolerância ao calor)
2. Catabolismo de proteínas, o que pode causar fraqueza muscular. Pode haver perda de peso
3. Efeitos no SNC: reflexos hiperexcitáveis (hiper-reflexia), transtornos psicológicos, **irritabilidade, insônia, psicose**. O mecanismo não está claro, mas acredita-se que há alterações morfológicas no hipocampo e efeitos nos receptores  $\beta$ -adrenérgicos
4. **Influenciam os receptores  $\beta$ -adrenérgicos no coração** e, por isso, um sinal comum são os batimentos cardíacos rápidos e o aumento da força de contração devido à estimulação dos receptores  $\beta_1$ , no miocárdio.
5. Doença de Graves: O corpo produz anticorpos chamados de **imunoglobulinas estimuladoras da tireoide (TSI)**. Esses anticorpos **mimetizam a ação do TSH** (ligam-se no mesmo receptor). Resultado: formação de bócio, como resultado da hipersecreção dos hormônios T3 e T4

## **Hipotireoidismo (Hipossecreção dos hormônios)**

- 1) Diminuição da taxa metabólica e do consumo de oxigênio. Intolerância ao frio, pois há menor produção de calor interno
- 2) Diminuição da síntese de proteínas: unhas quebradiças, queda de cabelo, pele fina e seca
- 3) Acúmulo de mucopolissacarídeos na pele: aparência inchada do mixedema
- 4) Crianças podem apresentar retardos no crescimento ósseo e dos tecidos. Estatura baixa para a idade
- 5) Alterações cardiovasculares: bradicardia
- 6) SNC: reflexos lentos, lentidão da fala e dos processos do pensamento e sensação de fadiga
- 7) **Cretinismo:** capacidade mental prejudicada

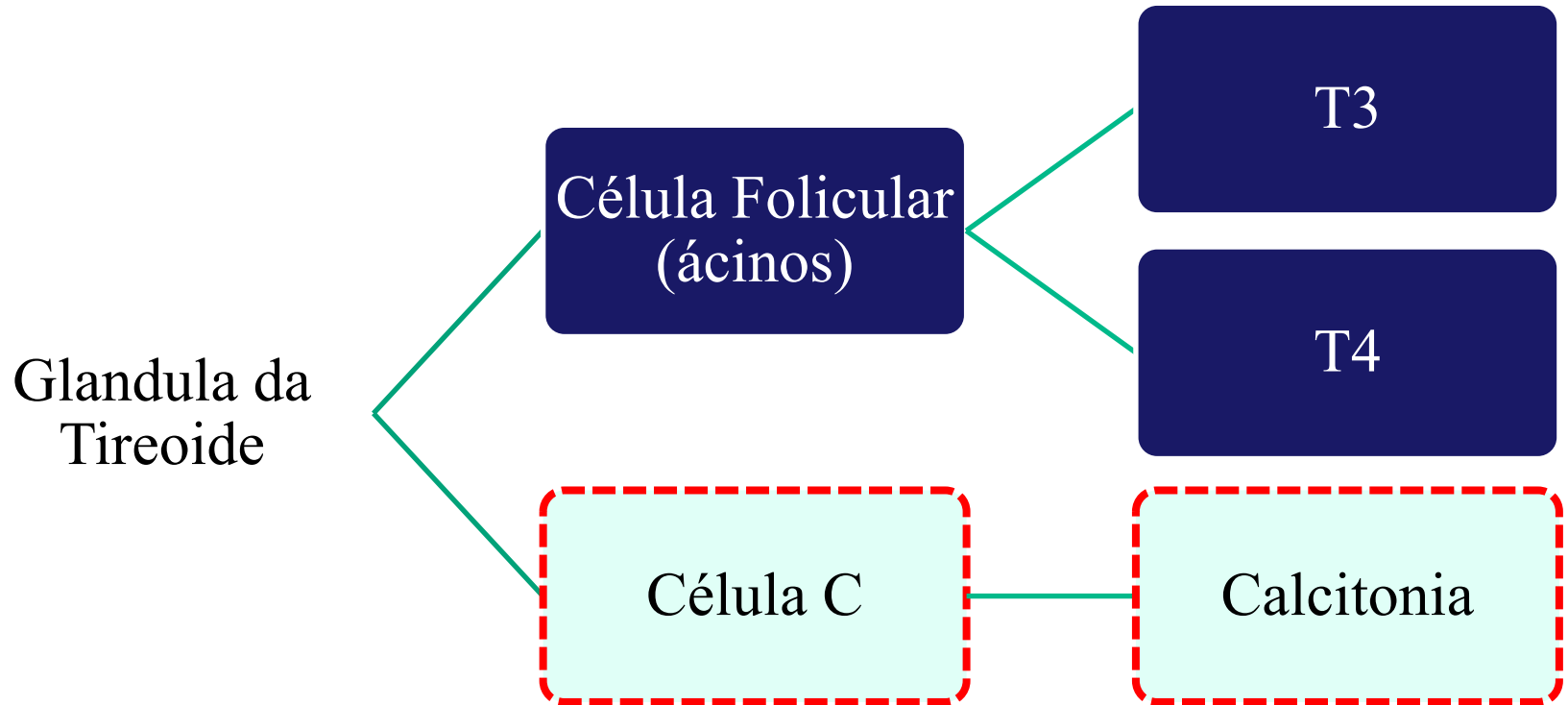
- **Deficiência de iodo na dieta**
- **Baixos níveis de T3 e T4 não são capazes de exercer retroalimentação negativa no hipotálamo e na adenoipófise**
- **Na ausência da inibição o TSH aumenta significativamente e a glândula da tireoide aumenta (bócio) e, apesar, da hipertrofia não há iodo e o paciente permanece com hipotireoidismo**



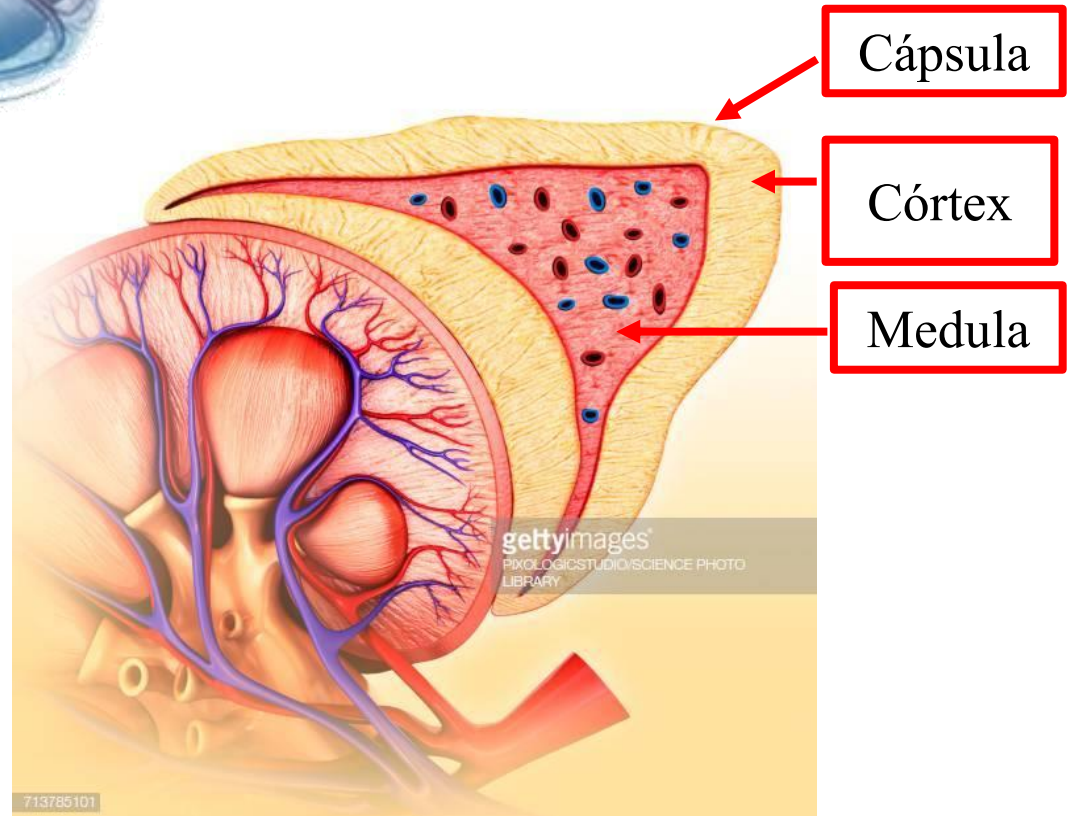


## Hormônios que controlam o Metabolismo do cálcio:

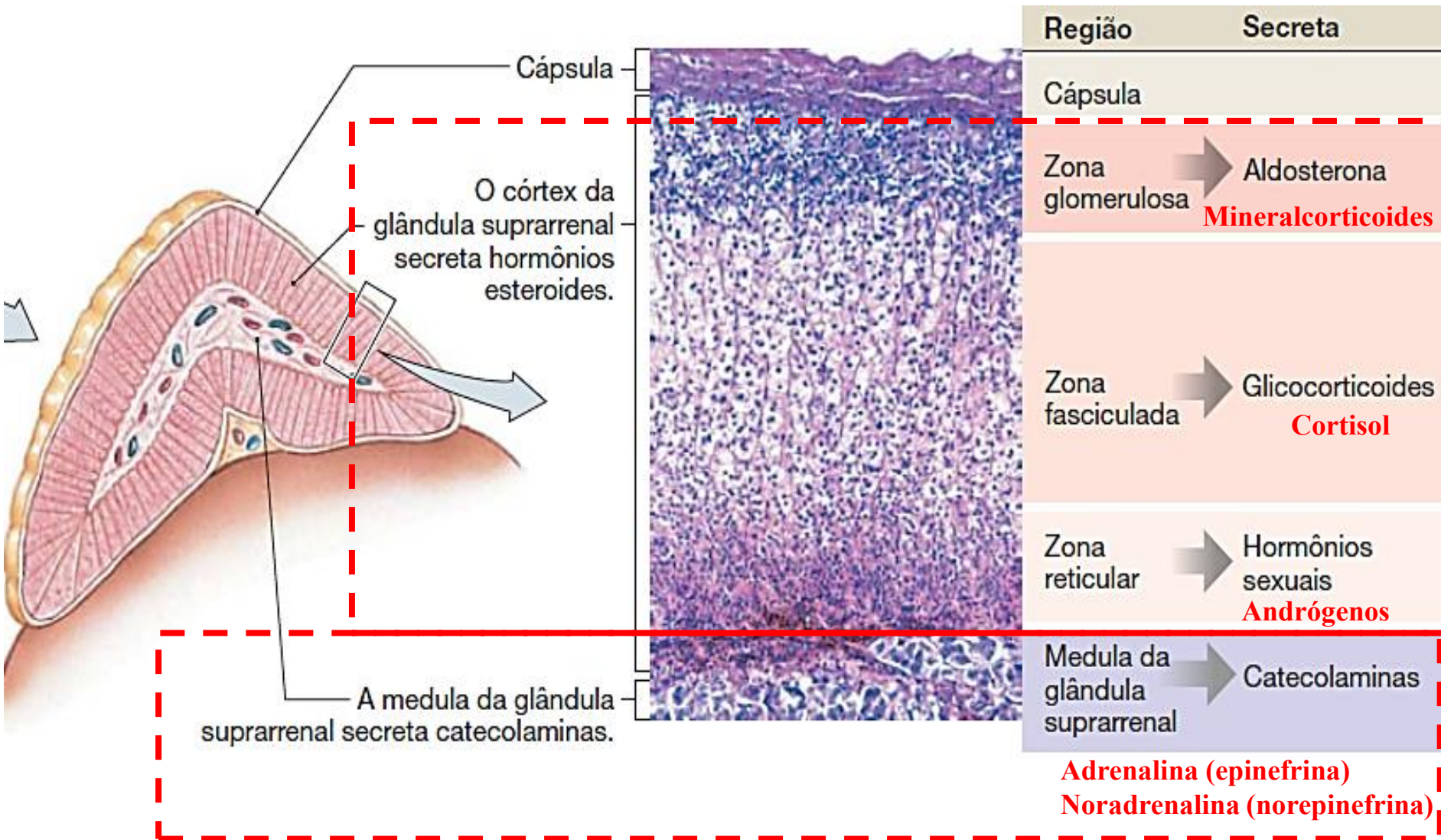
- Hormônio da paratireoide (PTH),
- Calcitriol (vitamina D3)
- Calcitonina



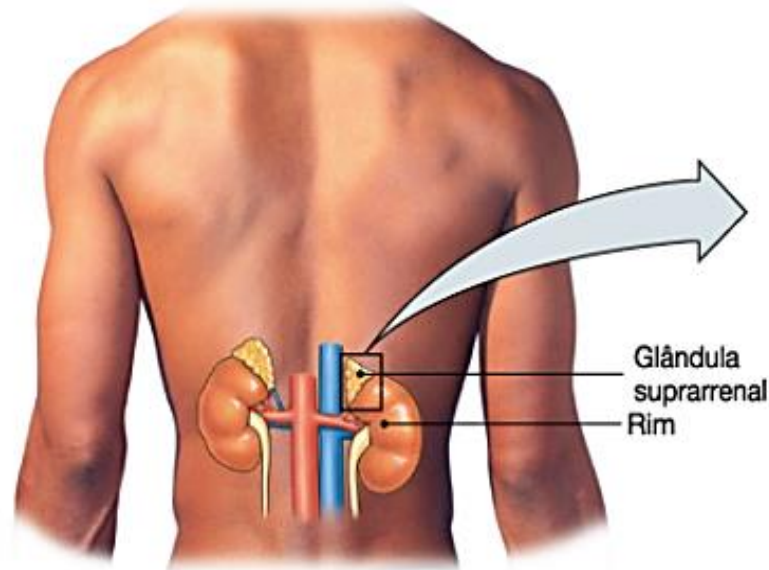
# Glândulas Suprarrenais ou Adrenais



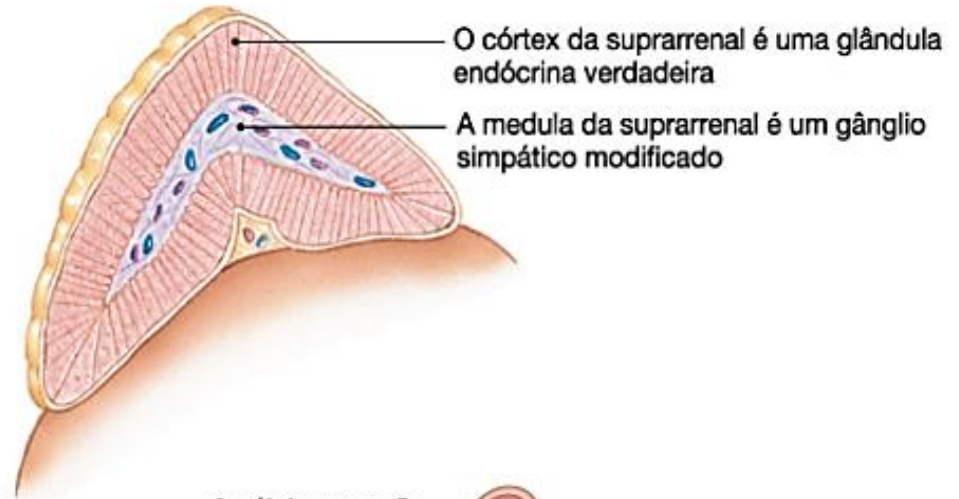
# Hormônios Adrenais



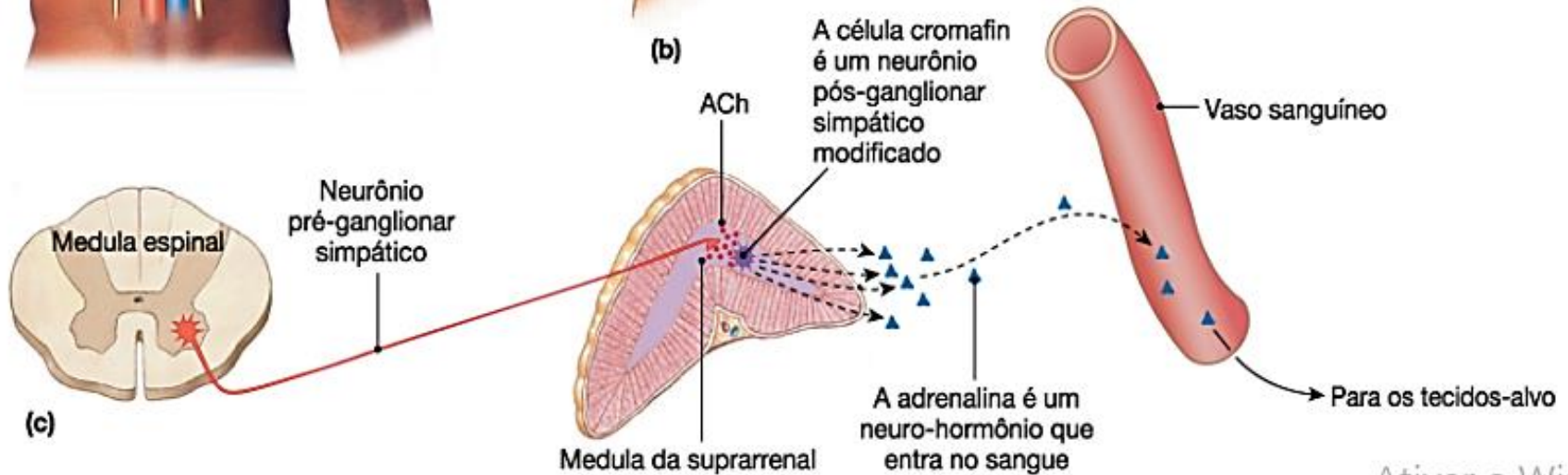
# Catecolaminas (medula da adrenal)



(a)



(b)



(c)

# Condições que estimulam a secreção de catecolaminas

- ✓ Hipoglicemia
- ✓ Traumatismo ósseo
- ✓ Dor
- ✓ Hipóxia
- ✓ Hemorragia
- ✓ Exercício físico
- ✓ Exposição ao frio

# Catecolaminas

## Adrenalina

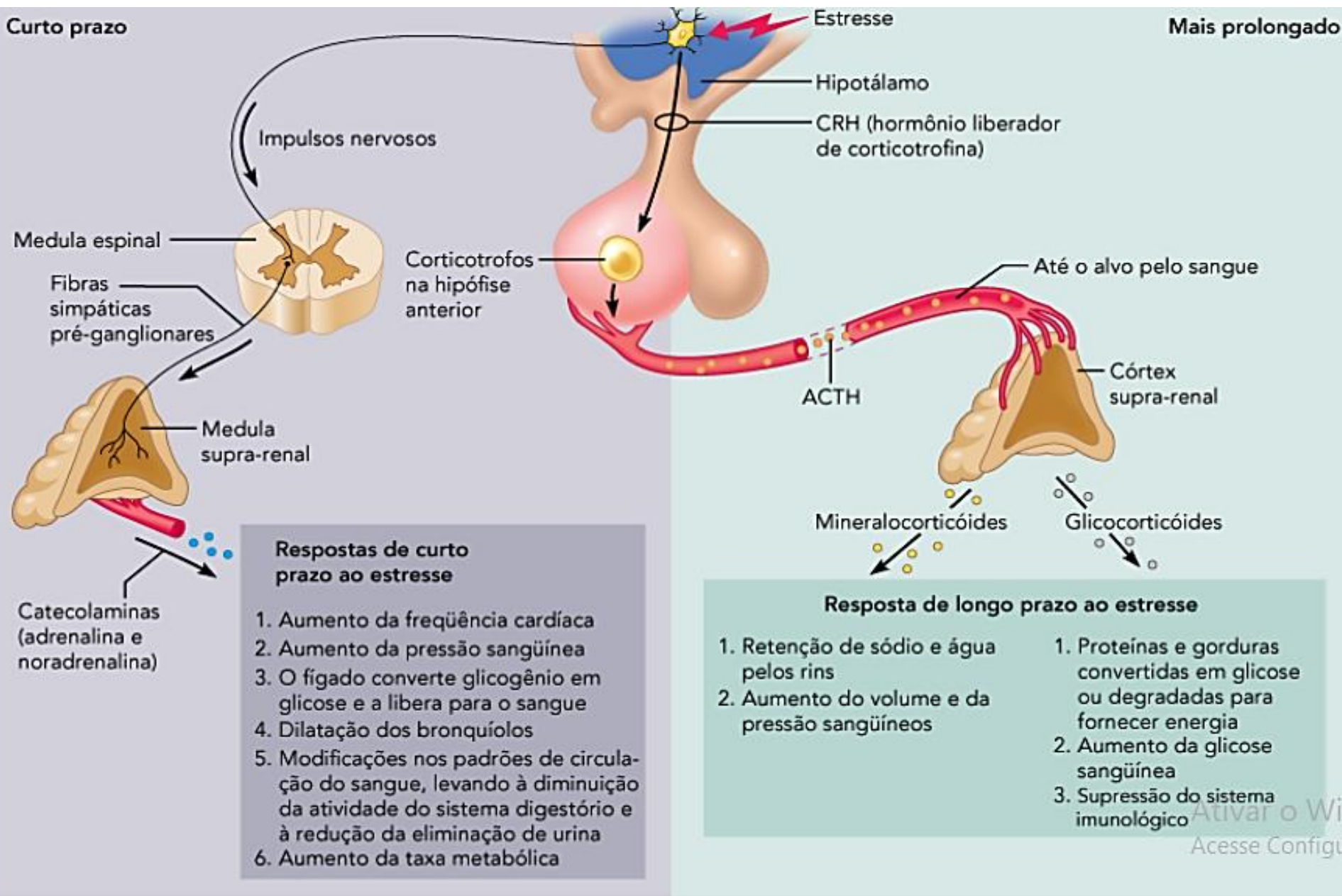
- **Aumento da velocidade e força da contração cardíaca** (baixas doses aumentam a pressão sistólica e reduzem a pressão diastólica e a resistência periférica, enquanto altas doses aumentam a pressão sistólica e diastólica e a resistência periférica); aumento da circulação sanguínea em músculos esqueléticos (que é reduzida em altas doses); **redução da circulação sanguínea nos rins, mucosa e pele; relaxamento da musculatura lisa brônquica**; hiperglicemia e maior consumo de oxigênio pelos seus efeitos metabólicos. **É indispensável em pacientes com anafilaxia e choque anafilático (FTN, 2010).**

## Noroadrenalina

- A atividade alfa-agonista adrenérgica da noradrenalina **induz vasoconstrição periférica, o que aumenta a pressão arterial sistólica e diastólica**, acompanhada da diminuição reflexa da frequência cardíaca. Pode ser utilizada em situações de emergência de hipotensão, como o choque, bem como na parada cardíaca (FTN, 2010).

Curto prazo

Mais prolongado



**Respostas de curto prazo ao estresse**

1. Aumento da frequência cardíaca
2. Aumento da pressão sanguínea
3. O fígado converte glicogênio em glicose e a libera para o sangue
4. Dilatação dos bronquíolos
5. Modificações nos padrões de circulação do sangue, levando à diminuição da atividade do sistema digestório e à redução da eliminação de urina
6. Aumento da taxa metabólica

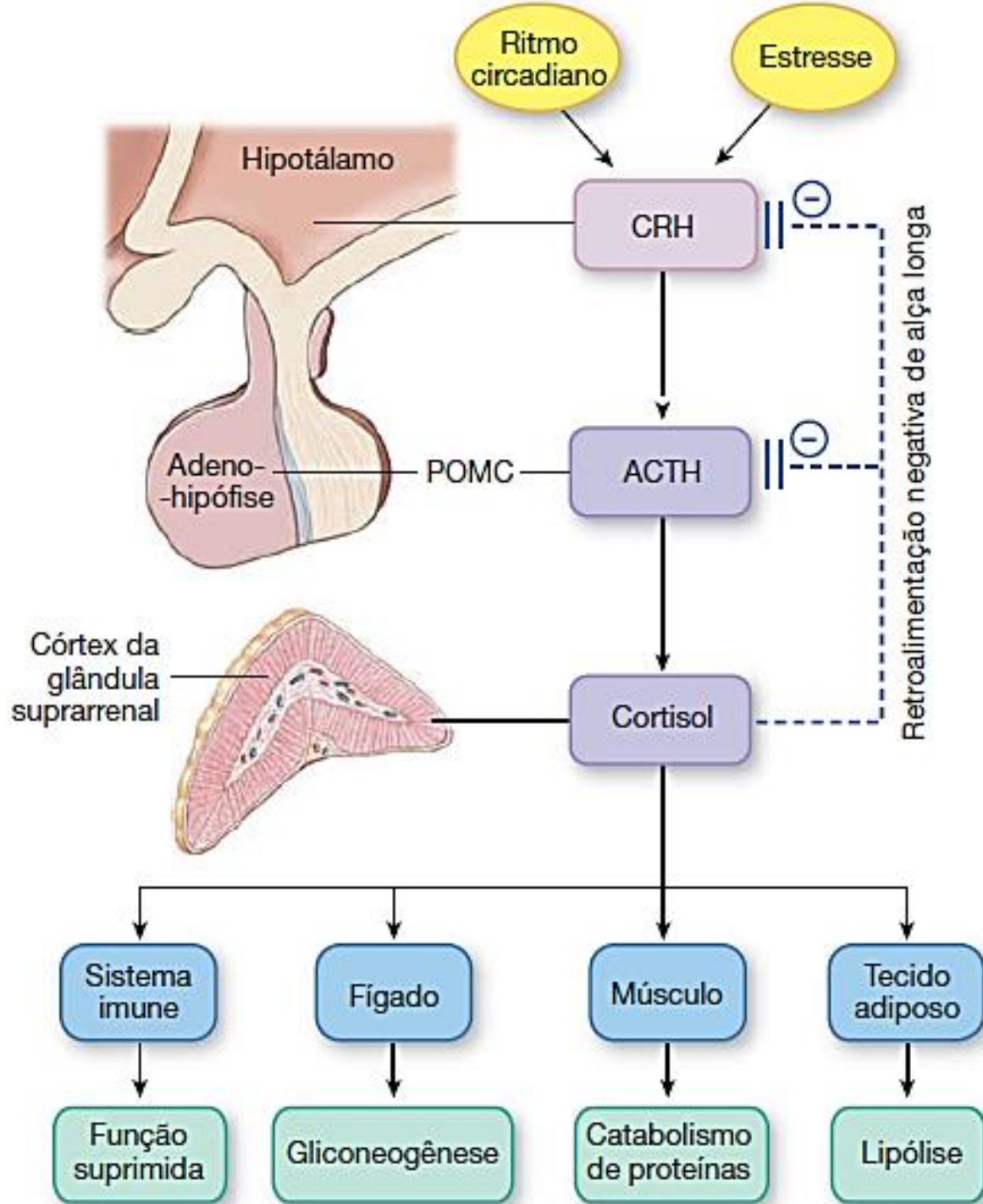
**Resposta de longo prazo ao estresse**

- |   |  |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Retenção de sódio e água pelos rins</li><li>2. Aumento do volume e da pressão sanguíneos</li></ol> | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Proteínas e gorduras convertidas em glicose ou degradadas para fornecer energia</li><li>2. Aumento da glicose sanguínea</li><li>3. Supressão do sistema imunológico</li></ol> |
|---|--|



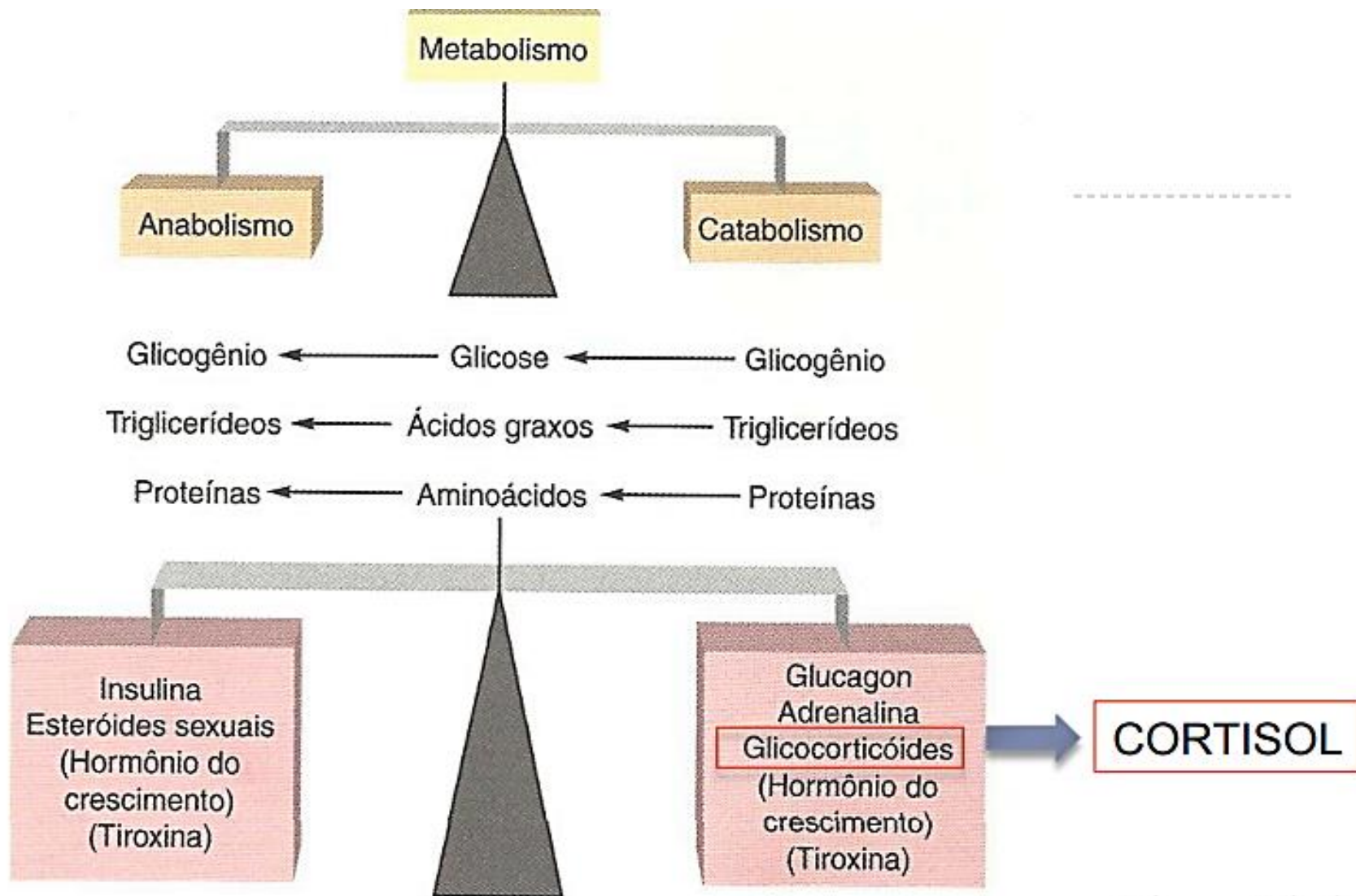
# Cortisol

- ✓ Secreção controlada pelo **ACTH**
- ✓ Eixo: **Hipotálamo** – **Hipófise** – **Suprarrenal**
- ✓ **Hipotálamo**: Hormônio Liberador de Corticotrofinas (**CRH**)
- ✓ **Hipófise anterior** (adeno-hipófise): Hormônio Adrenocorticotrófico (**ACTH**)
- ✓ **Suprarrenal: cortisol**
- ✓ Cortisol apresenta um ritmo diurno: pico pela manhã que diminuiu durante a noite
- ✓ **Cortisol é essencial para a vida**
- ✓ Secreção também aumenta com o estresse



# Efeitos do Cortisol na Glicemia

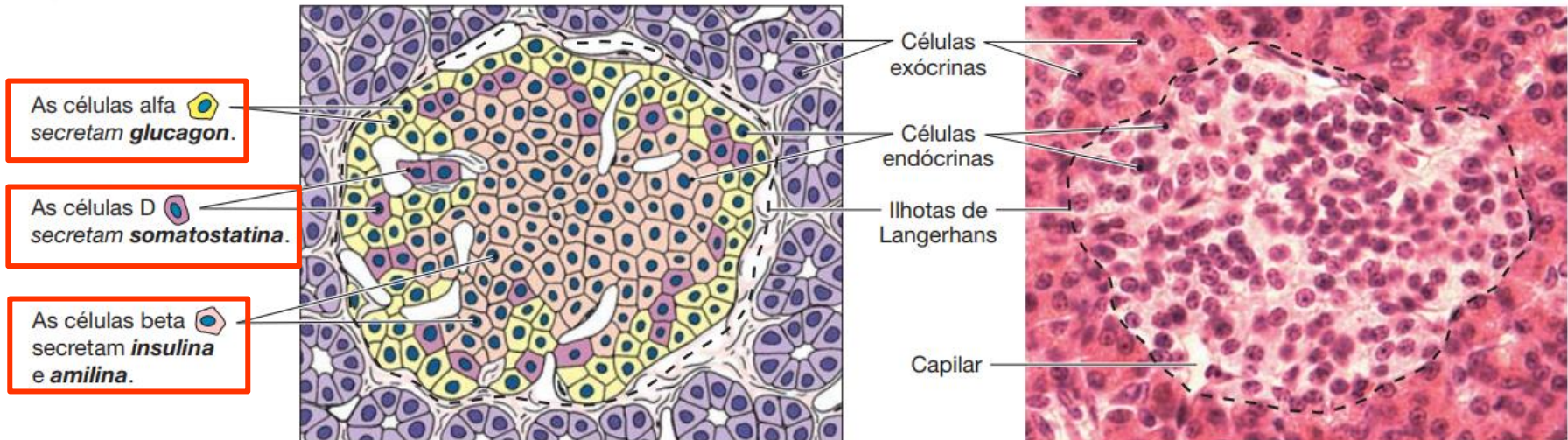
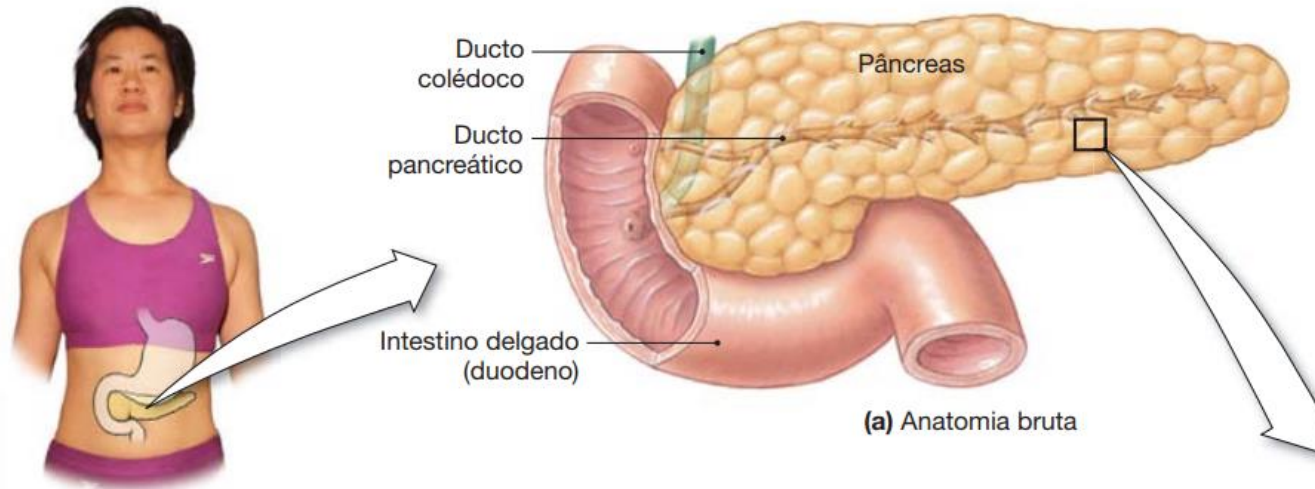
- ✓ Efeito protetor contra a **hipoglicemia**
- ✓ Receptores de cortisol são encontrados em todos os tecidos do corpo
- ✓ **Funções:**
  - 1) Promover gliconeogênese
  - 2) Degradação de proteínas musculares
  - 3) Aumento da lipólise
  - 4) Inibir o Sistema Imune
  - 5) Causar equilíbrio negativo do cálcio (aumenta a excreção)
  - 6) Cortisol influencia a função cerebral (humor, memória e aprendizagem)



■ **Figura 19.2** Regulação do equilíbrio metabólico. O equilíbrio do metabolismo pode ser desviado em direção ao anabolismo (síntese de reservas energéticas) ou em direção ao catabolismo (utilização de reservas energéticas) pelas ações combinadas de vários hormônios. O hormônio do crescimento e a tiroxina produzem tanto efeitos anabólicos como catabólicos.

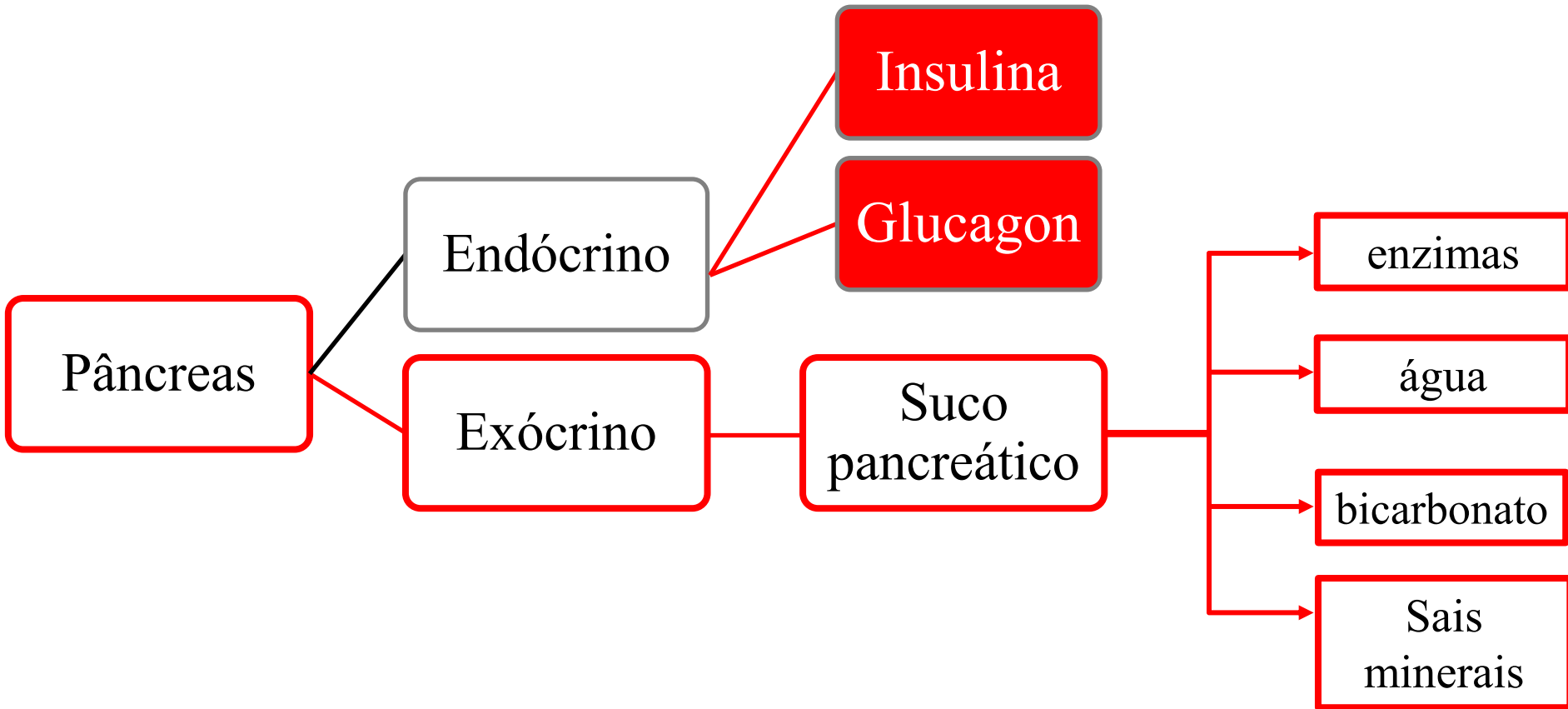
# CONTROLE HOMEOSTÁTICO DO METABOLISMO

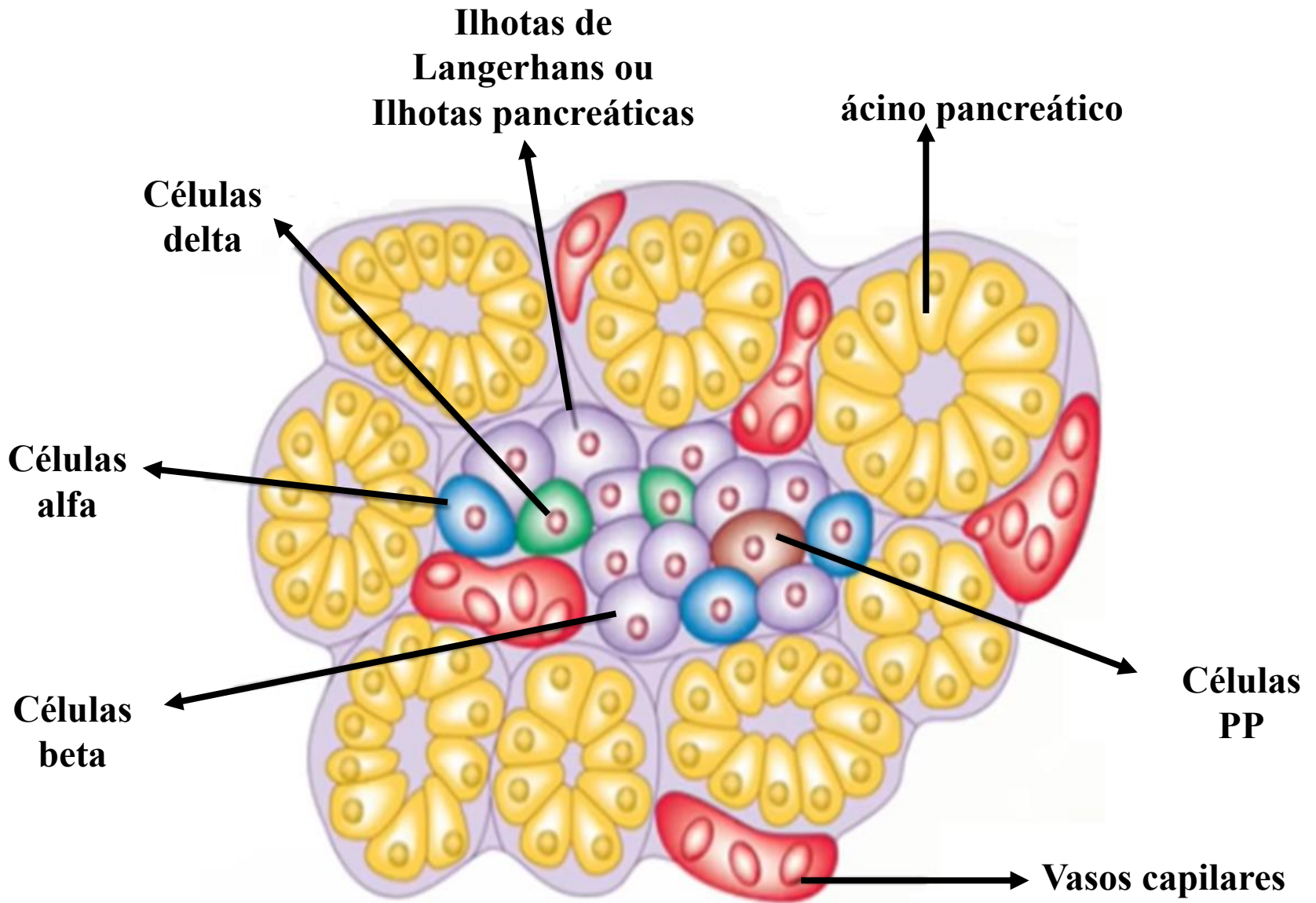
Diversos hormônios estão envolvidos na regulação do metabolismo a longo prazo, porém de hora em hora essa regulação depende muito da taxa de relação entre a secreção de **insulina** e o **glucagon**, dois hormônios secretados por **células endócrinas do pâncreas**.



(b) As ilhotas de Langerhans que constituem o pâncreas endócrino.  
(Baseado em Orci e Unger, *Lancet* 2: 1243-1244, 1975.)

# Pâncreas – Glândula Mista





# Regulação hormonal do metabolismo energético

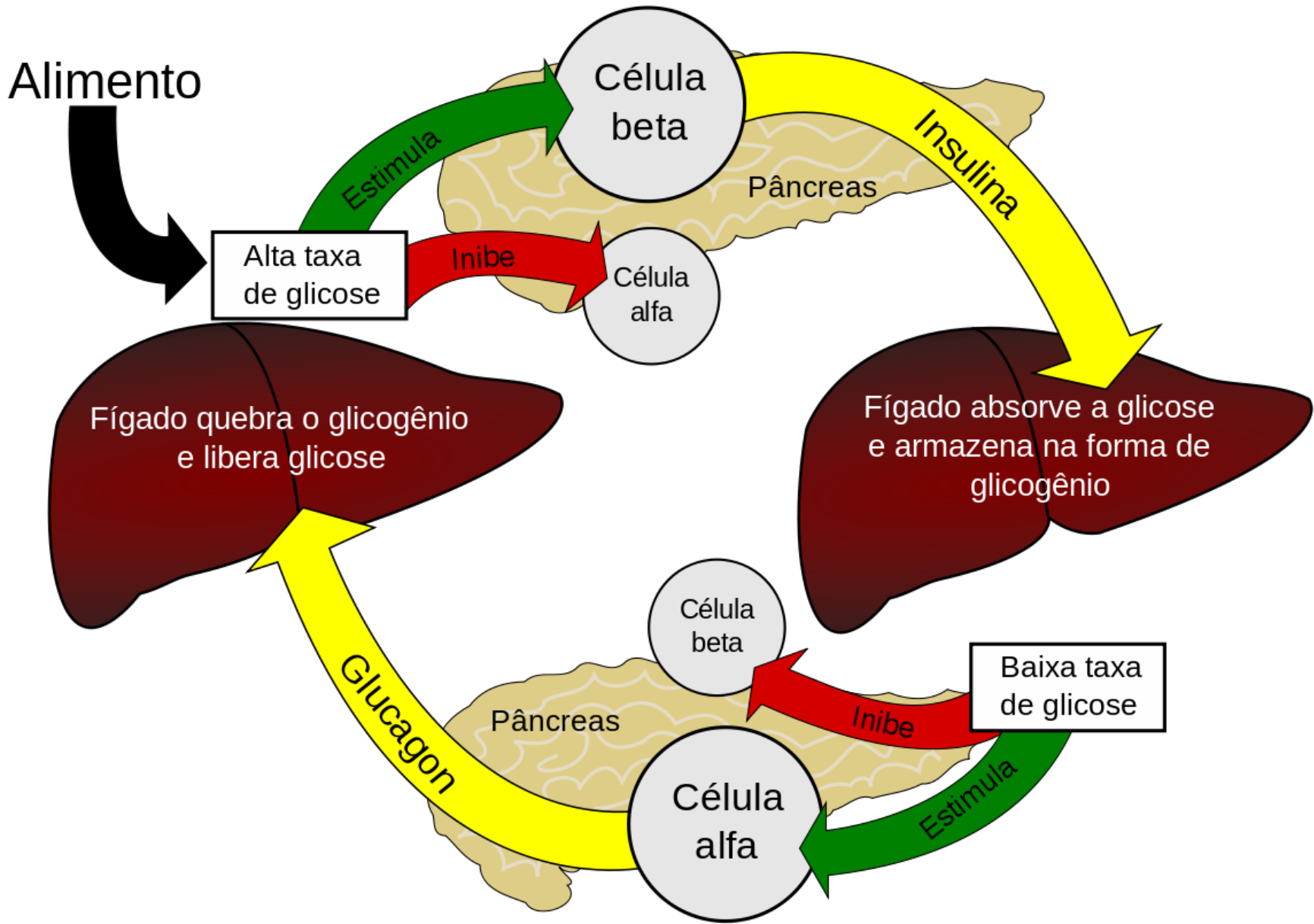
## Insulina, Glucagon e Adrenalina fígado, músculo e tecido adiposo

**Insulina**, sinaliza uma **alta** concentração de glicose sanguínea; isso resulta na captação do excesso de glicose pelas células e sua conversão em glicogênio e triacilgliceróis.

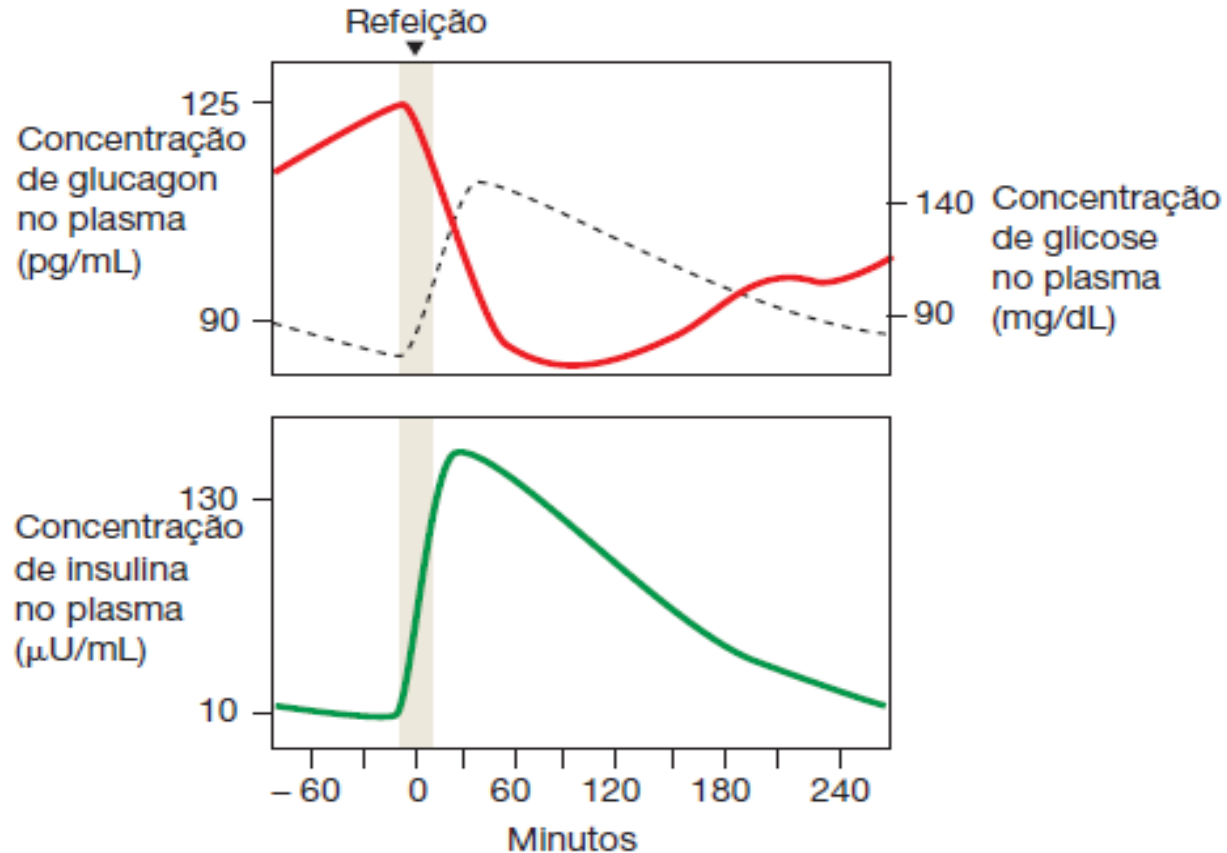
**Glucagon**, sinaliza uma **baixa** concentração de glicose sanguínea; isso resulta na produção de glicose por meio da degradação do glicogênio, da gliconeogênese e pela oxidação de gorduras para reduzir o uso de glicose.

**Adrenalina (Epinefrina)**, é liberada no sangue para preparar os músculos, pulmões e o coração para um **surto de atividade**.





# Insulina e Glucagon



Baseado em dados obtidos por Unger, *New Engl J Med* 285: 443-449, 1971.

## LEGENDA

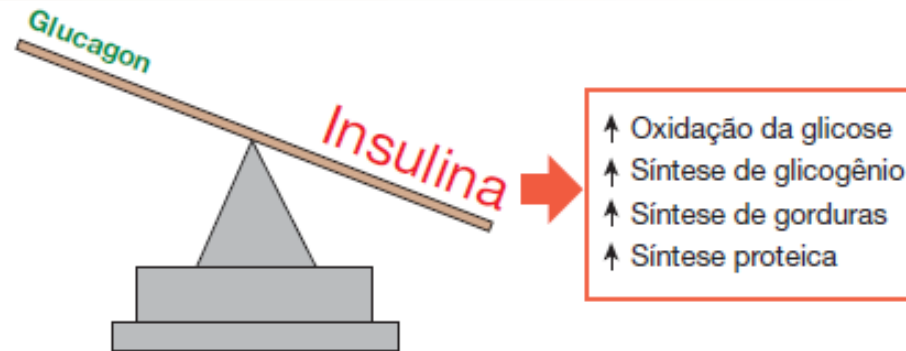
- Concentração de glicose plasmática
- Concentração de glucagon plasmático
- Concentração de insulina plasmática

# Níveis de glicose

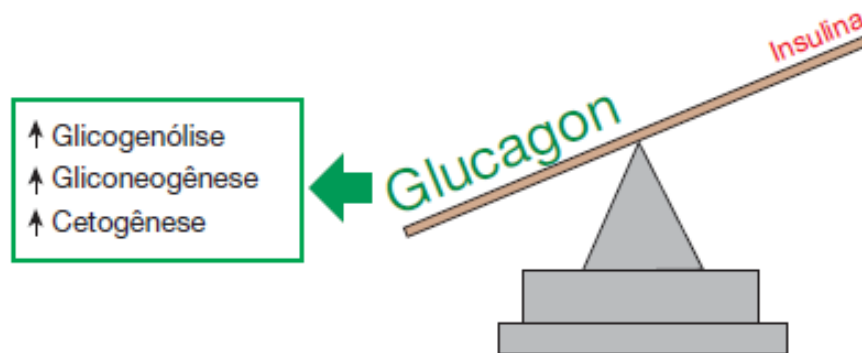
X

## Hormônios do Pâncreas Endócrino

(a) Estado alimentado: domínio da Insulina



(b) Estado de jejum: domínio do glucagon



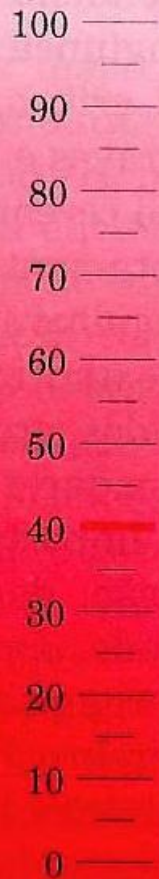
(c) Níveis de glicose, glucagon e insulina antes e após uma refeição

Glicose  
sangüínea  
(mg/100ml)

## Efeito da Glicose no homem

**Normal:** 60 – 90 mg/100 mL  $\cong$  4,5 mM

**Hipoglicemia:** < 40 mg/100 mL



Nível normal  
Sinais neurológicos sutis

Liberação do glucagon, epinefrina

Atenção e habilidade motora diminuídas  
Sudorese, fome, tontura

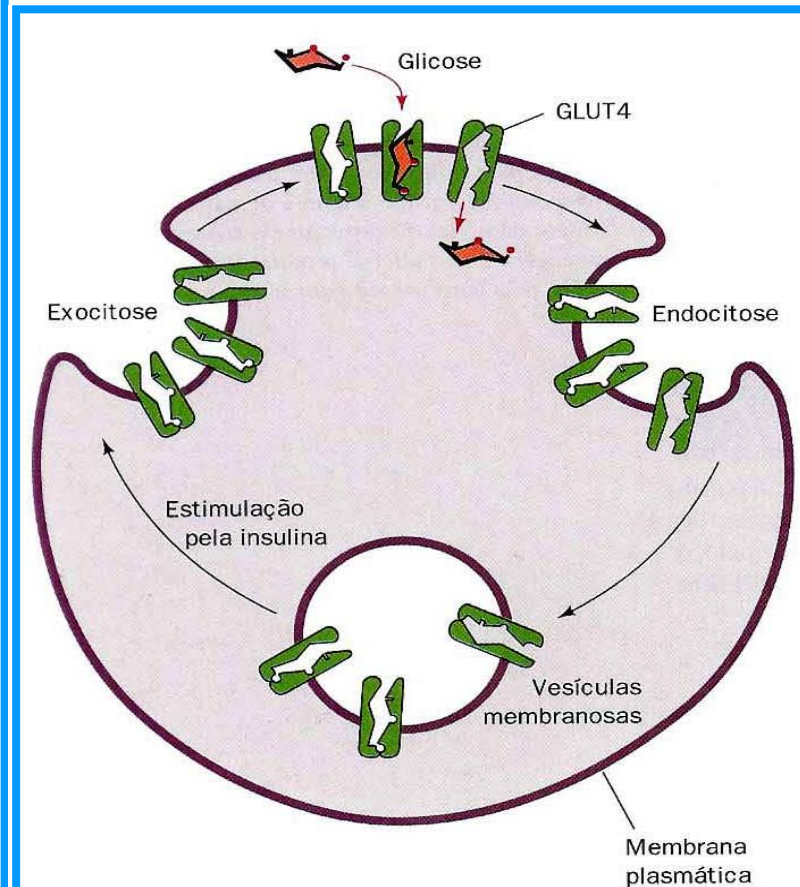
Letargia  
Coma

Convulsões

Lesão permanente  
Morte

## Transportador de glicose: GLUT1-7

**GLUT4 (músculo, tecido adiposo),  
exocitose estimulada por insulina**



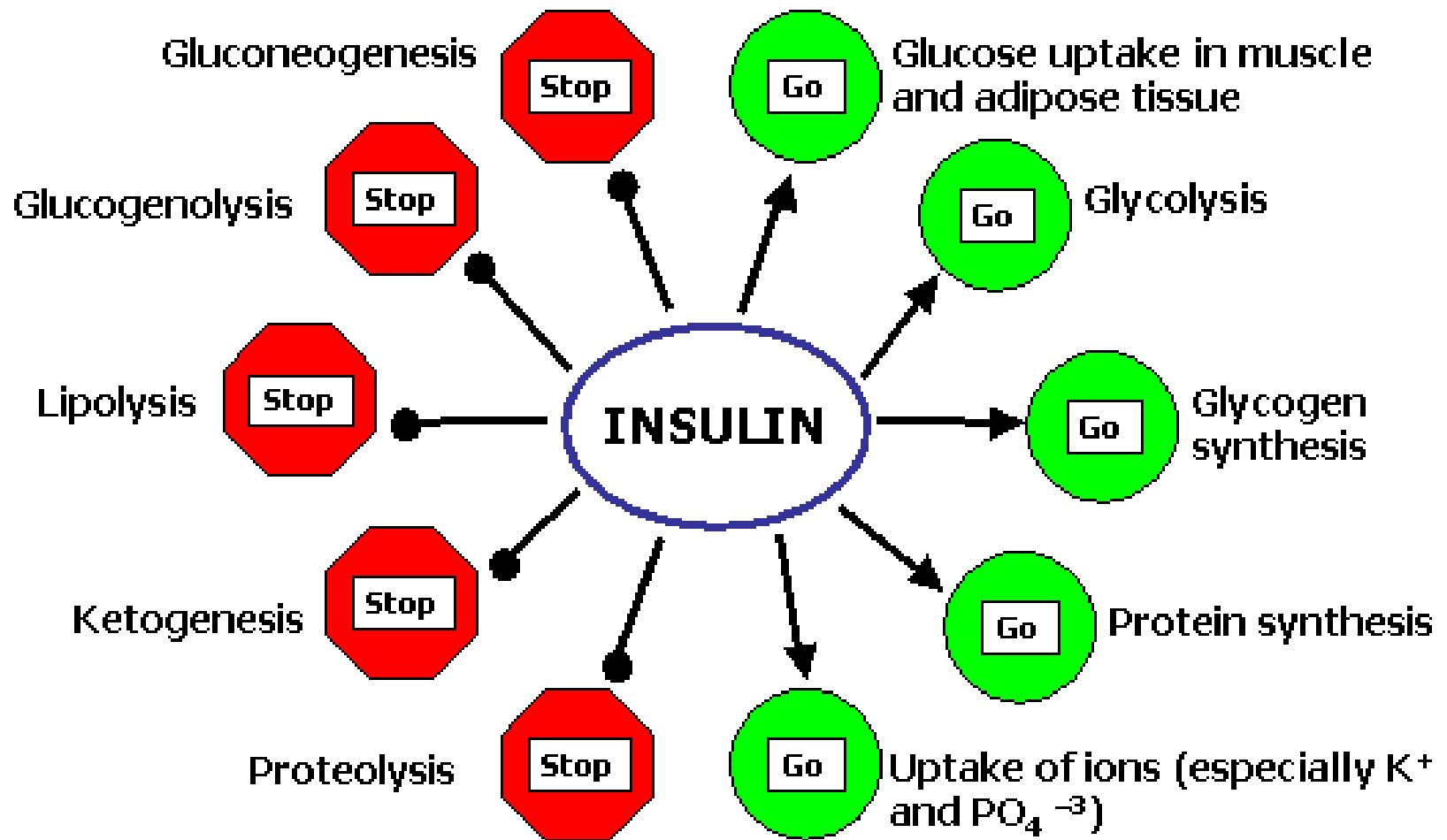
<b>TABELA 22.1</b>		<b>Insulina</b>
Célula de origem	Células beta do pâncreas	
Natureza química	Peptídeo de 51 aminoácidos	
Biossíntese	Típica de peptídeos	
Transporte na circulação	Dissolvida no plasma	
Meia-vida	5 minutos	
Fatores que afetam a liberação	(Glicose) plasmática > 100 mg/dL; ↑ aminoácidos no sangue; GLP-1 (reflexo de antecipação). A atividade parassimpática aumenta. A atividade simpática inibe	
Células ou tecidos alvos	Primariamente fígado, músculo e tecido adiposo; cérebro, rins e intestino não dependentes de insulina	
Receptor-alvo	Receptor de membrana com atividade de tirosina-quinase; vias com substratos dos receptores de insulina	
Ação em todo o corpo ou tecidual	↓ (Glicose) plasmática por ↑ transporte para dentro das células ou ↑ uso metabólico da glicose	
Ação em nível celular	↑ Síntese de glicogênio; ↑ metabolismo aeróbio da glicose; ↑ síntese de proteínas e de triacilgliceróis	
Ação em nível molecular	Inserção de transportadores GLUT no músculo e nas células adiposas; altera a atividade enzimática. Vias complexas de sinalização traducional	
Regulação por retroalimentação	↓ (Glicose) plasmática interrompe a liberação de insulina	
Outras informações	O hormônio do crescimento e o cortisol são antagonistas	

<b>TABELA 22.3</b>		<b>Glucagon</b>
Célula de origem	Células alfa do pâncreas	
Natureza química	Peptídeo de 29 aminoácidos	
Biossíntese	Típica de peptídeos	
Transporte na circulação	Dissolvido no plasma	
Meia-vida	4-6 minutos	
Fatores que afetam a liberação	Secreção estimulada pela (glicose) plasmática < 65-70 mg/dL; ↑ aminoácidos no sangue	
Células-alvo ou tecidos-alvos	Principalmente no fígado	
Receptor-alvo/segundo mensageiro	Receptores acoplados às proteínas G ligados ao AMPc	
Ação em todo o corpo ou tecidual	↑ (Glicose) plasmática pela glicogenólise e gliconeogênese; o ↑ da lipólise leva à cetogênese no fígado	
Ação em nível molecular	Altera enzimas existentes e estimula a síntese de novas enzimas	
Regulação por retroalimentação	↑ (Glicose) plasmática inibe a secreção do glucagon	
Outras informações	Membro da família da secretina (junto com VIP, GIP e GLP-1)	

## Efeitos da insulina sobre a glicose sanguínea: captação de glicose pelas células e armazenamento como triacilgliceróis e glicogênio

Efeito Metabólico	Enzima-Alvo
↑ Captação de glicose (músculo, tecido adiposo)	↑ Transportador de glicose (GLUT4)
↑ Captação de glicose (fígado)	↑ Glicoquinase (expressão aumentada)
↑ Síntese de glicogênio (fígado, músculo)	↑ Glicogênio-sintase
↓ Degradação de glicogênio (fígado, músculo)	↓ Glicogênio-fosforilase
↑ Glicólise, produção de acetil-CoA (fígado, músculo)	↑ PFK-1 (por ↑ PFK-2) ↑ Complexo da piruvato-desidrogenase
↑ Síntese de ácidos graxos (fígado)	↑ Acetil-CoA-carboxilase
↑ Síntese de triacilglicerol (tecido adiposo)	↑ Lipase lipoproteica

# Insulina



Modified from Clinical Biochemistry, A. Gaw et al, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995.

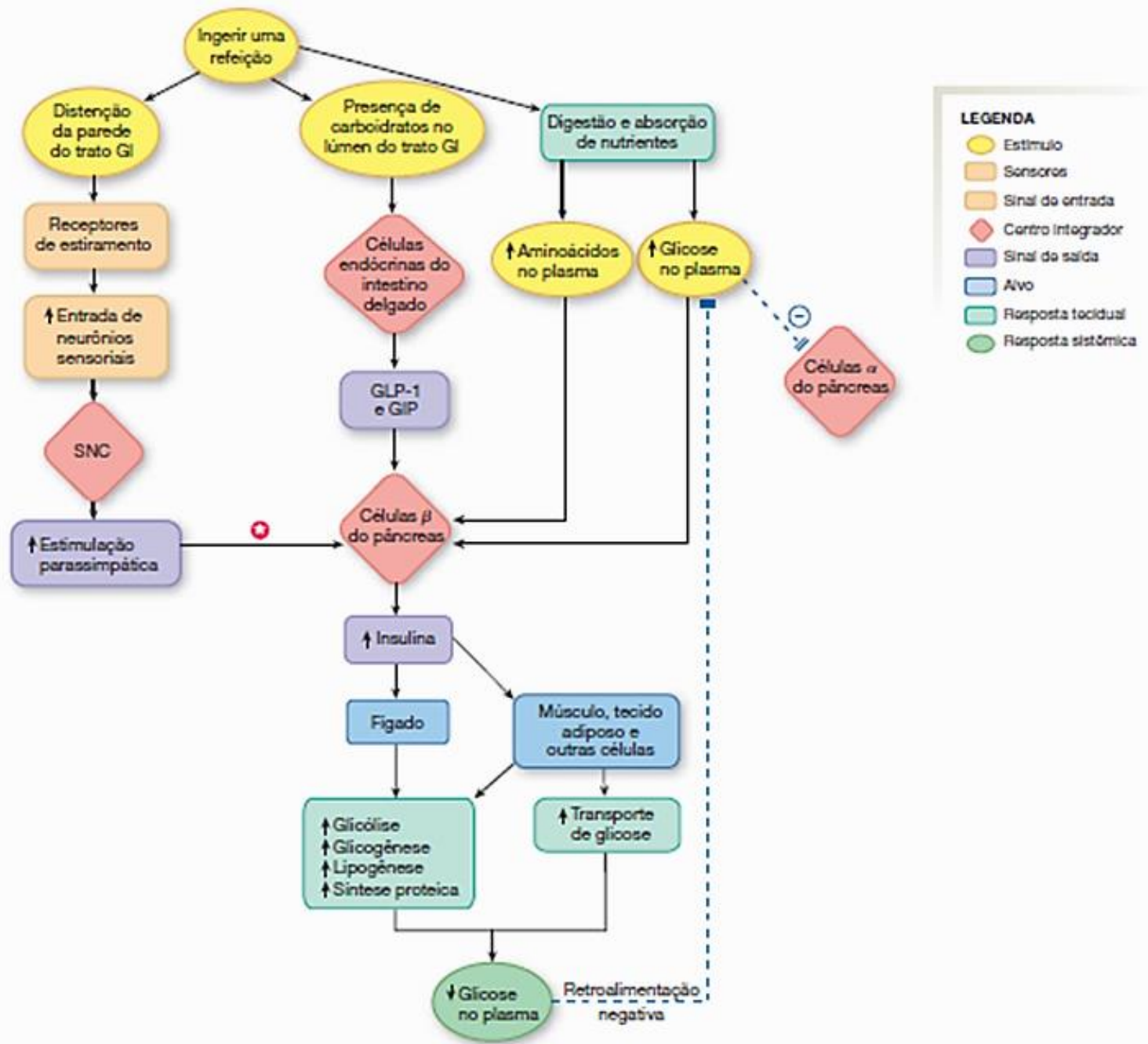


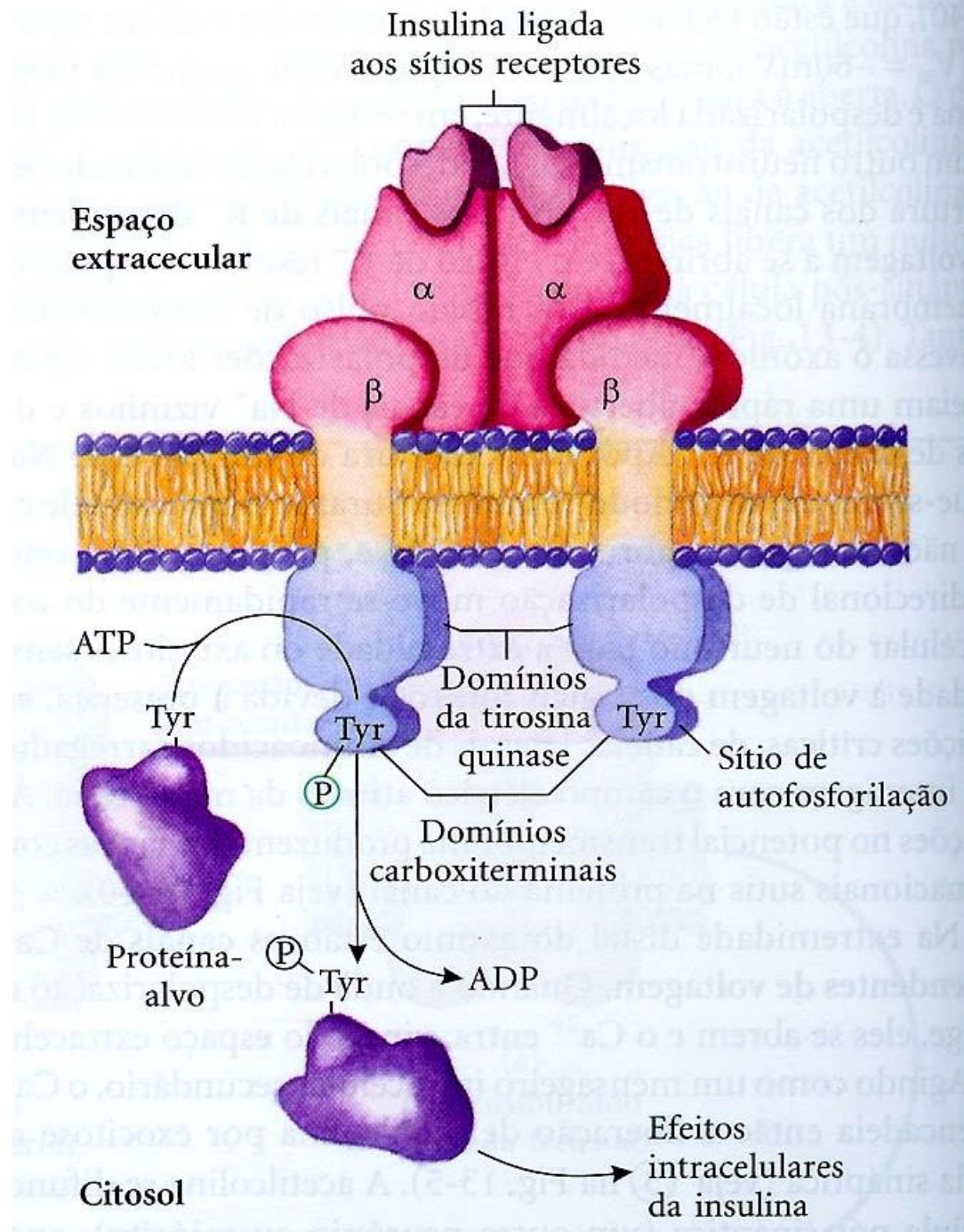
FIGURA 22.15 Insulina no estado alimentado.



## Receptor enzimático:

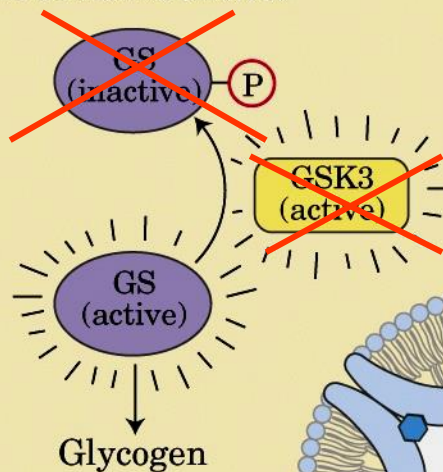
A ligação do ligante ao domínio extracelular estimula a atividade enzimática no domínio intracelular.

**O Receptor de Insulina é uma tirosina quinase que se auto-fosforila e em seguida cataliza a fosforilação de outras proteínas alvo.**

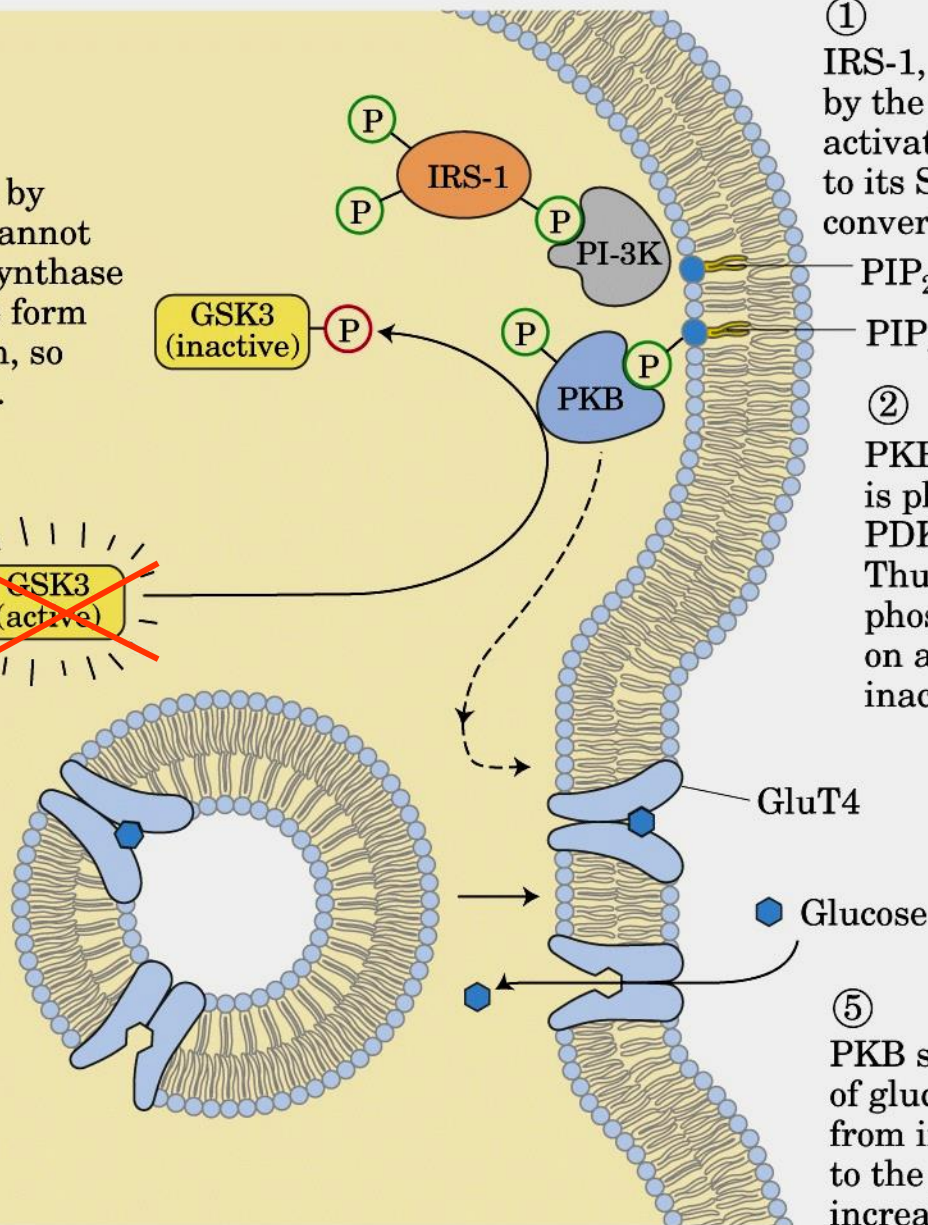


# Ativação da glicogênio sintase por insulina

③ GSK3, inactivated by phosphorylation, cannot convert glycogen synthase (GS) to its inactive form by phosphorylation, so GS remains active.



④ Synthesis of glycogen from glucose is accelerated.



① IRS-1, phosphorylated by the insulin receptor, activates PI-3K by binding to its SH2 domain. PI-3K converts  $PIP_2$  to  $PIP_3$ .

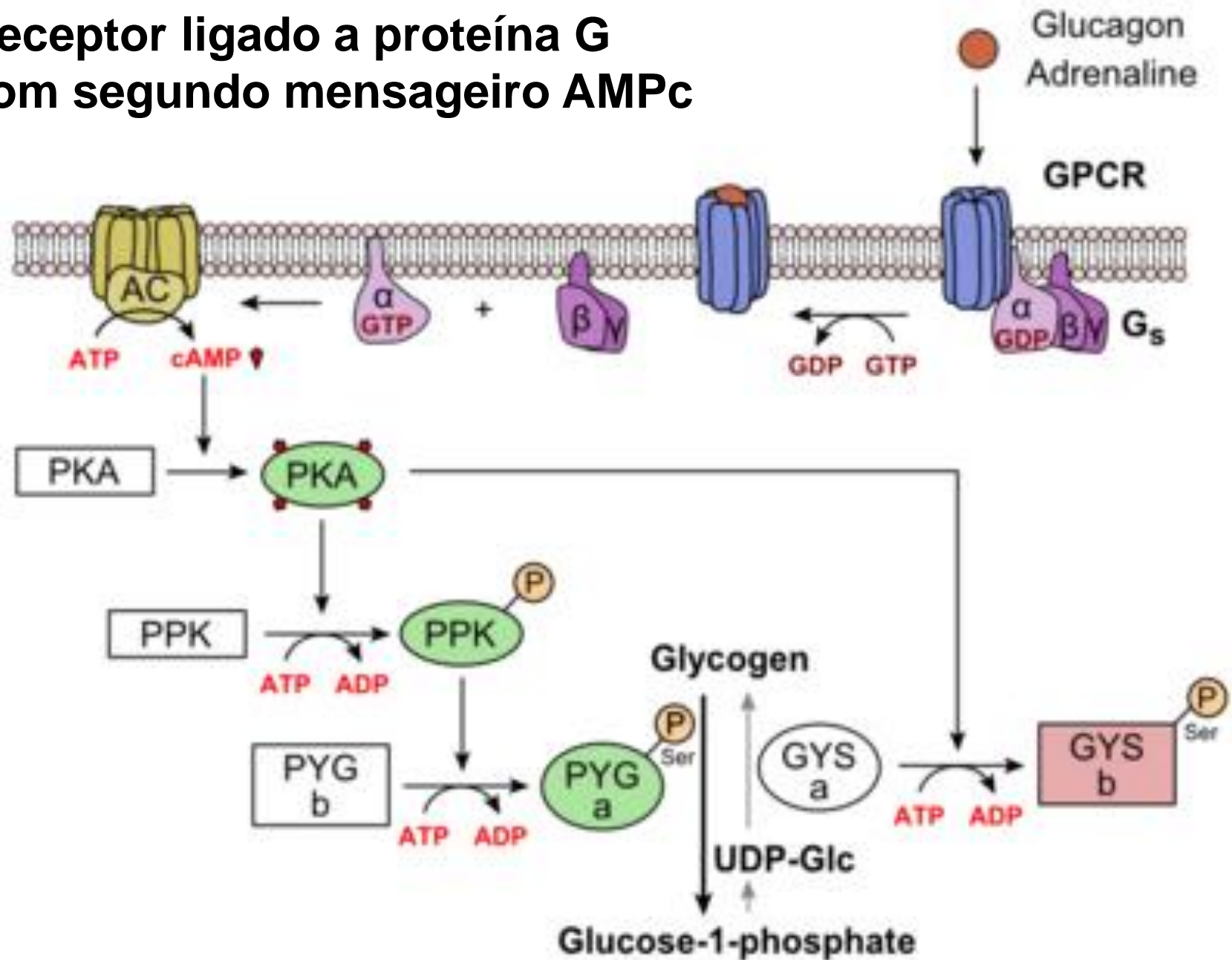
② PKB bound to  $PIP_3$  is phosphorylated by PDK1 (not shown). Thus activated, PKB phosphorylates GSK3 on a Ser residue, inactivating it.

⑤ PKB stimulates movement of glucose transporter GluT4 from internal membrane vesicles to the plasma membrane, increasing the uptake of glucose.

# Glucagon: predominante no estado de Jejum

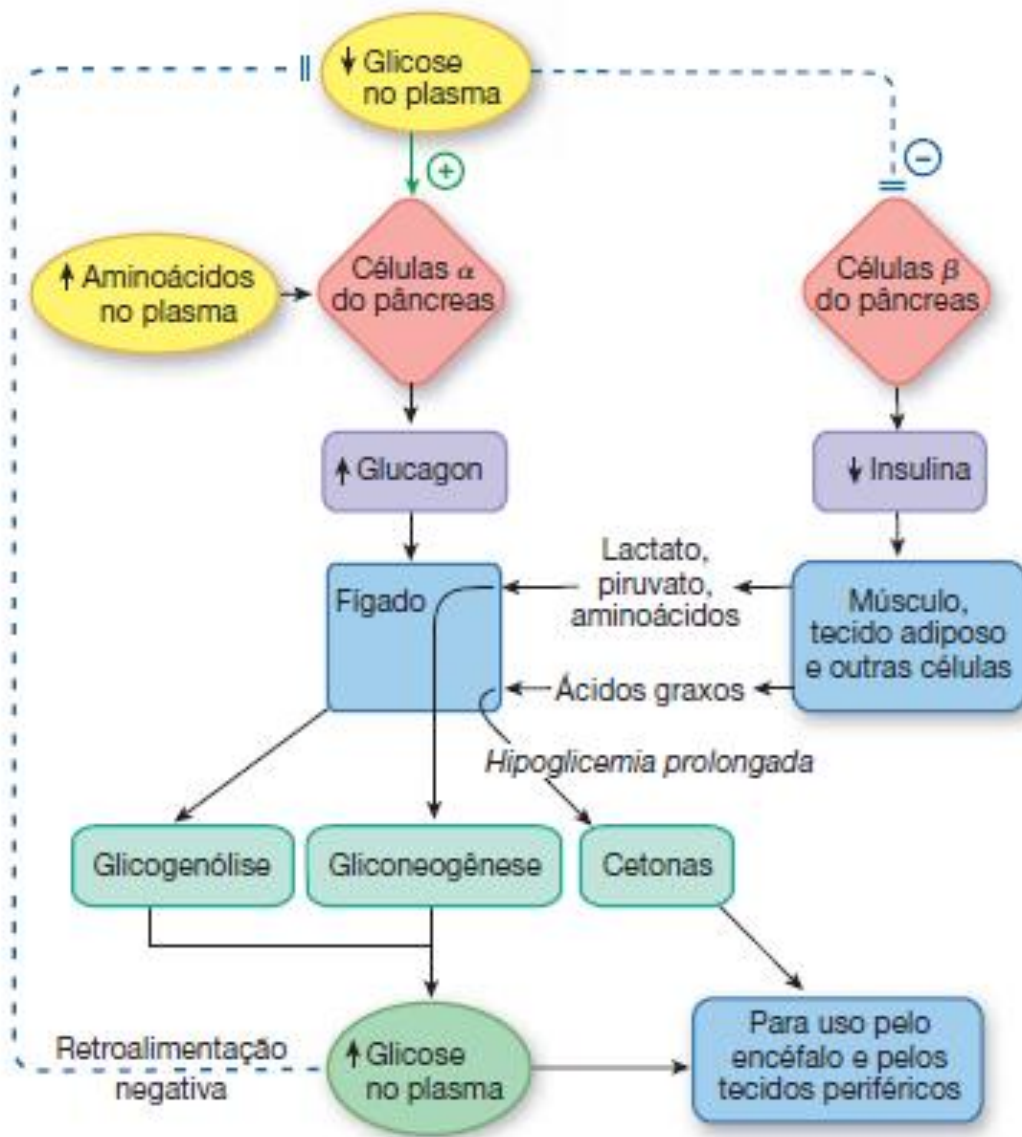
- ❖ Secretado pelas células alfa pancreáticas
- ❖ Função do glucagon: prevenir a hipoglicemia
- ❖ Tecido alvo do glucagon: **fígado**
- ❖ O glucagon estimula a glicogenólise e a gliconeogênese
- ❖ A liberação de glucagon também é estimulada por aminoácidos plasmáticos (via que inibe a hipoglicemia, após uma refeição só com proteína)

# Receptor ligado a proteína G com segundo mensageiro AMPc



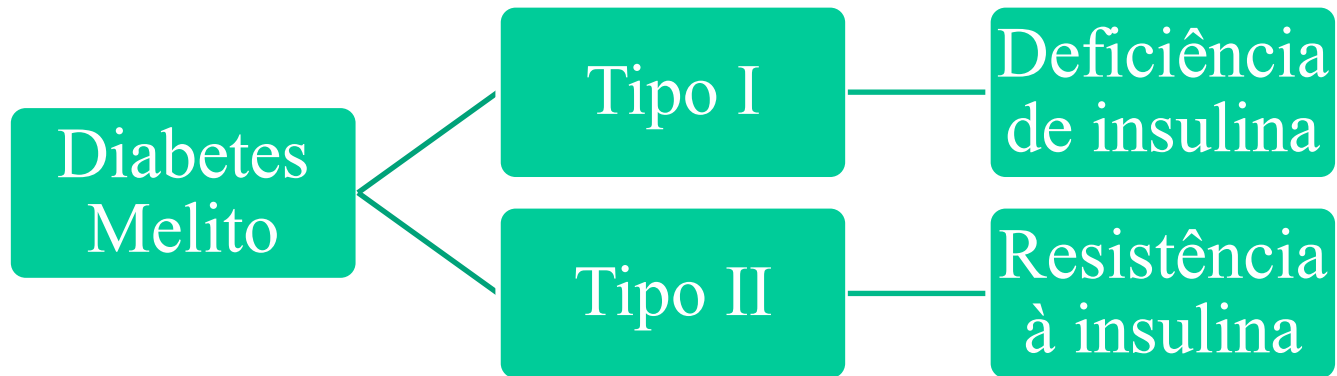
## Efeitos do glucagon sobre a glicose sanguínea: produção e liberação de glicose pelo fígado

Efeito Metabólico	Efeito sobre o metabolismo da glicose	Enzima-Alvo
↑ Degradação de glicogênio (fígado)	Glicogênio → Glicose	↑ Glicogênio-fosforilase
↓ Síntese de glicogênio (fígado)	Menos glicose armazenada como glicogênio	↓ Glicogênio-sintase
↓ Glicólise (fígado)	Menos glicose usada como combustível no fígado	↓ PFK-1
↑ Gliconeogênese (fígado)	Aminoácidos Glicerol Oxaloacetato } → Glicose	↑ FBPase-2 ↓ Piruvato-quinase
↑ Mobilização de ácidos graxos (tecido adiposo)	Menos glicose usada como combustível no fígado e músculo	↑ Lipase sensível a hormônio ↑ PKA (perilipina-P)
↑ Cetogênese	Fornece alternativa a glicose como fonte de energia para o encéfalo	↓ Acetil-CoA-carboxilase



**FIGURA 22.18** Resposta endócrina à hipoglicemia. O glucagon ajuda a manter níveis adequados de glicose no plasma, promovendo glicogenólise e gliconeogênese.

# Diabetes



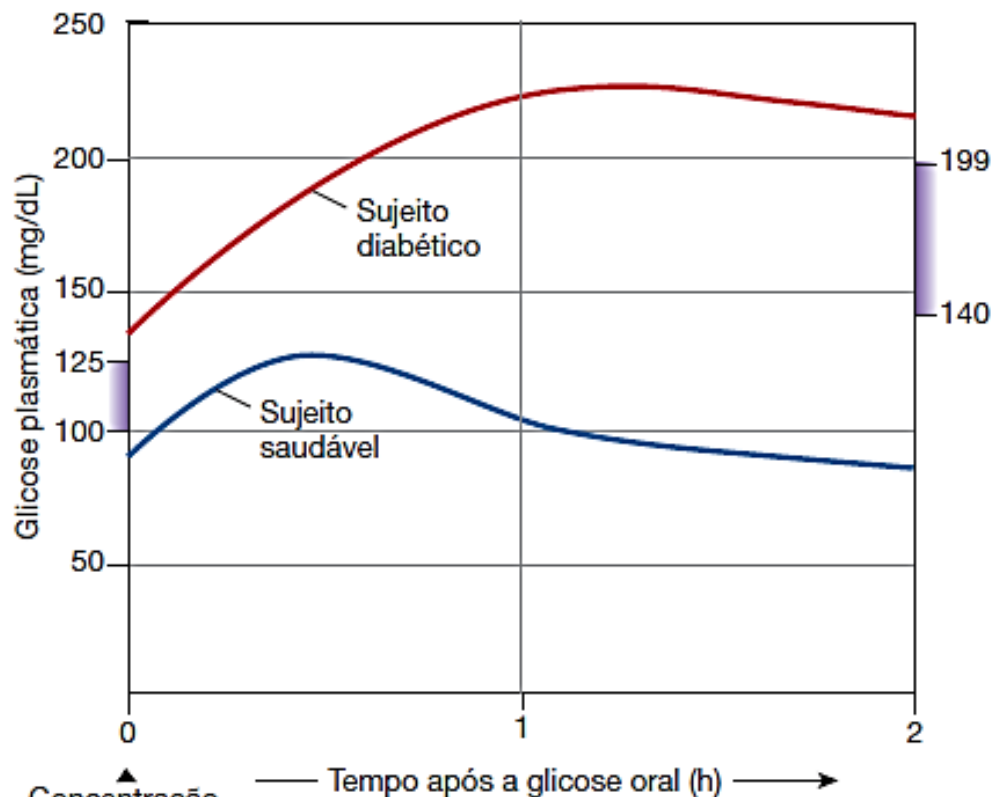
1) Jejum de pelo menos 8h (100 a 125 mg/dL)

2) Teste de Tolerância Oral à Glicose TOTG 2h

Primeiro, determina-se a concentração de glicose no estado de jejum (tempo 0). Então, é fornecida uma solução contendo 75 g de glicose dissolvidas em água, e a glicose plasmática é mensurada a cada 30 minutos pelo período total de 2 horas.

### (a) Valores normais e anormais do teste de tolerância à glicose

No tempo 0, os sujeitos submetidos ao teste ingerem um líquido contendo 75 g de glicose anidra (dextrose) dissolvidas em água.



Concentração da glicose plasmática em jejum

Tempo após a glicose oral (h)

#### LEGENDA

Gama de variação do diagnóstico de pré-diabetes

### (b) Critérios de diagnóstico de diabetes

Condição	Glicemia em jejum	Após 2 horas do teste de tolerância oral à glicose
Normal	< 100 mg/dL (< 5,6 mM)	< 140 mg/dL (< 7,8 mM)
Pré-diabetes	100–125 mg/dL (5,6–6,9 mM)	140–199 mg/dL (7,8–11 mM)
Diabetes	> 125 mg/dL (> 6,9 mM)	> 199 mg/dL (> 11 mM)

FIGURA 22.19 Diagnóstico do diabetes.



# Diabetes mellitus

## •Tipo 1 – Insulino-dependente

**Diabetes juvenil (usualmente ocorre em jovens, mas não exclusivamente)**

**Ausência de produção de insulina pelo pâncreas (células Beta ausentes ou defeituosas)**

**Músculo e tecido adiposo não captam glicose (GLUT4 permanece no interior das células)**

**-Hiperglicemia**

**-Gliconeogênese hepática contínua (fígado contribui para hiperglicemia)**

**-Gliconeogênese alimentada pela degradação de proteínas**

**-Alta taxa de lipólise no tecido adiposo**

**-Altos níveis de ácidos graxos no sangue**

**-Produção de acetoacetato, beta-hidroxibutirato e acetona pelo fígado**

**-Hipertriacilglicerolemia = alta síntese de VLDL no fígado e falta de lipoproteína lipase**

**-Glicosuria e poliúria;**

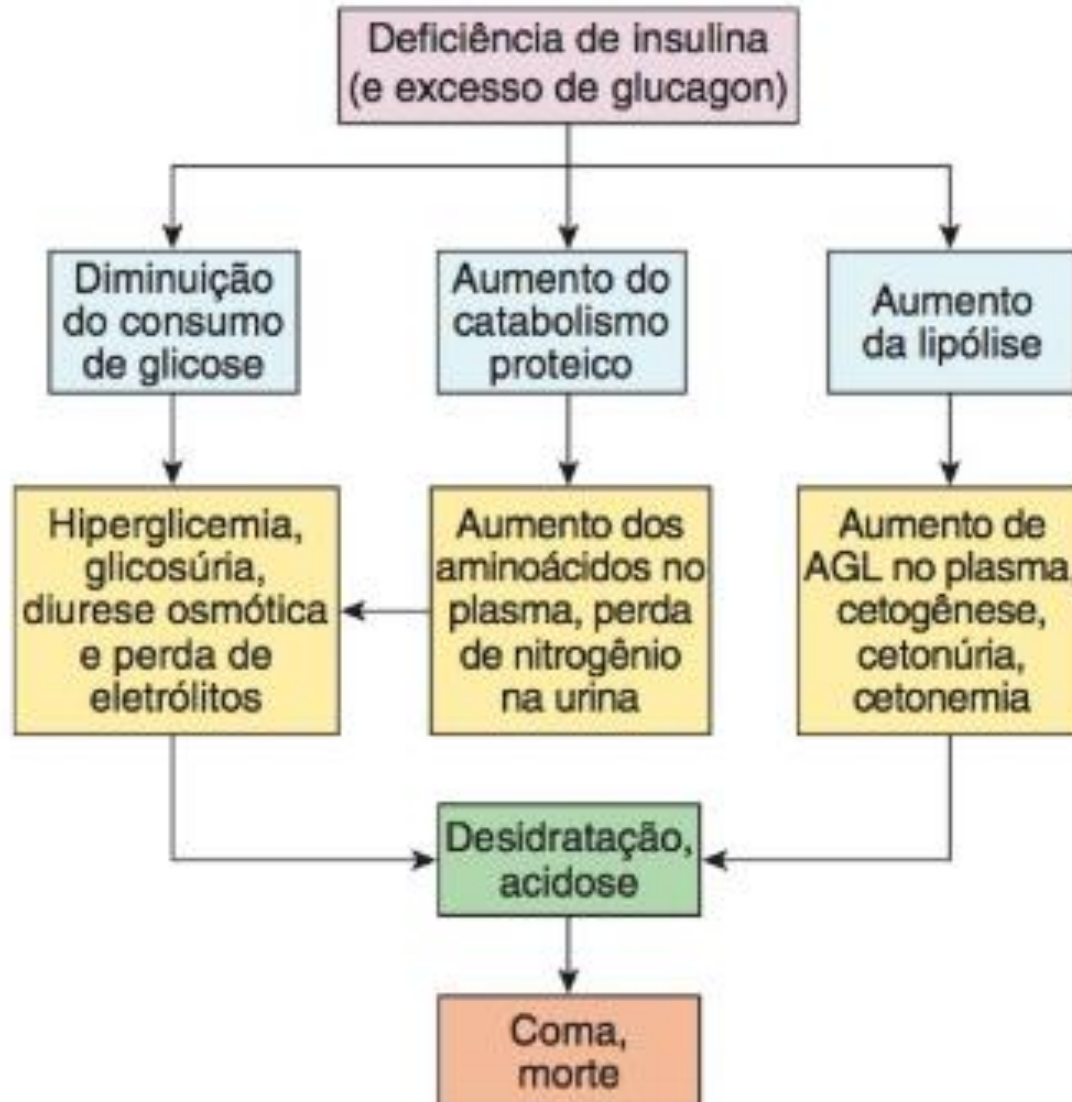
**-polidipsia**

**-Acidose, cetoacidose**

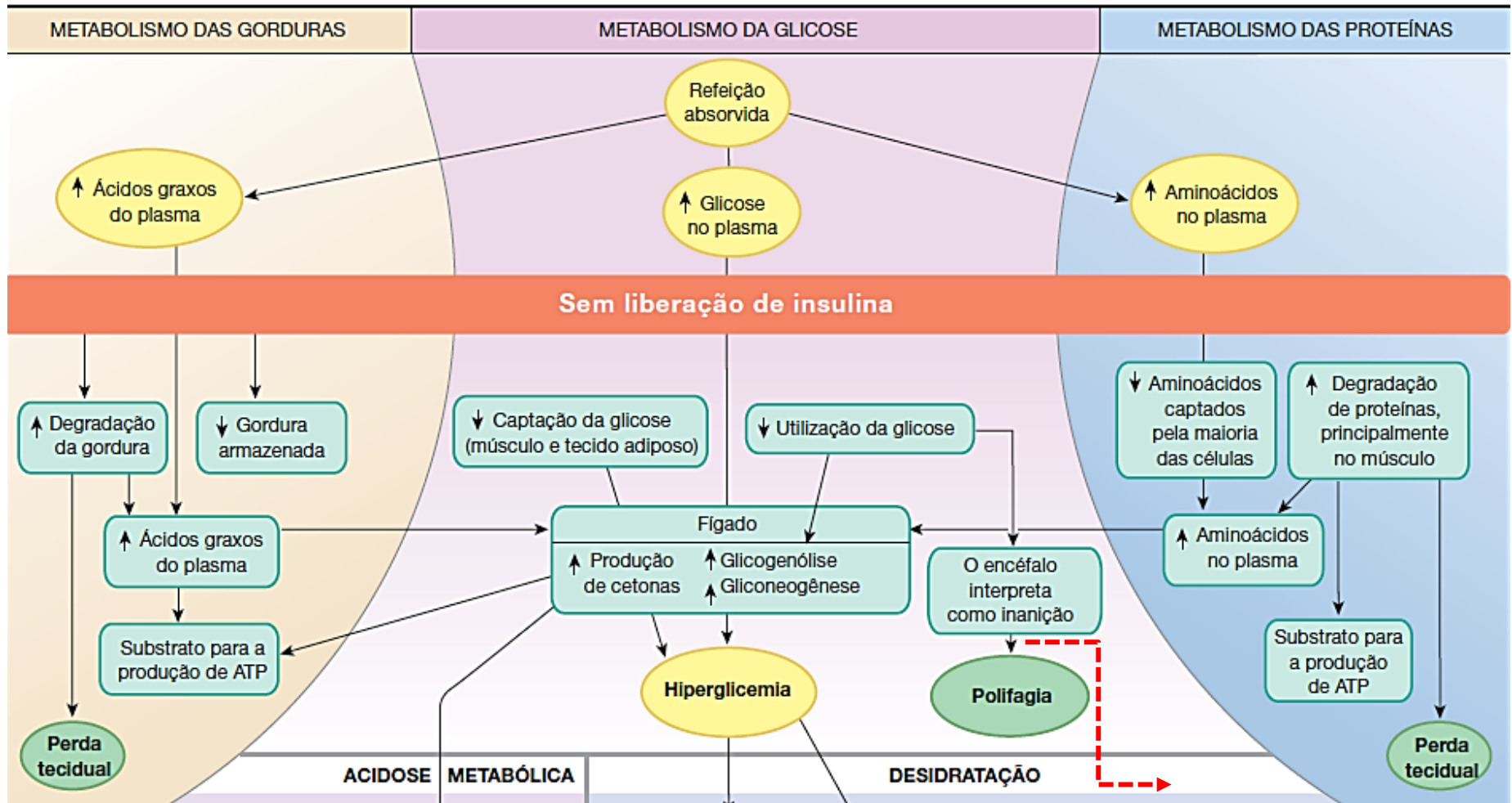
**Injeção de insulina algumas vezes ao dia**

# Diabetes tipo I – Insulino dependente

Autoimune: anticorpos destroem as células beta produtoras de insulina



# Diabéticos do tipo I: Fisiopatologia



Fome excessiva

# Hiperglicemia

ACIDOSE METABÓLICA

DESIDRATAÇÃO

Cetoacidose

Excede o limiar renal para a glicose

Glicosúria

↑ Osmolalidade

Diurese osmótica e poliúria

↑ Ventilação

Ácido metabólico

Acidificação da urina e hipercalcemia

Desidratação

↑ Sede

Polidipsia

↑ Secreção de ADH

Produção de ácido láctico

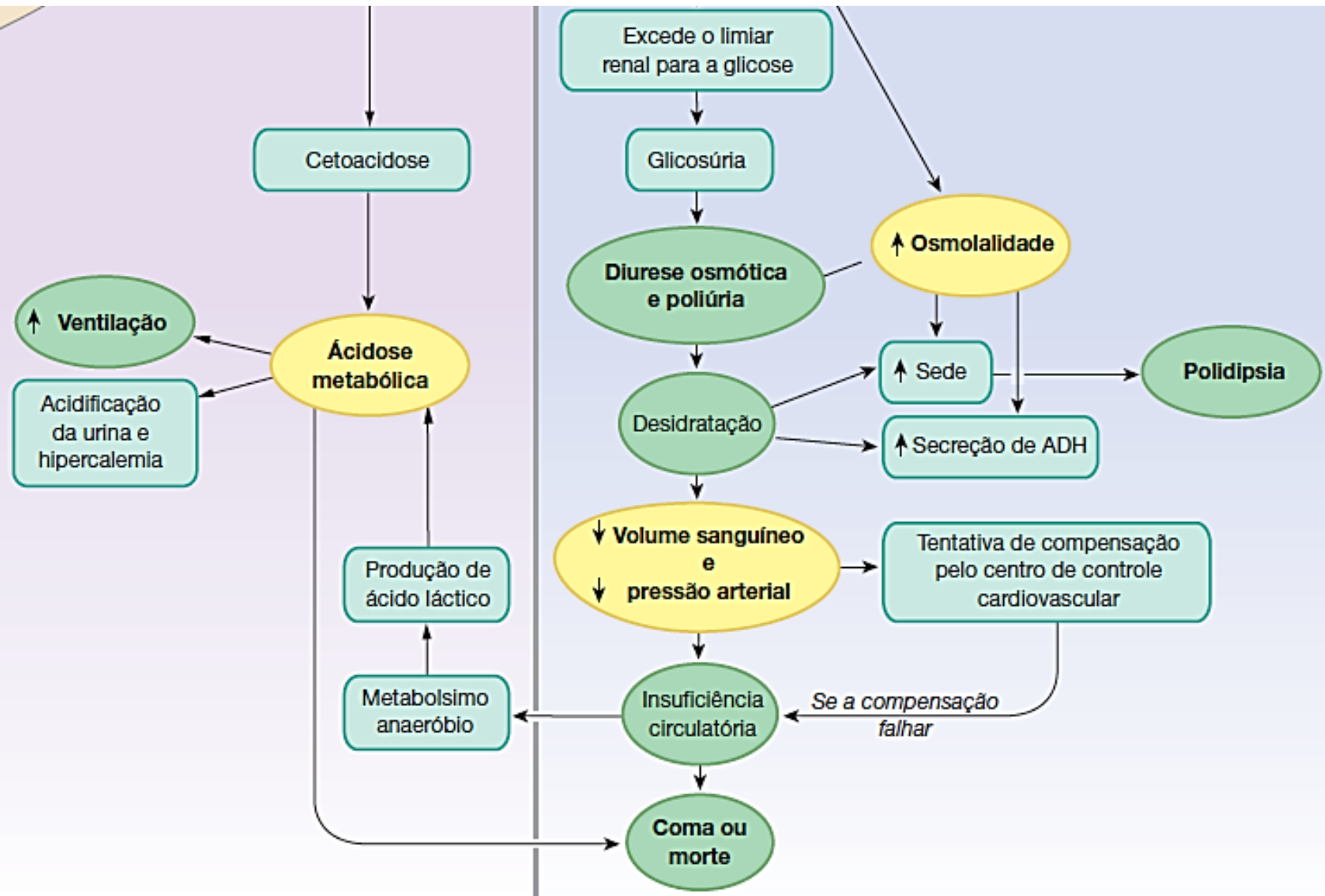
↓ Volume sanguíneo e pressão arterial

Tentativa de compensação pelo centro de controle cardiovascular

Metabolismo anaeróbio

Insuficiência circulatória

Se a compensação falhar



# Diabetes mellitus: Resistência a insulina

## •Diabetes Tipo 2 – Não-insulina-dependente

Transportador GLUT4 ausente da membrana plasmática (resistência) (tecido adiposo expressa TNF-alfa e resistina, que prejudicam o receptor)

Representa 80 a 90 % dos casos diagnosticados de diabetes

Ocorre na meia idade e nos idosos obesos

Muitos diabéticos com o passar do tempo, passam a ter deficiência na secreção e passam a ser dependentes de insulina

Pacientes diabéticos tipo 2 apresentam uma variedade de problemas e alterações fisiológicas, na sua maioria induzidos pela glicemia anormal e elevada quantidade de gordura.

As complicações do diabetes tipo 2 incluem aterosclerose, alterações neurológicas, insuficiência renal e cegueira causada por retinopatia diabética.

Cerca de 70% dos diabéticos tipo 2 morrem por doenças cardiovasculares

-Hiperglicemia

-Hiperinsulinemia moderada (normal a elevada)

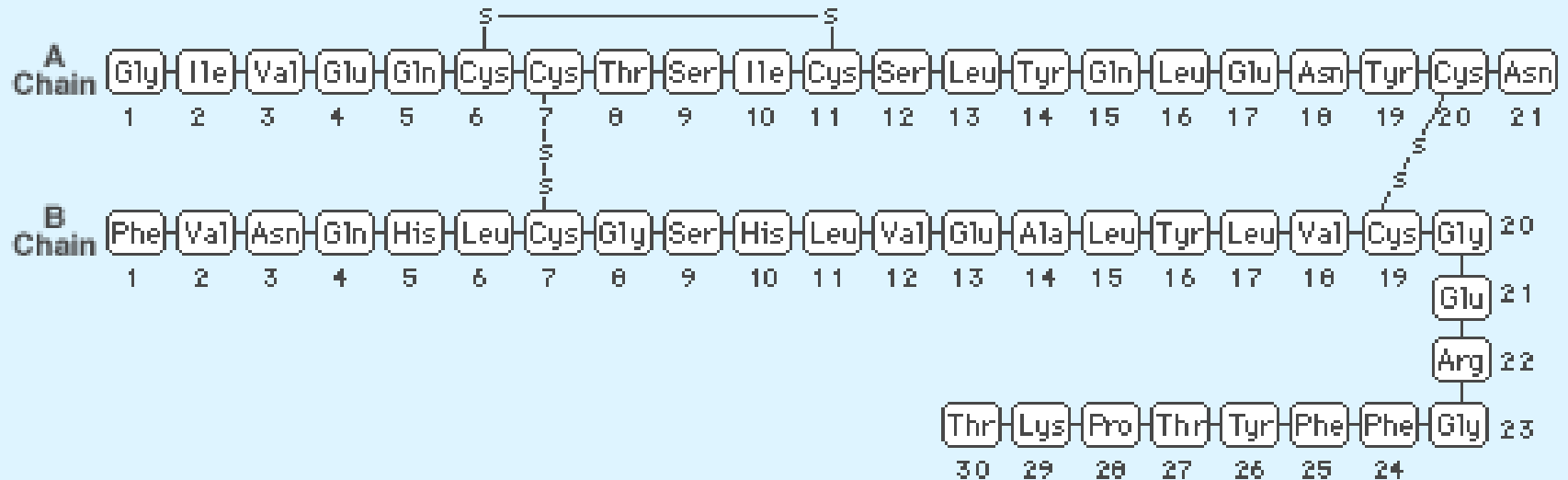
-Nível aumentado de VLDL (aumento da síntese de TG hepático)

-Hipertrigliceridemia

-Cetose e cetoacidose não estão presentes (alguma insulina é suficiente para reduzir a lipólise nos adipócitos)

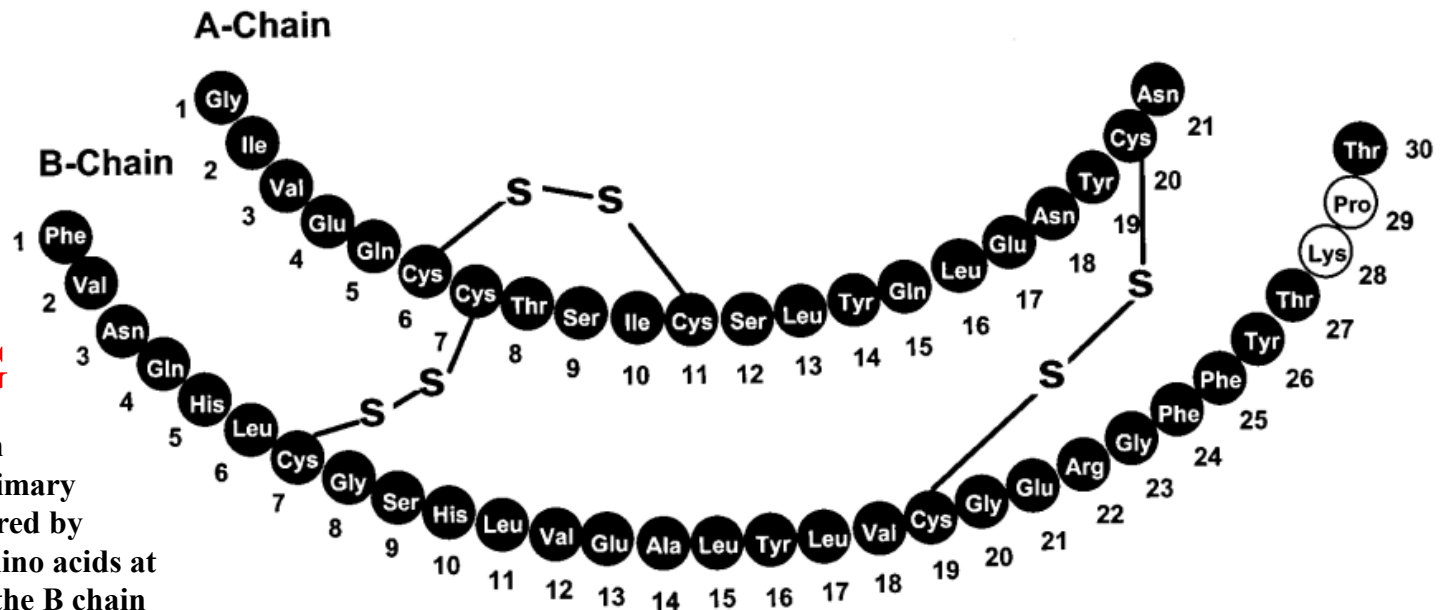
Dieta

# Amino Acid Sequence of Human Insulin



## HUMALOG

Is a fully potent insulin analog in which the primary sequence has been altered by the inversion of the amino acids at positions 28 and 29 of the B chain



**Option 1**  
Biosynthetic A chain + B chain



**Option 2**  
Biosynthetic human proinsulin





Table 1:

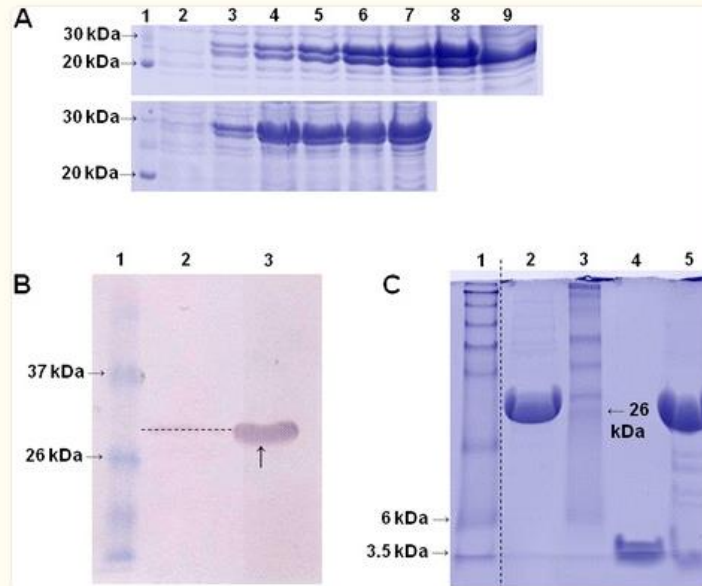
## Recombinant Human Insulins and Insulin Analogues Approved for Medical Use in the US and/or EU

Product	Generic Name	Method	Company	Approved
<b>Human Insulin</b>				
Humulin	Human insulin	<i>E. coli</i>	Eli Lilly	1982 (US)
Insuman	Human insulin	<i>E. coli</i>	Sanofi	1997 (EU)
Novolin	Human insulin	<i>S. cerevisiae</i>	Novo Nordisk	1991 (US)
<b>Novo human insulin formulations</b>		<i>S. cerevisiae</i>	Novo Nordisk	2002 (EU)
Actrapid/Velosulin/Monotard/Insulatard /Protaphane/Actraphane/Mixtard combinations of both		The formulations contain short-acting, intermediate acting (neutral protamine Hagedorn) and pre-mixed		
<b>Fast-acting Insulin Analogues</b>				
Humalog	(insulin Lispro)	Produced in <i>E. coli</i>	Eli Lilly	1996 (US and EU)
Liprolog	(insulin Lispro)	Produced in <i>E. coli</i>	Eli Lilly	1997 (EU)
Apidra	(insulin Glulisine)	Produced in <i>E. coli</i>	Sanofi	2004 (US)
NovoRapid	(insulin Aspart)	Produced in <i>S. cerevisiae</i>	Novo Nordisk	1999 (EU)
Novolog	(insulin Aspart)	Produced in <i>S. cerevisiae</i>	Novo Nordisk	2001 (US)
<b>Long-acting Insulin Analogues</b>				
Lantus	(insulin Glargine)	Produced in <i>E. coli</i>	Sanofi	2000 (US and EU)
Levemir	(insulin Detemir)	Produced in <i>S. cerevisiae</i>	Novo Nordisk	2004 (EU)

## Recombinant glucagon: a differential biological activity

[Angelina M M Basso](#), [Patrícia B Pelegrini](#), [Fernanda Mulinari](#), [Michelle C Costa](#), [Antonio B Viana](#), [Luciano P Silva](#), and [Maria Fatima Grossi-de-Sa<sup>✉</sup>](#)

The glucagon peptide was included in this group of high-cost biopharmaceuticals in 2008. Although its main application is the treatment of hypoglycaemia in diabetic patients, it can also be used with patients in an alcoholic coma, for those patients with biliary tract pain, and as a bronchodilator.



**Figure 1**

**Recombinant glucagon peptide expression profiling and analysis.** (A) Glucagon expression after different incubation times. Upper lane: protein expression using 1 L of culture media; Lower lane: protein expression in the bioreactor (5 L). Lane 1: BenchMark Protein Ladder (Invitrogen); Lanes 2 to 9 indicate expression protein patterns after 0 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h and overnight incubation, respectively. (B) Western blotting of glucagon using anti-glucagon antibodies. Lane 1: Pre-Stained Protein Ladder (Invitrogen); Lane 2: purified GST protein (3  $\mu$ g); Lane 3 purified non-digested glucagon fused with the GST protein (3  $\mu$ g) arrows indicate recombinant glucagon fused with GST protein. (C) Glucagon digestion to separate the peptide from the GST tag in Tris-Tricine gel. Lane 1: Seebule Plus2 Pre Stained Standard (Invitrogen); Lane 2: purified non-digested glucagon fused with the GST protein (5  $\mu$ g); Lane 3: Pre-Stained Protein Ladder (Invitrogen); Lane 4: commercial glucagon (Glucagen, NovoNordisk, 5  $\mu$ g); Lane 5: digested glucagon (40  $\mu$ g total digestion).



**Obrigado**

fscha@usp.br