

BIF 0214

Fisiologia Animal

***Mecanismos e Adaptação do Controle Interno
e Reprodução***

Fisiologia Celular

Controle Neuroendócrino da Homeostase

Eixo hipotálamo-hipófise-tireóide

2019

Função do Sistema Endócrino

Homeostase

- Manutenção das condições corpóreas em estado de equilíbrio.

Walter Cannon (1929)

Ex.: Temperatura: $\sim 37\text{ }^{\circ}\text{C}$; pH sanguíneo: 7,4; Pressão arterial: $\sim 120/80\text{ mmHg}$

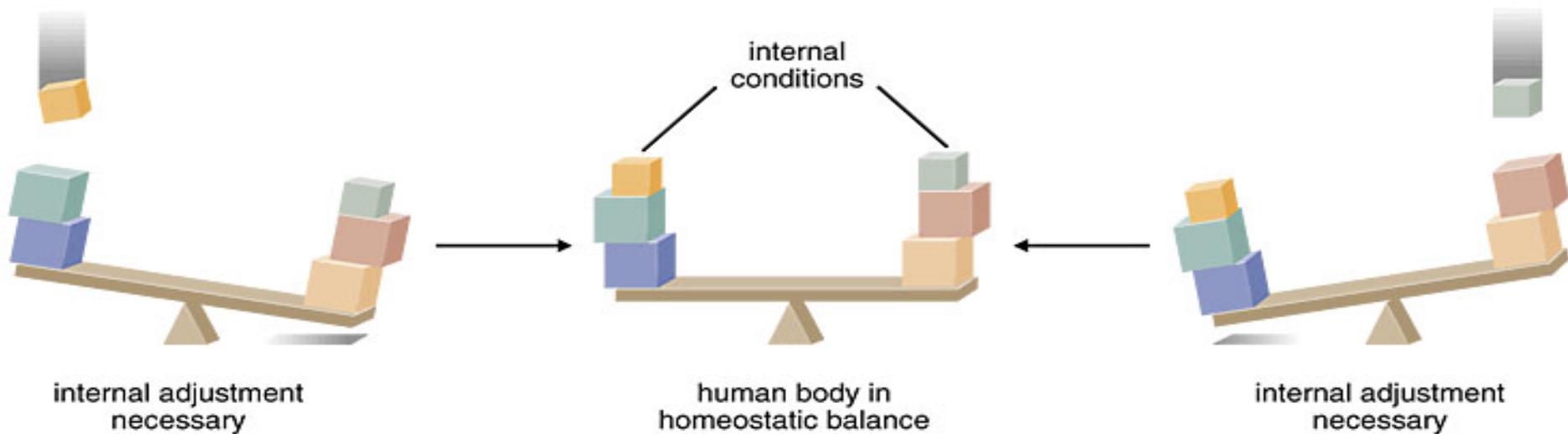
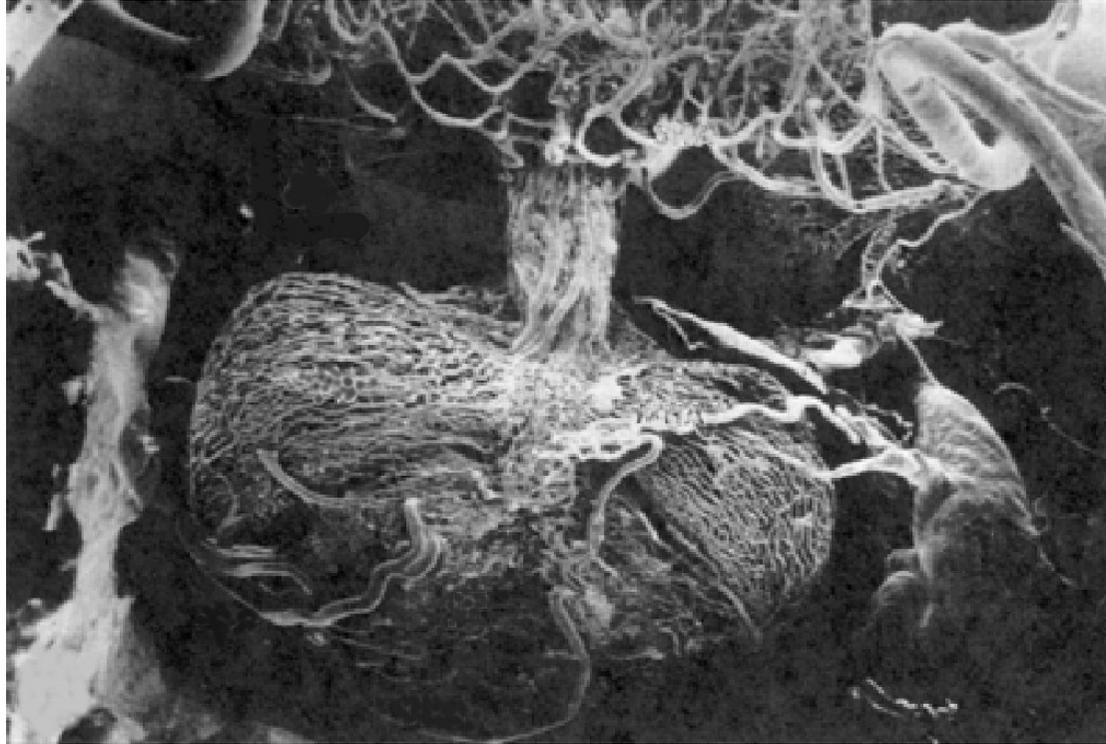


Figure 1.14 Homeostasis. The human body is maintained in a state in which the internal conditions remain within normal limits. When this balance is disturbed, the body adjusts its internal conditions, restoring balance.

Relações anatomo-funcionais entre o hipotálamo e a hipófise anterior

Galeno (sec XI DC); Lewi e Greving (1920); Popa e Fileding (1930); Green e Harris (1946)



J. D. Green and G. W. Harris. The Neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis.

Journal of Endocrinology 5: 136 (1946).

“There is little doubt that the secretory activity of the adenohypophysis is to some extent under the control of the nervous system [see Marshall, 1936, 1942; Brooks, 1939]. Two hypotheses have been advanced by various authors to explain this neural control: first, that the glandular cells possess a direct secretor-motor nerve supply, or secondly, that a humoral relay transmits the nervous stimuli from the hypothalamus by means of the hypophysial portal vessels.”

Hipotálamo – Interface entre os sistemas nervoso e endócrino

Organização do complexo hipotálamo-hipófise

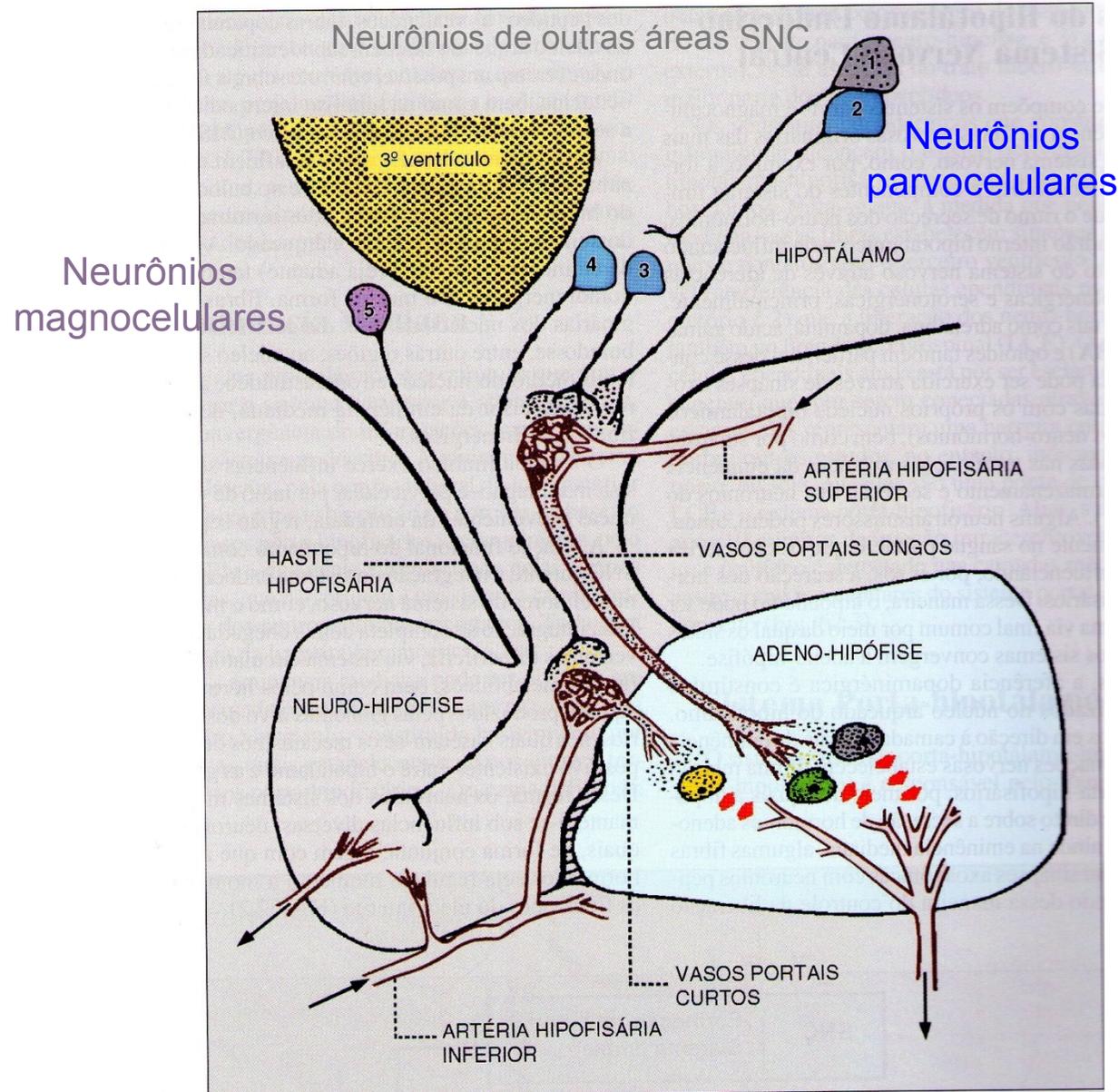


Table 1-1 Classical Endocrine Glands and Their Hormones

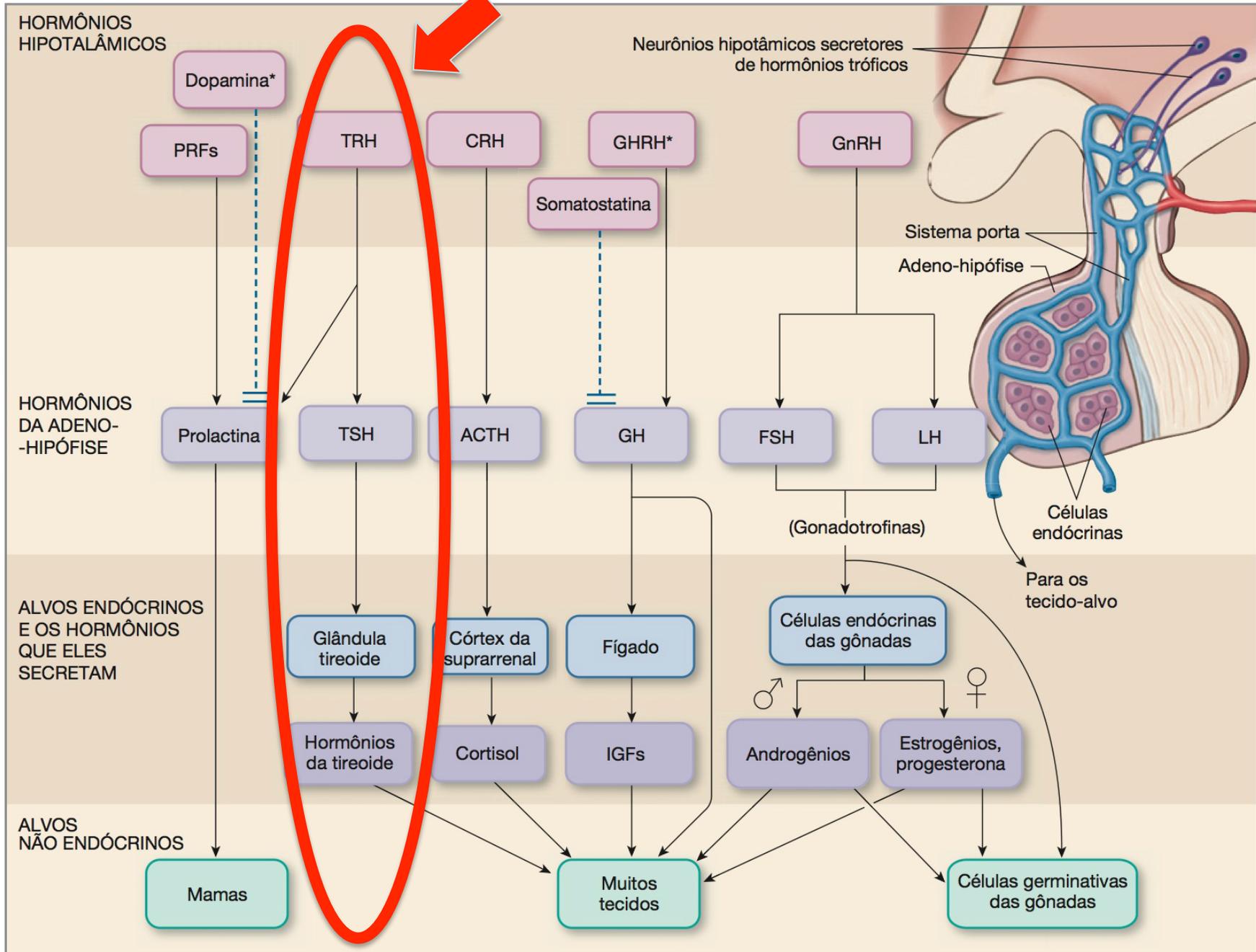
Gland		Hormone
Pituitary	Anterior lobe	Luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), growth hormone (GH), adrenocorticotropin (ACTH), β -lipotropin, β -endorphin, thyroid-stimulating hormone (TSH)
	Intermediate lobe	Melanocyte-stimulating hormone (MSH), β -endorphin
	Posterior lobe	Vasopressin (AVP) or antidiuretic hormone (ADH), oxytocin
Thyroid		Thyroxine (T_4), 3,5,3'-triiodothyronine (T_3), calcitonin
Parathyroid		Parathyroid hormone (PTH)
Adrenal	Cortex	Cortisol, aldosterone, dehydroepiandrosterone, androstenedione
	Medulla	Epinephrine, norepinephrine
Gonads	Testis	Testosterone, estradiol, androstenedione, inhibin, activin, müllerian-inhibiting substance
	Ovary	Estradiol, progesterone, testosterone, androstenedione, inhibin, activin, FSH-releasing peptide, relaxin, follistatin
Placenta		Human chorionic gonadotropin (hCG), human placental lactogen (hPL), progesterone, estrogen
Pancreas		Insulin, glucagon, somatostatin, pancreatic polypeptide, gastrin, vasoactive intestinal peptide (VIP)
Pineal		Melatonin, biogenic amines, several peptides

Table 1-2 Nonclassical "Endocrine Organs" and Their Hormones

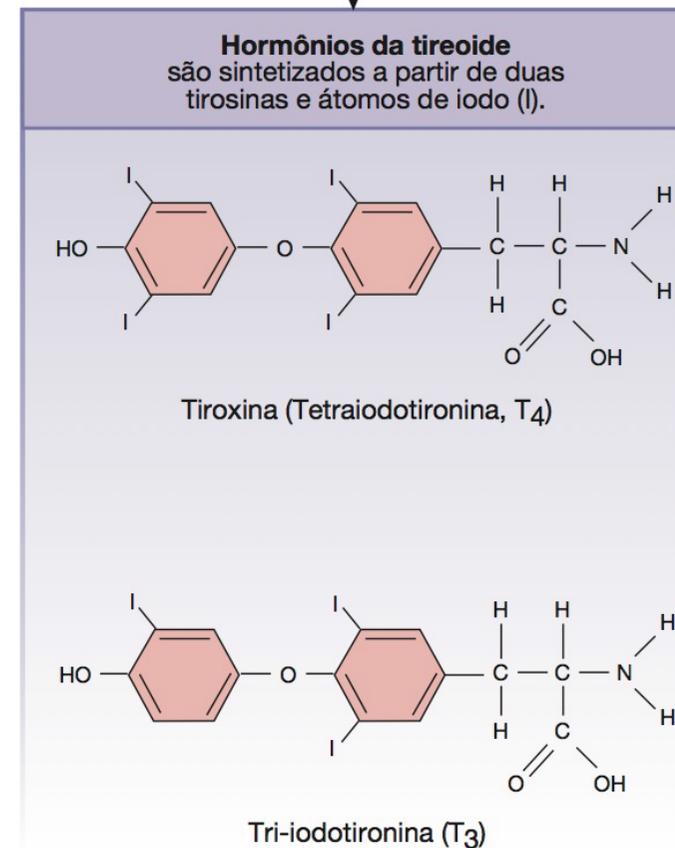
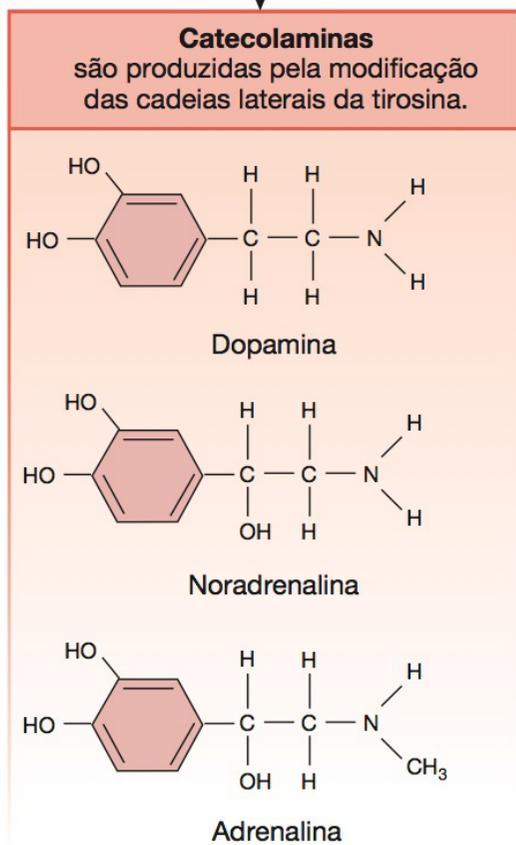
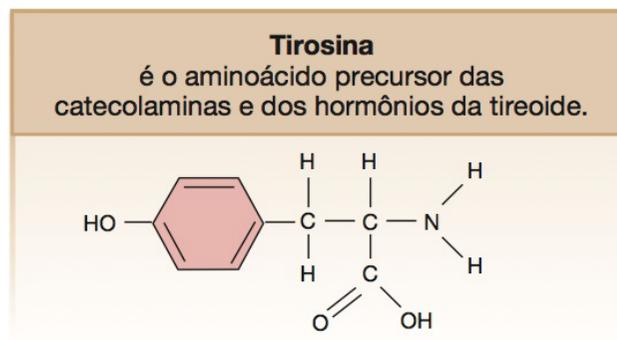
Organ	Hormone
Brain (especially hypothalamus)	Corticotropin-releasing hormone (CRH), thyrotropin-releasing hormone TRH), luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH), growth hormone-releasing hormone (GHRH), somatostatin, growth factors ^a (fibroblast growth factors, transforming growth factor- α (TGF- α), transforming growth factor- β (TGF- β), insulin-like growth factor I (IGF-I)
Heart	Atrial natriuretic peptides
Kidney	Erythropoietin, renin, 1,25-dihydroxyvitamin D
Liver, other organs, fibroblasts	IGF-I
Adipose tissue	Leptin
Gastrointestinal tract	Cholecystokinin (CCK), gastrin, ghrelin, secretin, vasoactive intestinal peptide (VIP), enteroglucagon, gastrin-releasing peptide
Platelets	Platelet-derived growth factor (PDGF), TGF- β
Macrophages, lymphocytes	Cytokines, TGF- β , pro-opiomelanocortin (POMC)-derived peptides
Various sites	Epidermal growth factor (EGF), TGF- α , neuregulins, neurotrophins

^aNot considered to be hormones, but they can act as such.

Hormônios do eixo hipotálamo-hipófise anterior



Revisando conceitos ...



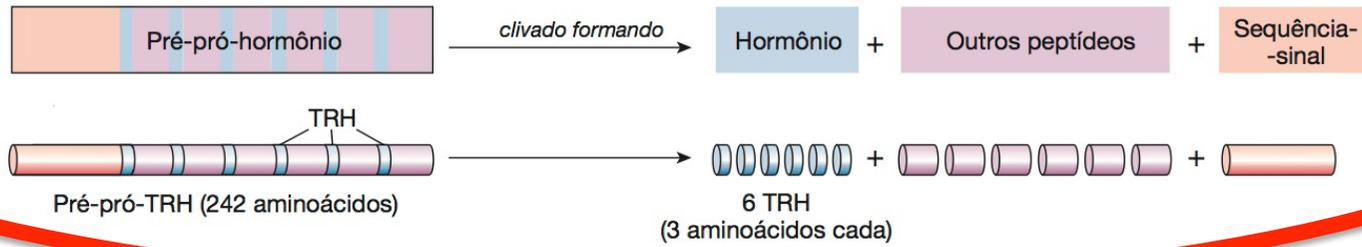
● **FIGURA 7-8** Hormônios derivados da tirosina.

TABELA 7-1**Comparação dos hormônios peptídeos, esteroides e derivados de aminoácidos**

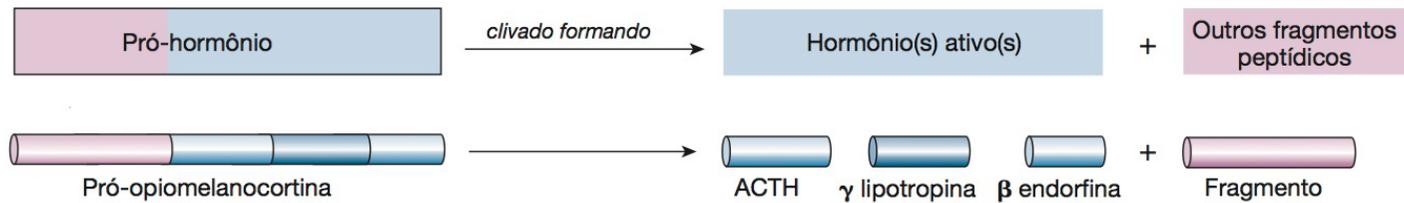
	HORMÔNIOS PEPTÍDEOS	HORMÔNIOS ESTEROIDES	DERIVADOS DA TIROSINA CATECOLAMINAS	HORMÔNIO DA TIREÓIDE
Síntese e armazenamento	Síntese prévia; armazenamento em vesículas secretórias	Sintetizados a partir de precursores de acordo com a demanda	Síntese prévia; armazenamento em vesículas secretórias	Síntese prévia; precursor armazenado em vesículas secretórias
Liberação da célula secretora	Exocitose	Difusão simples	Exocitose	Difusão simples
Transporte no sangue	Dissolvidos no plasma	Ligados a proteínas transportadoras	Dissolvidas no plasma	Ligados a proteínas transportadoras
Meia-vida	Curta	Longa	Curta	Longa
Localização do receptor	Membrana celular	Citoplasma ou núcleo; alguns também têm receptor na membrana	Membrana celular	Núcleo
Resposta à ligação do ligante ao receptor	Ativação de sistemas de segundo mensageiro; pode ativar genes	Ativação de genes para a transcrição e tradução; pode ter efeitos não genômicos	Ativação de sistemas de segundo mensageiro	Ativação de genes para a transcrição e tradução
Resposta geral do alvo	Modificação de proteínas existentes e indução da síntese de novas proteínas	Indução da síntese de novas proteínas	Modificação de proteínas existentes	Indução da síntese de novas proteínas
Exemplos	Insulina, hormônio da paratireoide	Estrogênio, androgênios, cortisol	Adrenalina, noradrenalina	Tiroxina (T ₄)

Processamento de hormônios peptídeos

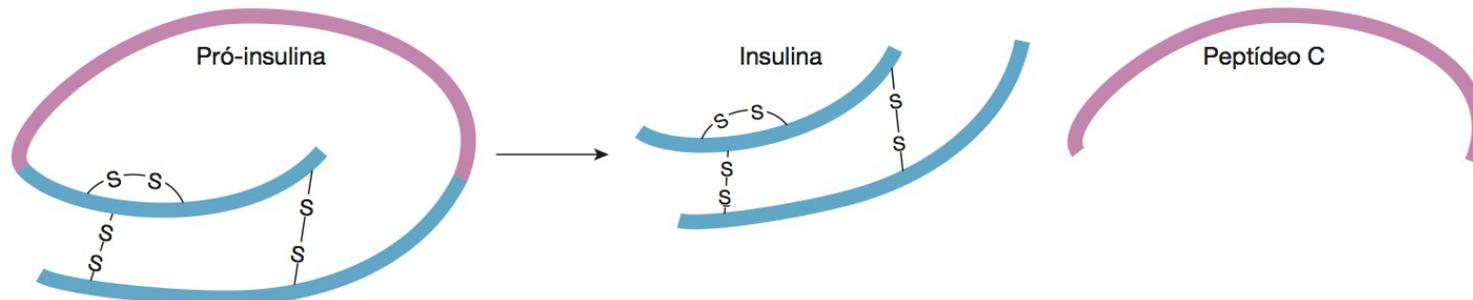
(a) O pré-pró-TRH (hormônio liberador da tireotropina) possui seis cópias do hormônio TRH de três aminoácidos.



(b) Pró-hormônios, como a pró-opiomelanocortina, o pró-hormônio para ACTH, podem conter várias sequências peptídicas com atividade biológica.

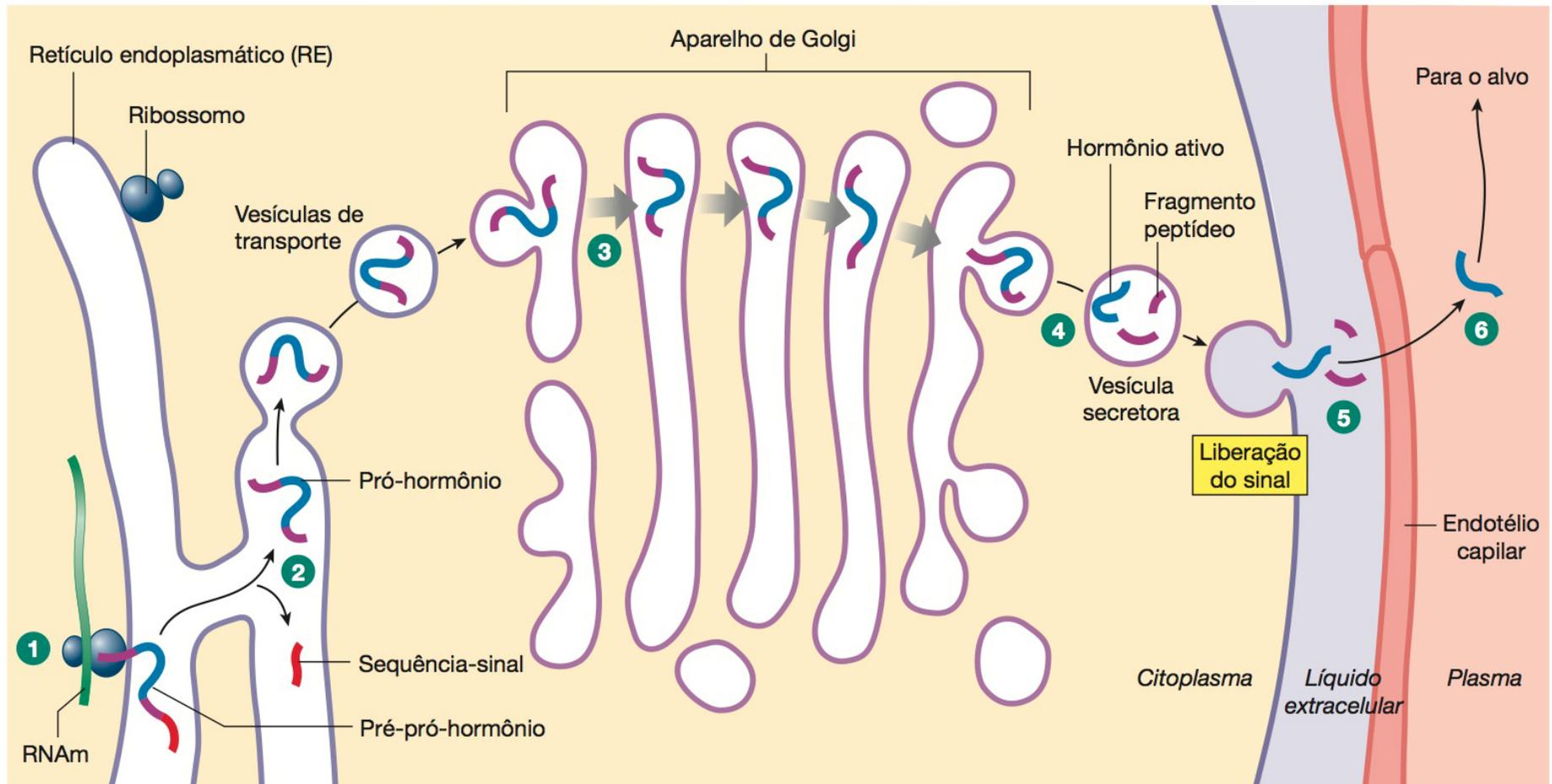


(c) A cadeia peptídica do pró-hormônio da insulina dobra-se sobre si mesma com o auxílio de ligações dissulfeto (S-S). O pró-hormônio é clivado originando insulina e peptídeo C.



Síntese, empacotamento e liberação de hormônios peptídeos

- 1** O RNA mensageiro nos ribossomos une aminoácidos formando uma cadeia peptídica chamada de **pré-pró-hormônio**. A cadeia é direcionada para dentro do lúmen do RE por uma **sequência-sinal** de aminoácidos.
- 2** Enzimas no RE retiram a sequência-sinal gerando um **pró-hormônio** inativo.
- 3** O pró-hormônio passa do RE para o aparelho de Golgi.
- 4** Vesículas secretoras contendo enzimas e o pró-hormônio brotam do aparelho de Golgi. As enzimas clivam o pró-hormônio formando um ou mais peptídeos ativos mais os fragmentos peptídicos adicionais.
- 5** As vesículas secretoras liberam o seu conteúdo por exocitose no espaço extracelular.
- 6** O hormônio entra na circulação para ser transportado até o seu alvo.



Diversidade de vias de transdução do sinal de GPCR

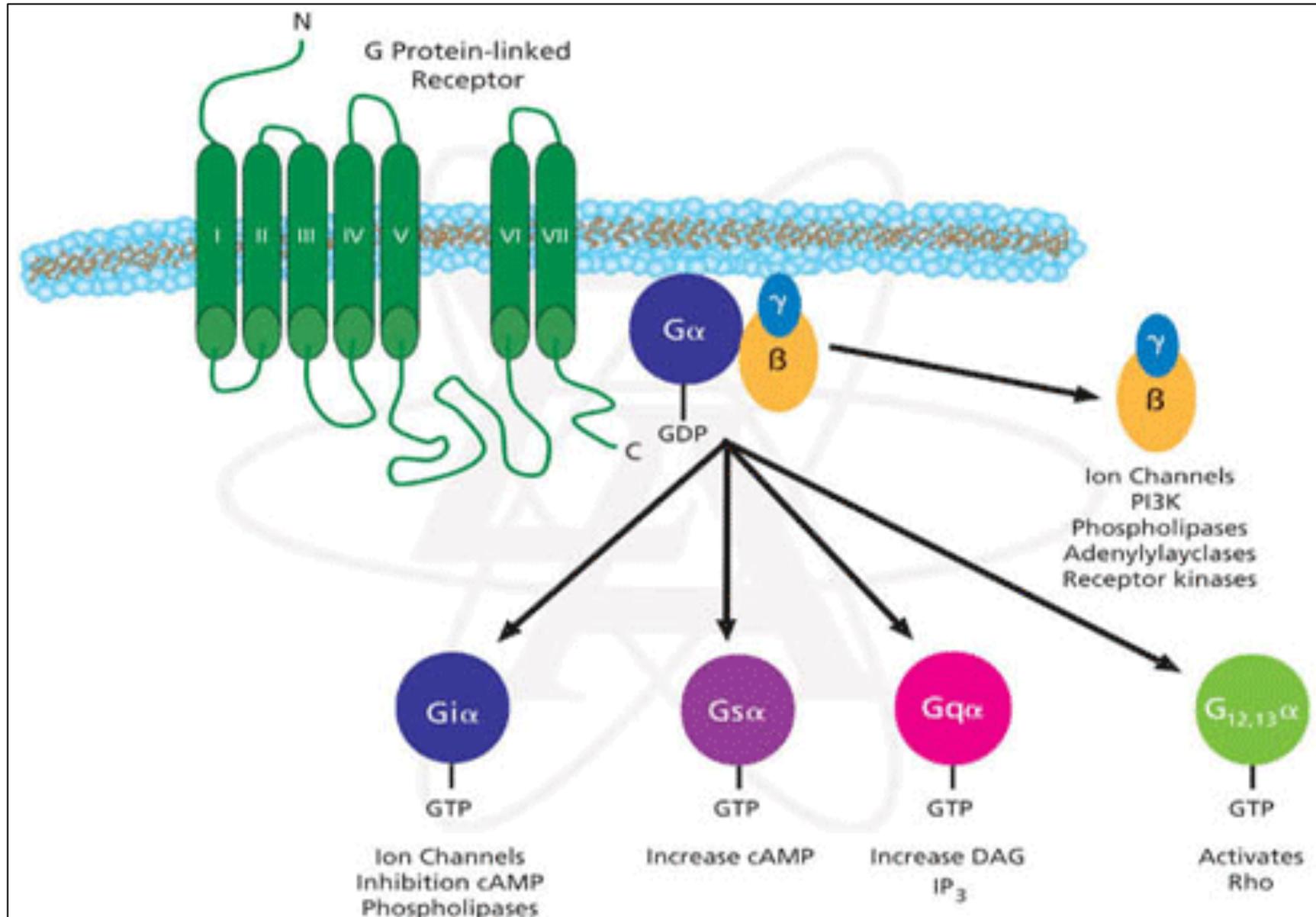


TABELA 6-2**Vias de segundos mensageiros**

SEGUNDO MENSAGEIRO	AÇÃO	EFEITOS
Nucleotídeos		
AMPc	Ativa proteínas cinase, especialmente a proteína cinase A Liga-se a canais iônicos	Fosforila proteínas Altera a abertura de canais
GMPc	Ativa proteínas cinase, especialmente a proteína cinase G Liga-se a canais iônicos	Fosforila proteínas Altera a abertura de canais
Derivados de lipídeos		
IP ₃	Libera Ca ²⁺ dos estoques intracelulares	Ver efeitos do Ca ²⁺ acima
DAG	Ativa a proteína cinase C	Fosforila proteínas
Íons		
Ca ²⁺	Liga-se à calmodulina Liga-se a outras proteínas	Altera a atividade enzimática Exocitose, contração muscular, movimento do citoesqueleto, abertura de canais

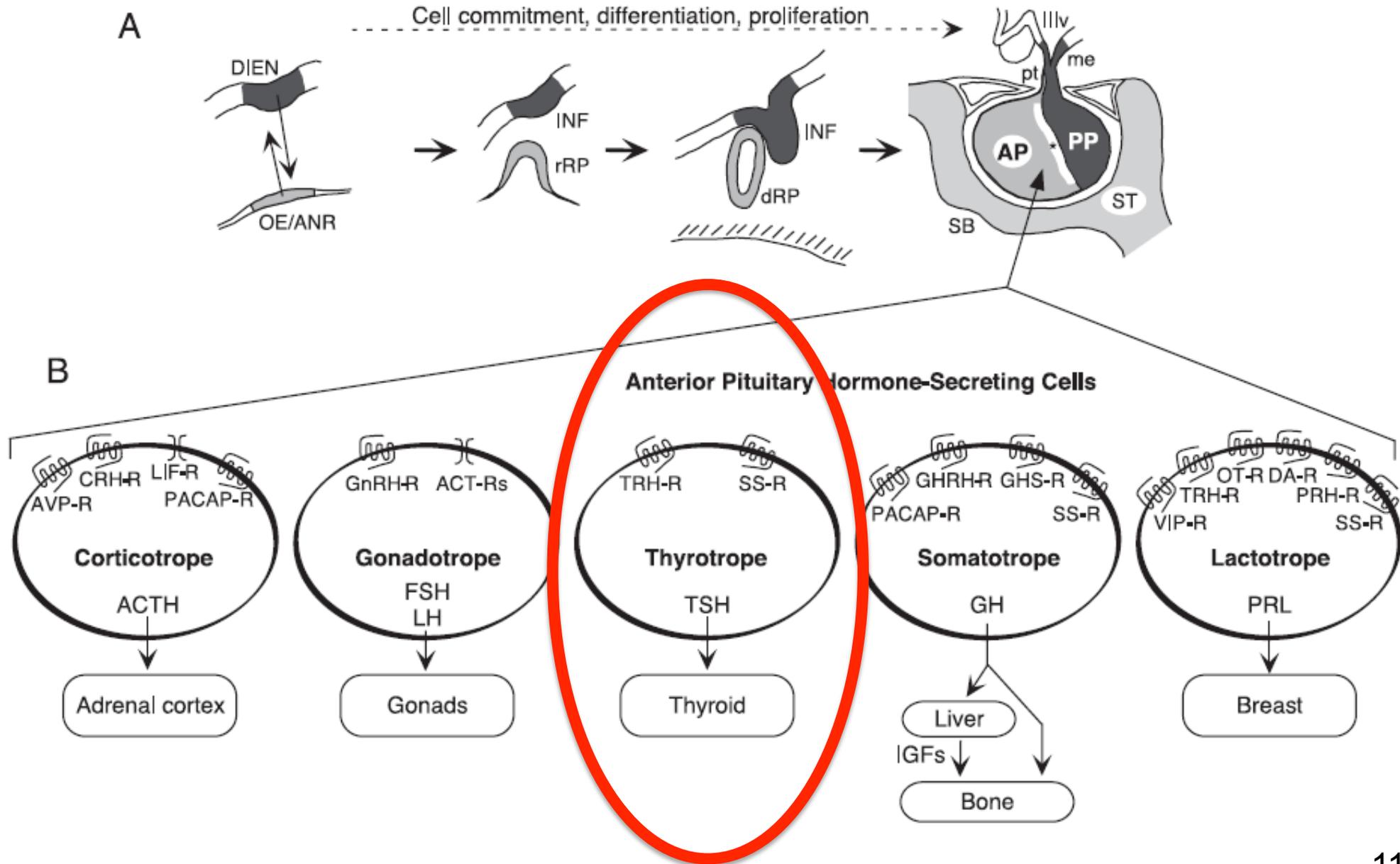


REVISANDO CONCEITOS

Coloque os seguintes termos na ordem correta para uma via de transdução do sinal:

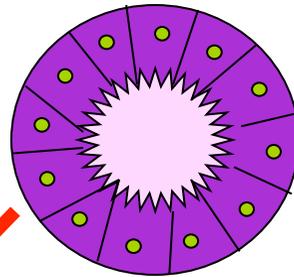
- (a) resposta celular, receptor, segundo mensageiro, ligante;
- (b) enzima amplificadora, resposta celular, proteína fosforilada, proteína cinase, segundo mensageiro.

Secreção diferencial dos hormônios da hipófise anterior



TSH - Efeitos na síntese e liberação de T3 e T4

TSH



Aumento de síntese proteica e metabolismo celular

Aumento da secreção T₃ e T₄

Aumento no tamanho e vascularização

Aumento da captação de iodo

Aumento do volume intracelular e estoque coloidal

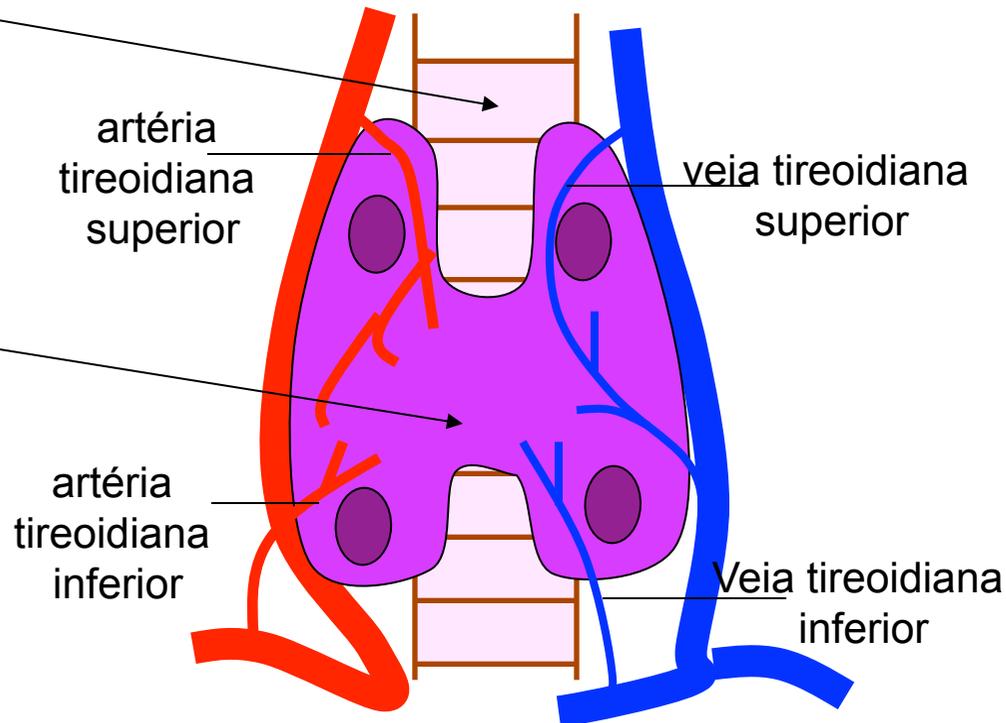
Glândula Tireóide

- dois lóbulos
- pescoço, anterior à traqueia

Istmo – fina camada de tecido que junta os 2 lóbulos

suprimento sanguíneo:

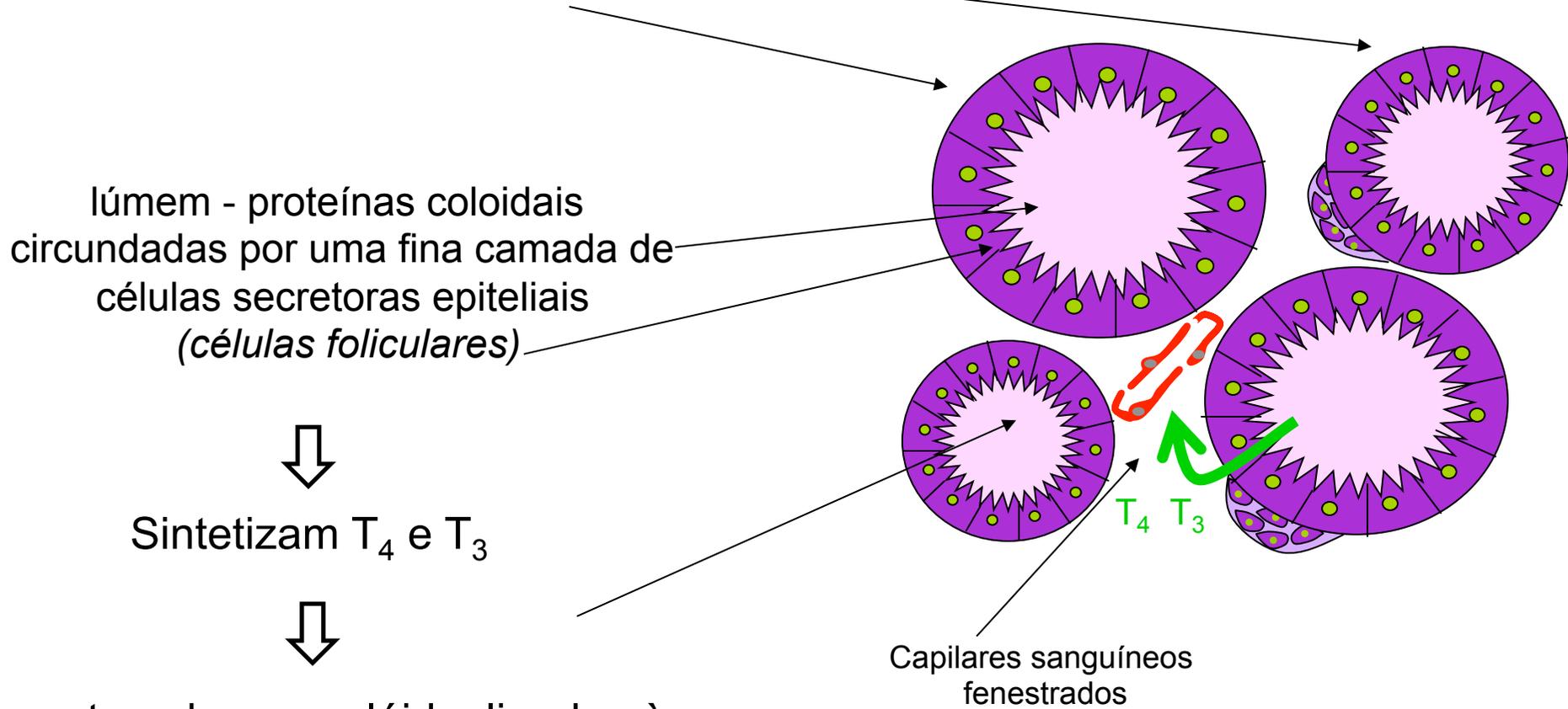
artérias tiroideanas superior e inferior



paratireóides - 4 pequenas glândulas encapsuladas situadas atrás do lóbulo lateral da tireóide

Microestrutura da Glândula Tireóide

milhões de folículos esféricos de vários tamanhos.



lúmem - proteínas coloidais
circundadas por uma fina camada de
células secretoras epiteliais
(*células foliculares*)



Sintetizam T₄ e T₃



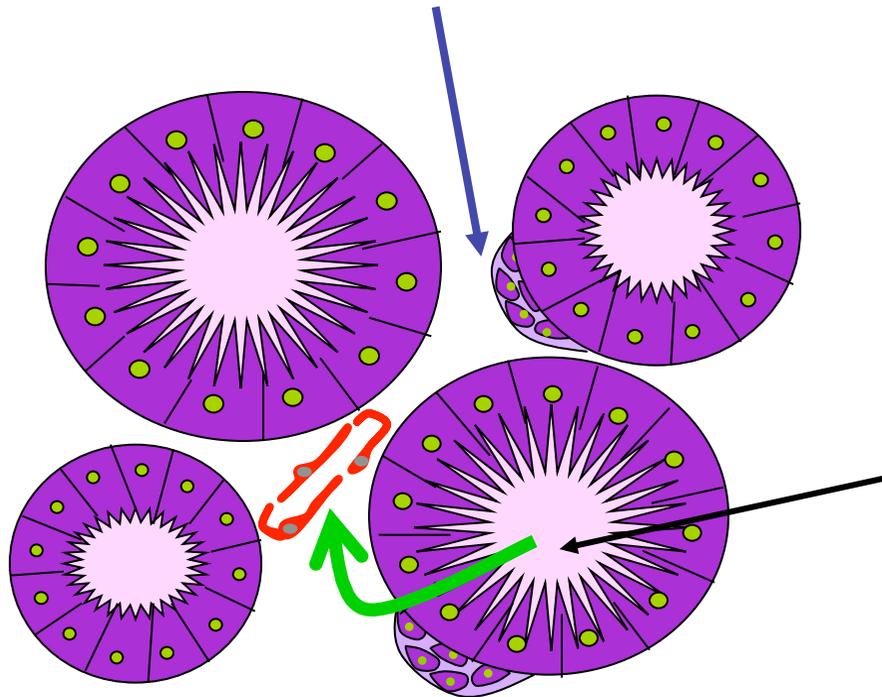
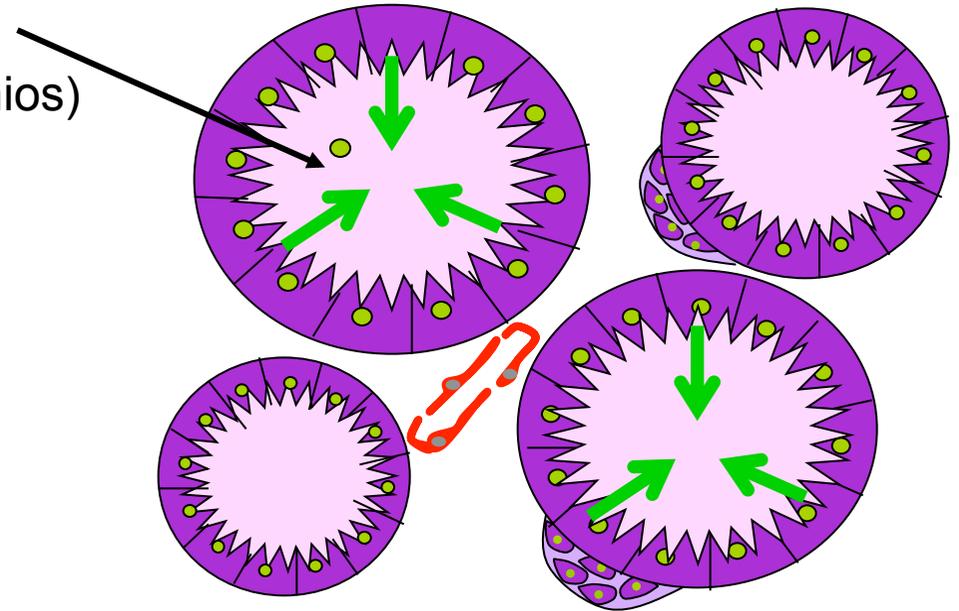
estocados no colóide, ligados à
tiroglobulina.

Capilares sanguíneos
fenestrados

T₄ T₃

Tireóide sub-ativa
(sintetiza mas não secreta hormônios)
lúmem aumentado.

Células parafoliculares (células C).
↓
Secretam calcitonina



Tireóide que ativamente secreta seus hormônios
Folículo luminal pequeno
devido reabsorção do colóide para as células

Tiroxina e tri-iodotironina - Estrutura e síntese

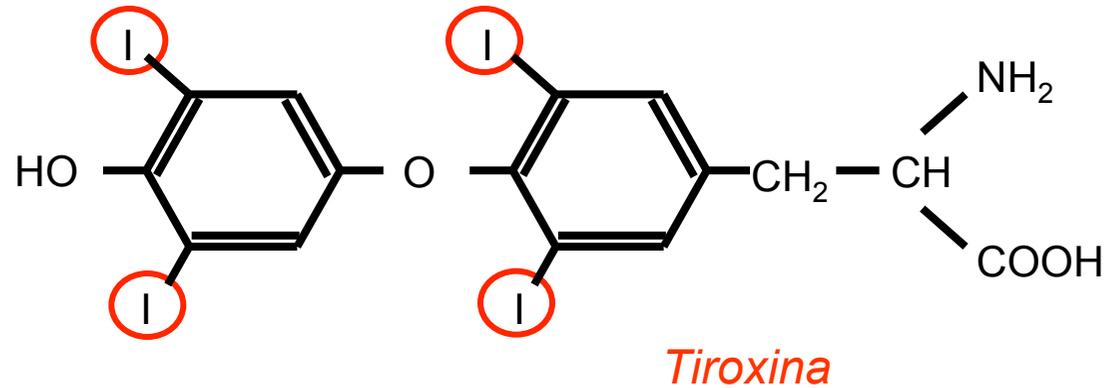
Tiroxina (T_4)

Tri-iodotironina (T_3)

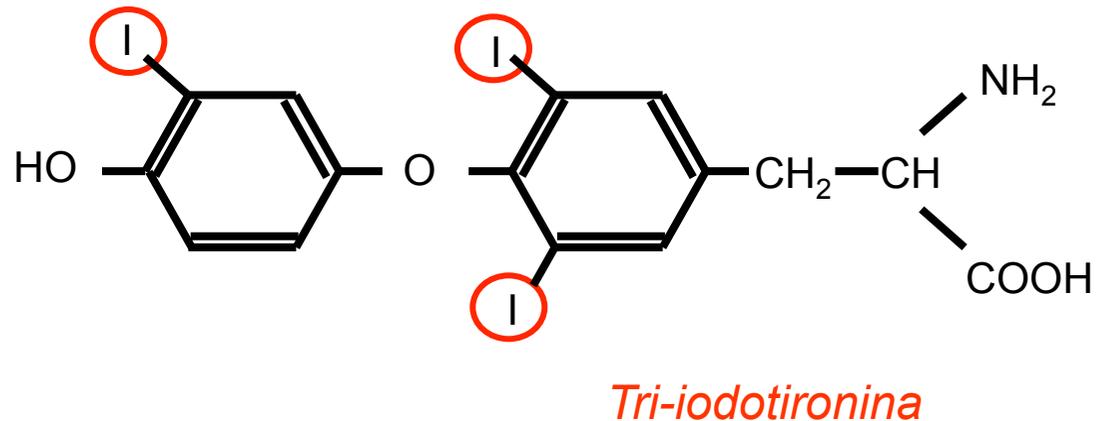


derivados iodinados do aminoácido **tirosina**

T_4 contém 4 moléculas de iodo

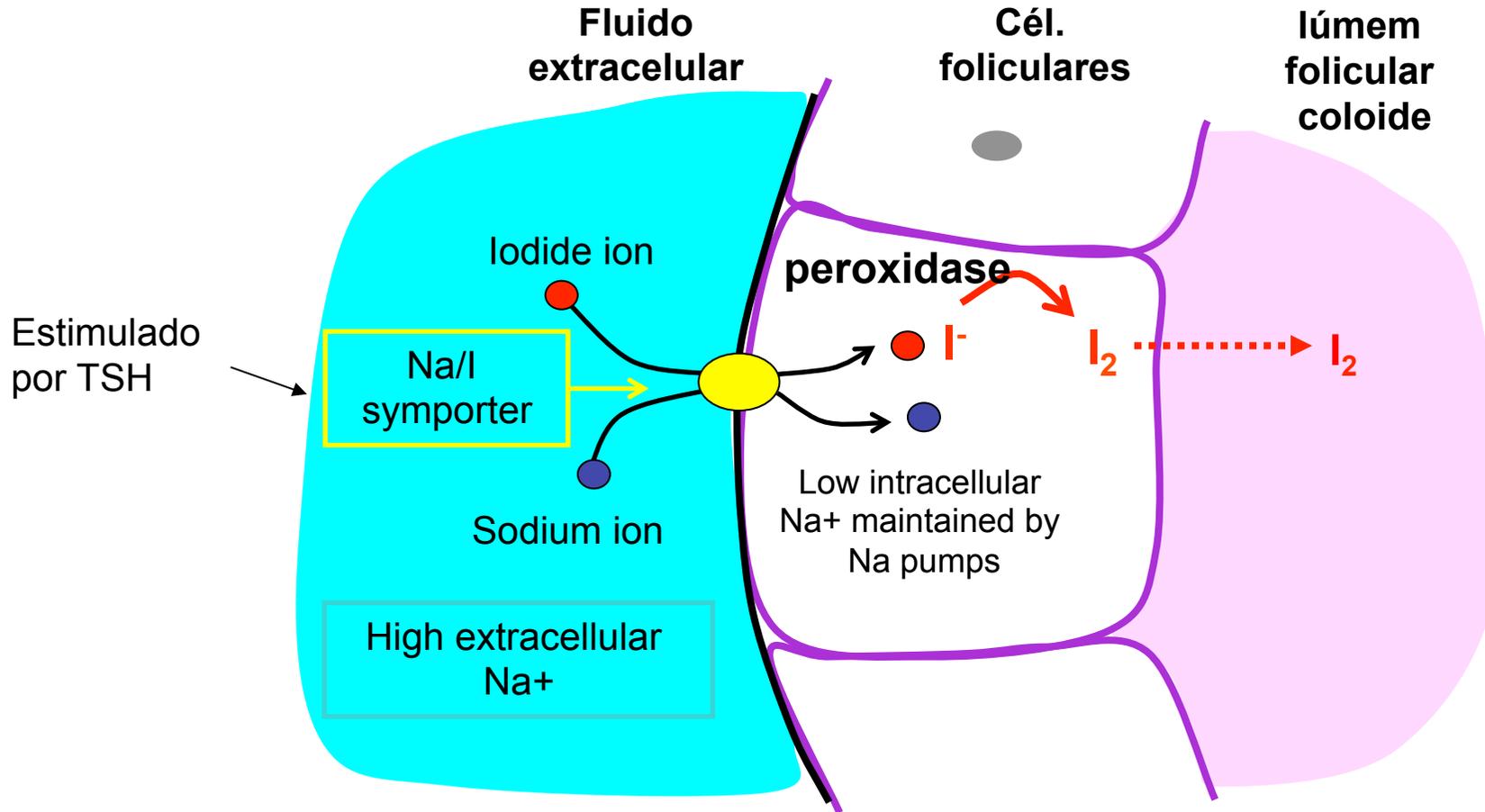


T_3 contém 3 moléculas de iodo

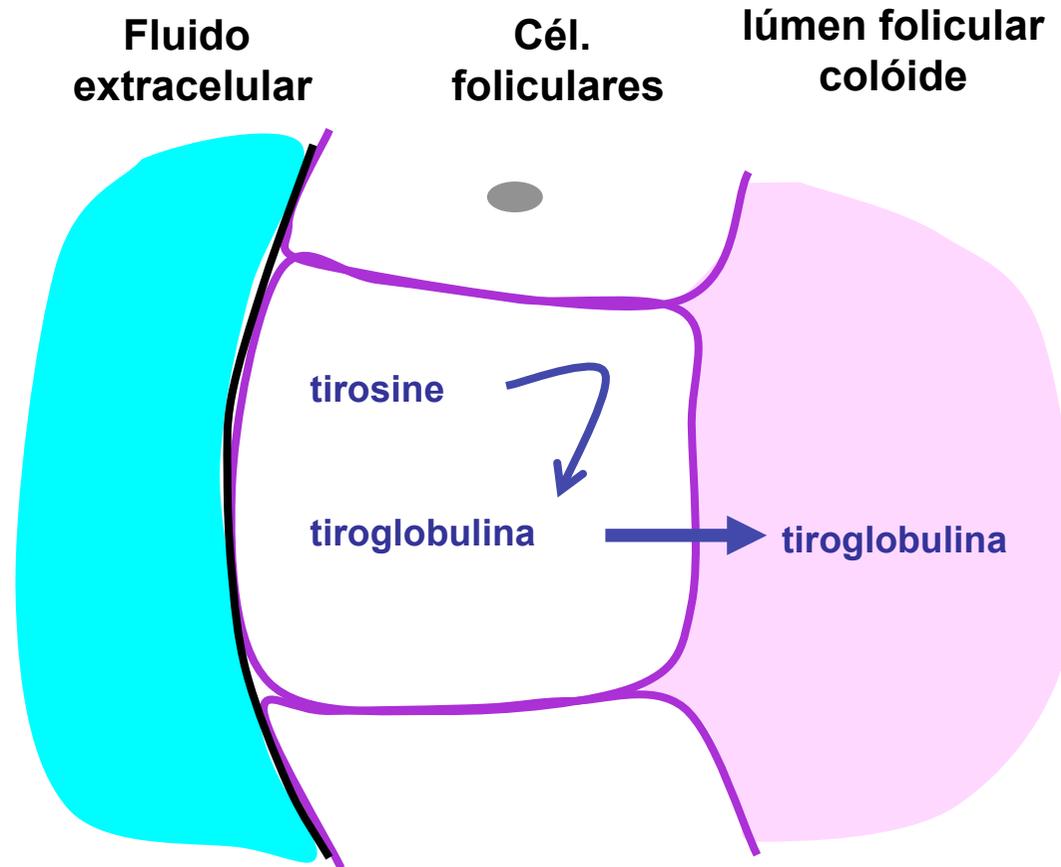


Síntese de T_3 e T_4

envolve o movimento e interação de iodo e tireoglobulina para o lúmem folicular.



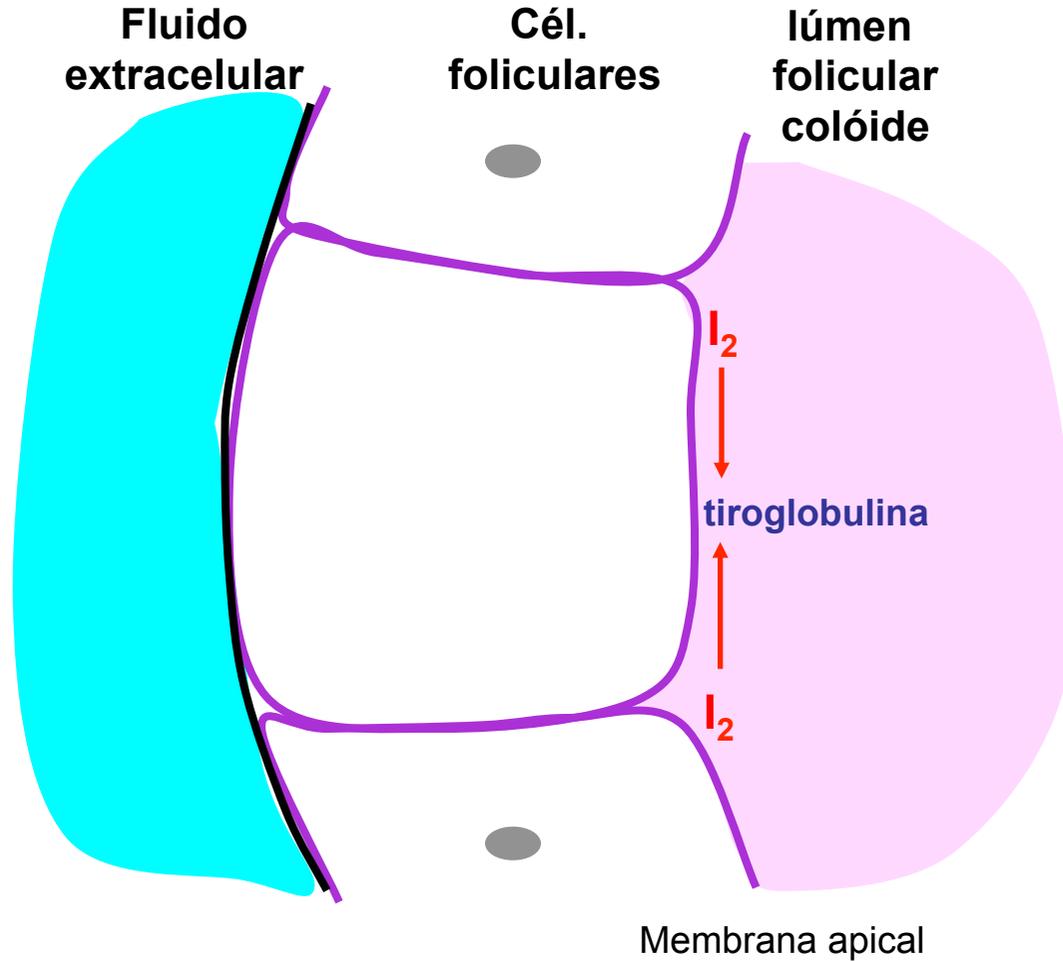
tiroglobulina



Colóide essencialmente um estoque de **tiroglobulina**.

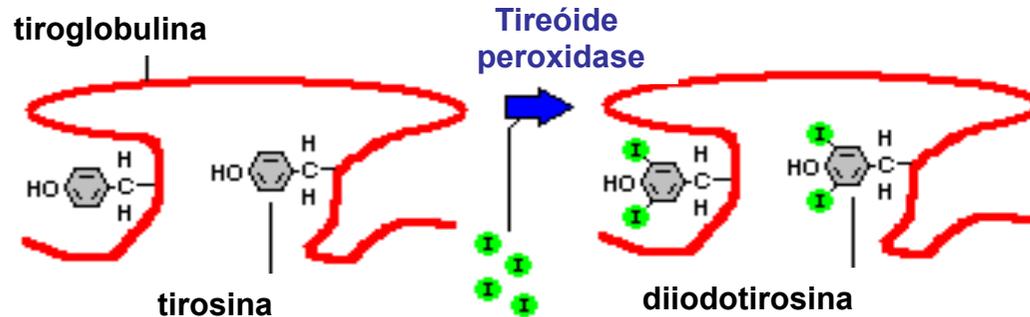
Iodinação

I_2 ligam-se aos resíduos de tirosina na molécula de tiroglobulina

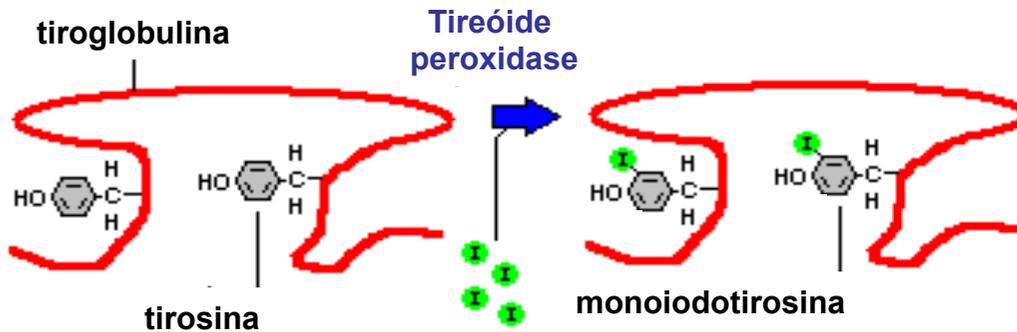


Iodinação da tirosina

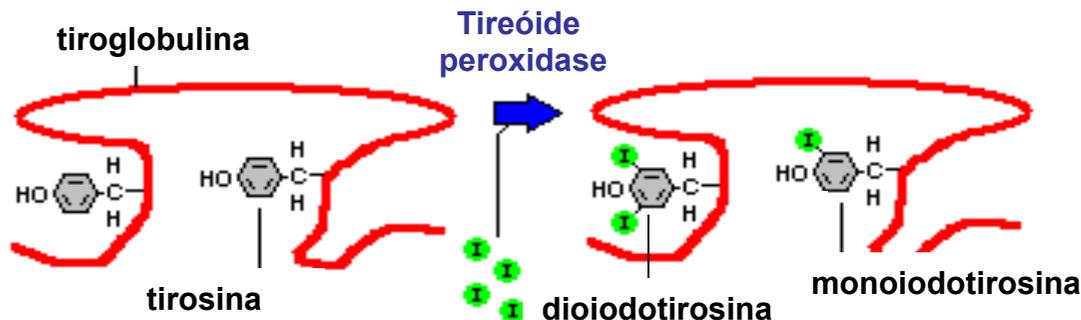
⇒ 2 produtos



DITs - diiodotirosina .

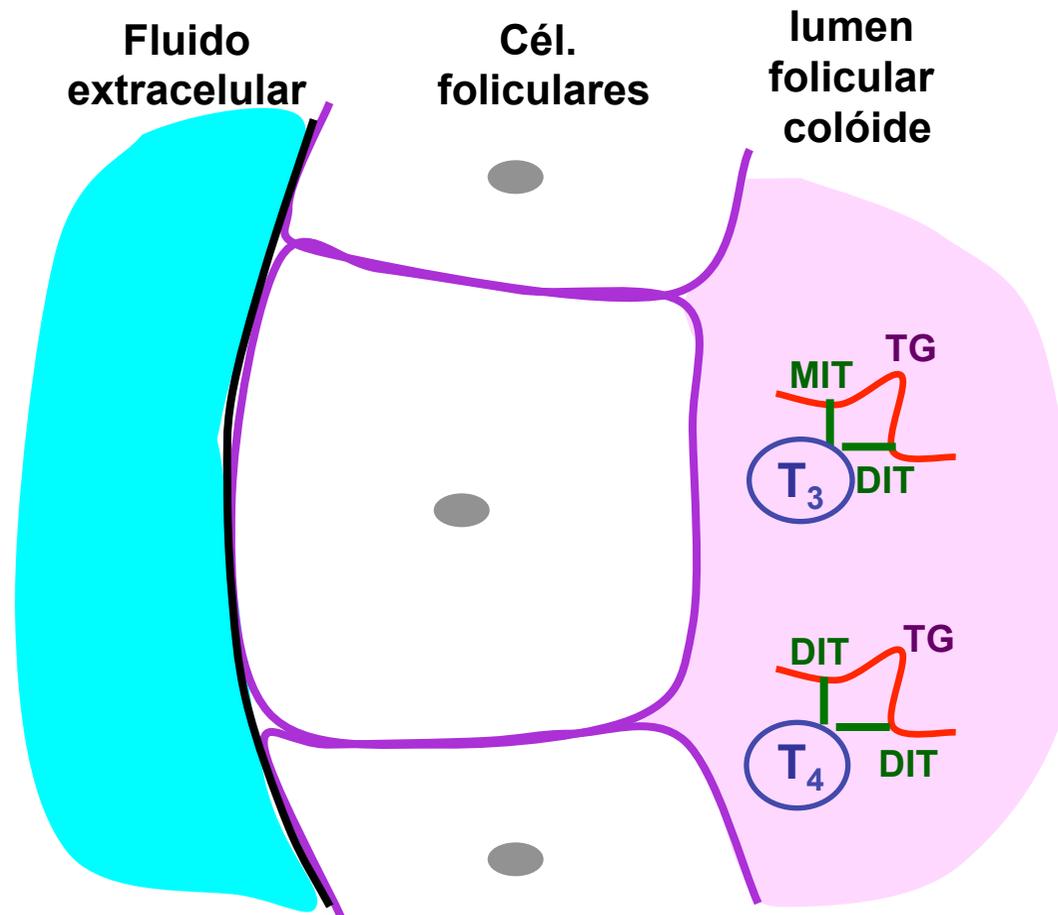


MITs - monoiodotirosina



MITs e DITs - produzidas em vários pontos na molécula de tireoglobulina

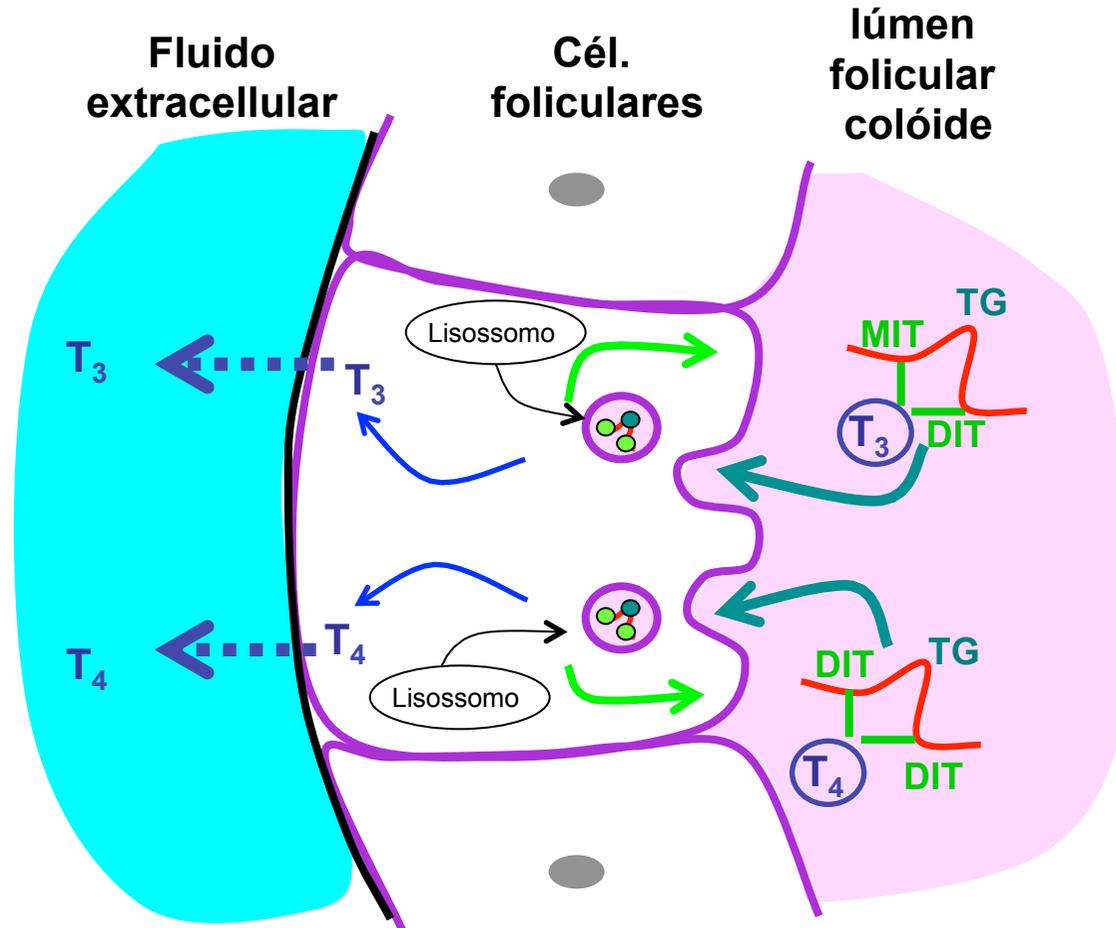
Acoplamento de MIT e DIT para produção de T_3 and T_4 ...

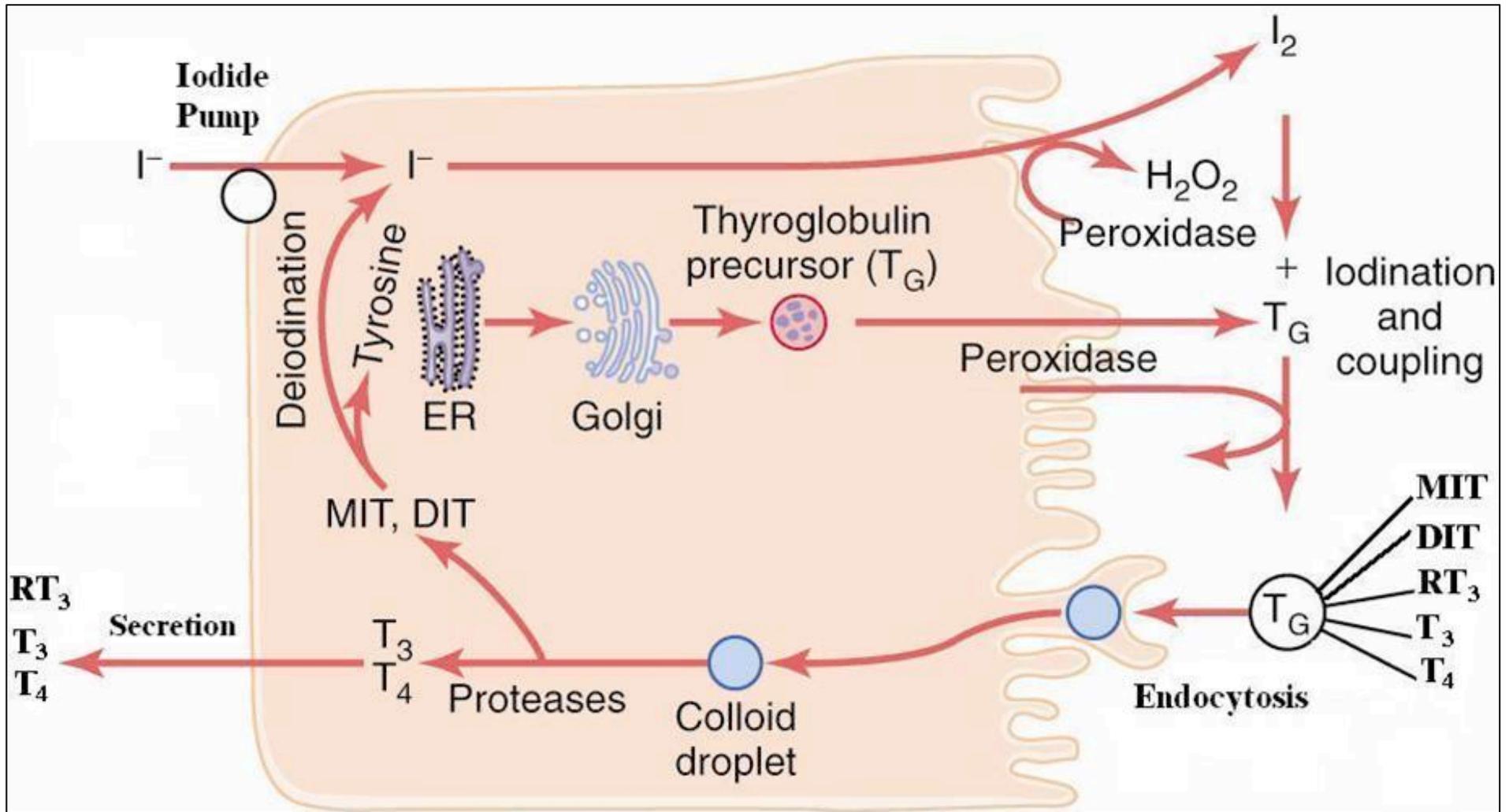


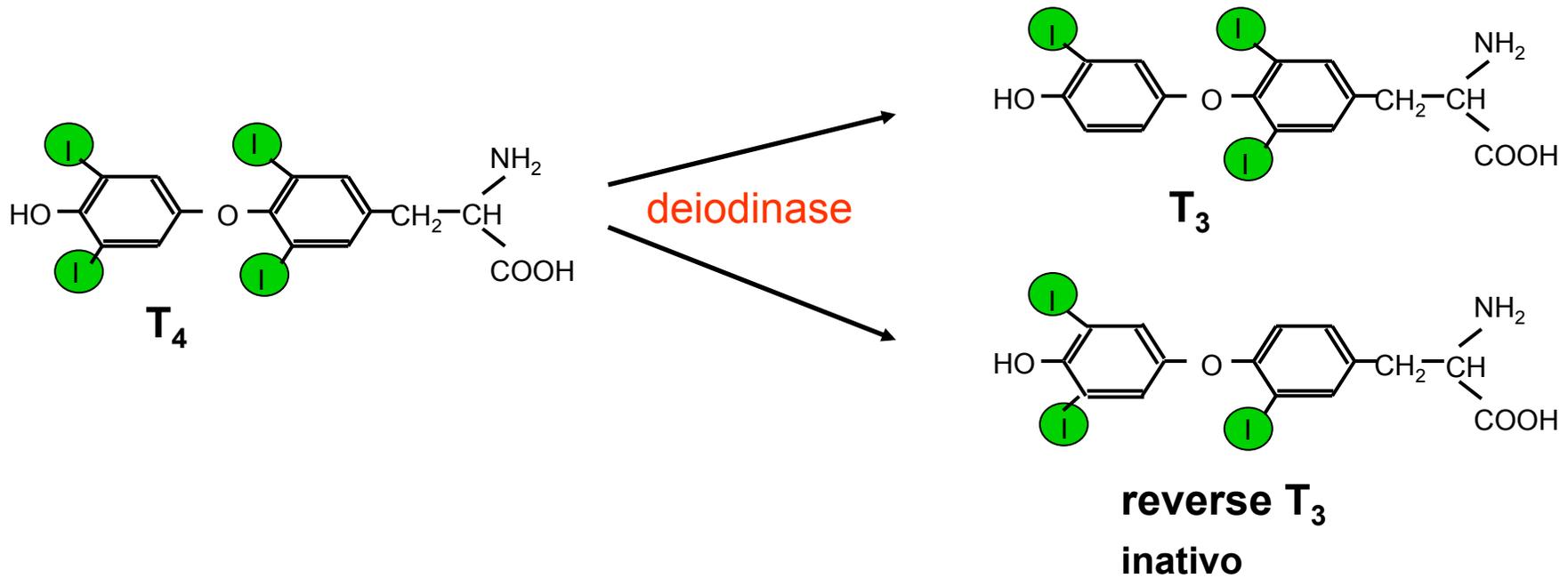
Duas DIT formam T_4 .

Uma DIT e uma MIT formam T_3 .

Liberação de T_3 e T_4 por enzimas lisossomais ...







T₄ – mais estável – meia-vida de 7 dias

T₃ - meia-vida de 1 dia – degradado por deiodinação nos tecidos
ou por conjugação no fígado.

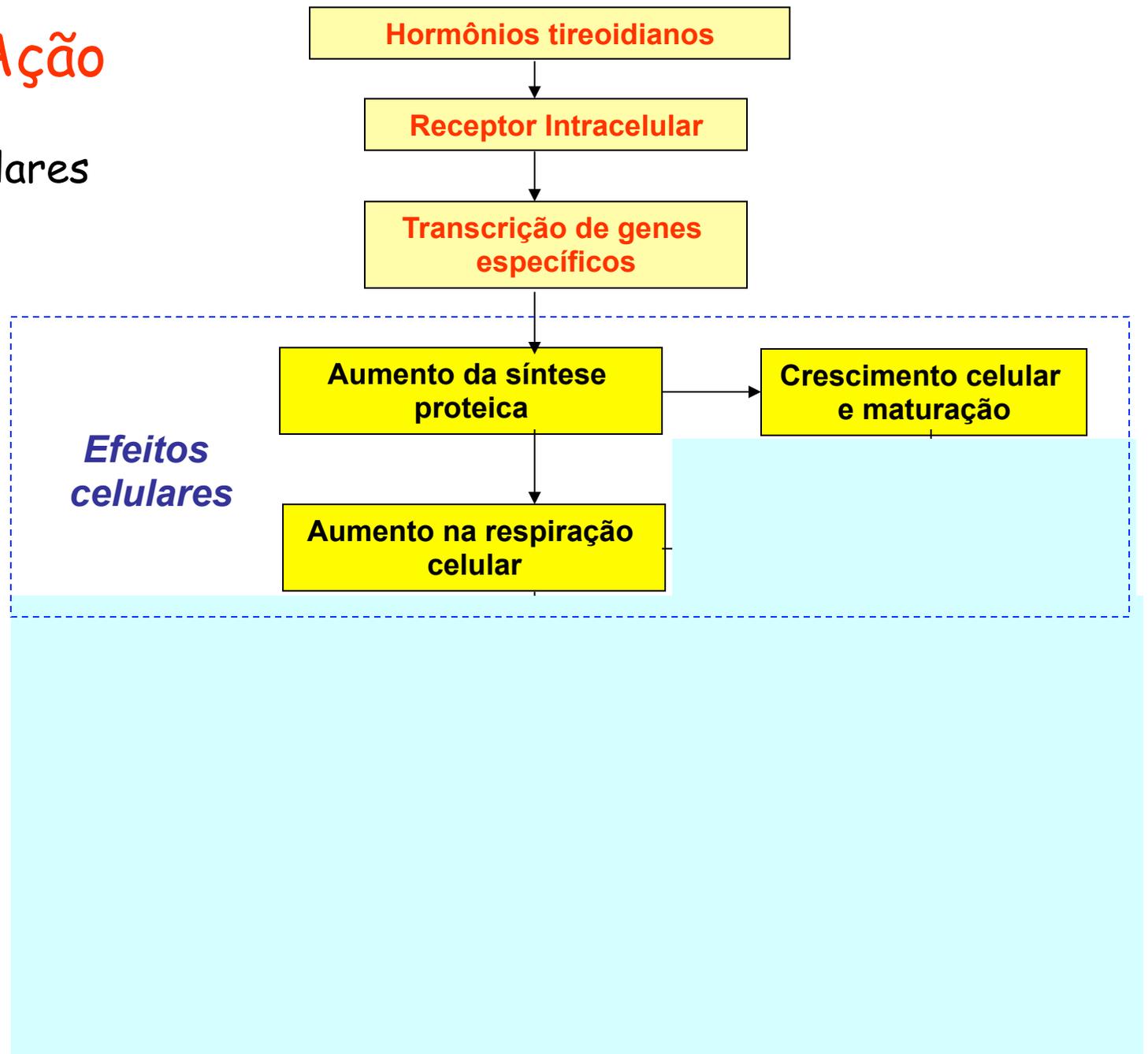
Mecanismo de Ação

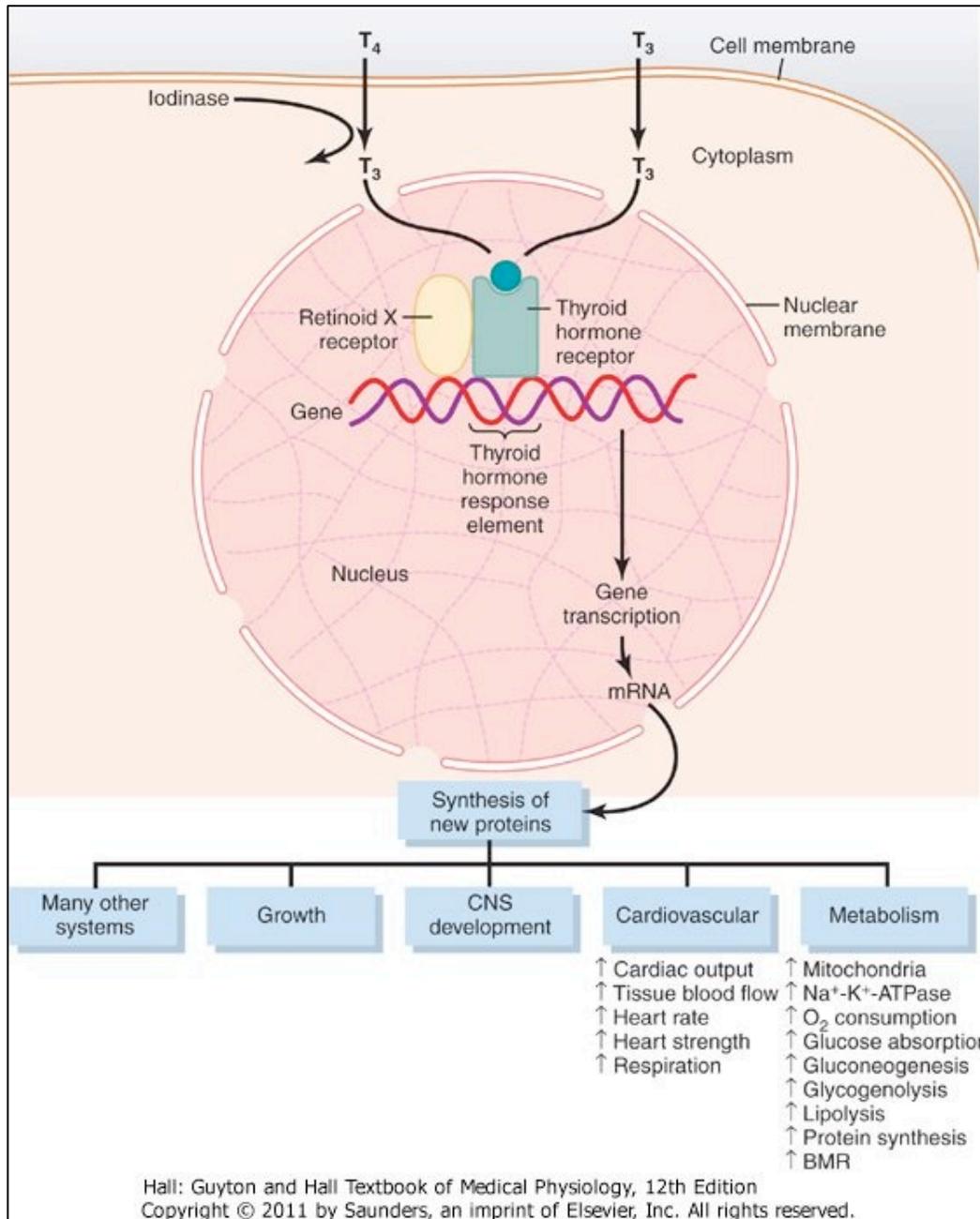
via receptores intracelulares



Atuam como
fatores de
transcrição

Efeitos celulares.....





Mecanismo de Ação

via receptores intracelulares



Atuam como
fatores de
transcrição

Efeitos celulares.....

.....efeitos no organismo



Hormônios da tireóide e processos fisiológicos (crescimento, desenvolvimento e metabolismo)

↑ T3 e T4 - hipertireoidismo

↑ metabolismo ----> perda de peso

↑ consumo O₂

↑ intolerância ao calor

↑ taxa metabólica basal

SNC ---> insônia, irritabilidade

Cardíacos taquicardia,
aumento do débito cardíaco
aumento da pressão sanguínea

intestino diarreia

Agitação e tremores

↓ T3 e T4 - hipotireoidismo

↓ metabolismo ----> ganho de peso

↓ Consumo O₂

↓ intolerância ao frio

↓ taxa metabólica basal

SNC ---> letargia, pensamento lento

Cardíacos bradicardia
diminuição do débito cardíaco
diminuição da pressão sanguínea

Intestino constipação

Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide – Regulação e Síntese

hipotálamo



hipófise



tireóide

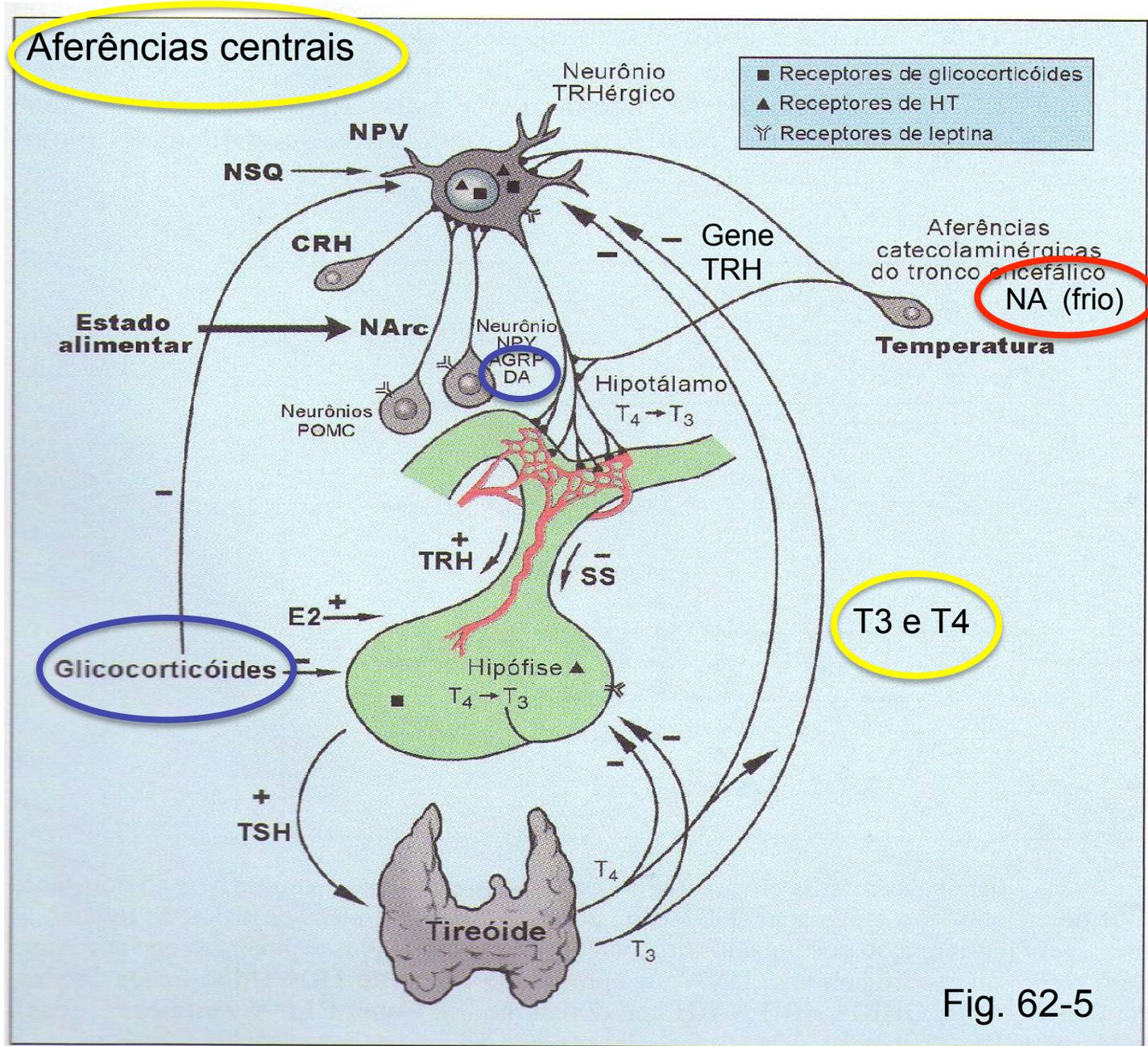
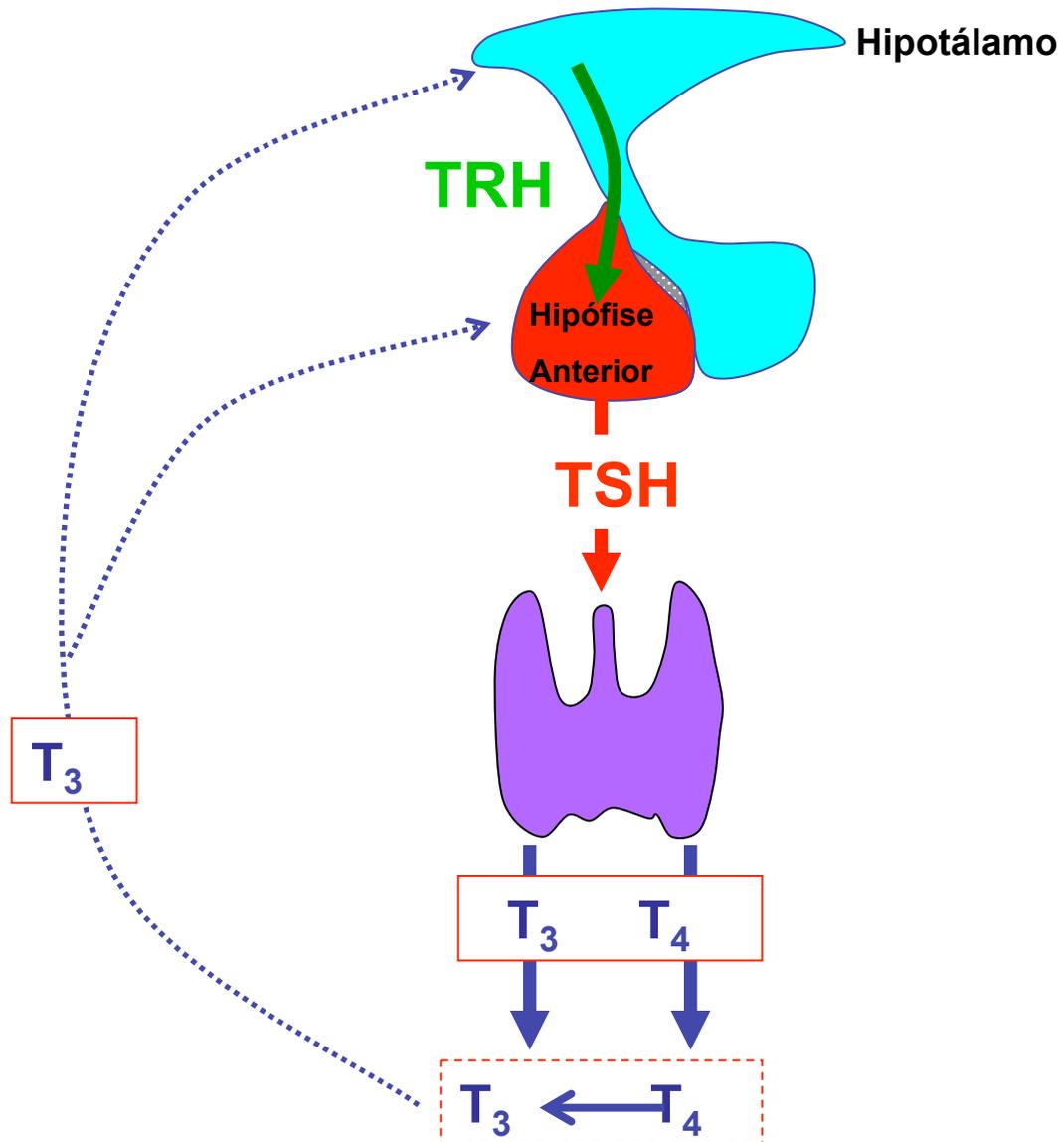


Fig. 62-5

Controle da secreção de T_3 e T_4



Problemas da tireóide



Bócio (hipertrofia da glândula tireóide)

Deficiência de iodo \Rightarrow tireóide sintetiza pequenas quantidades de T_4 and T_3 .



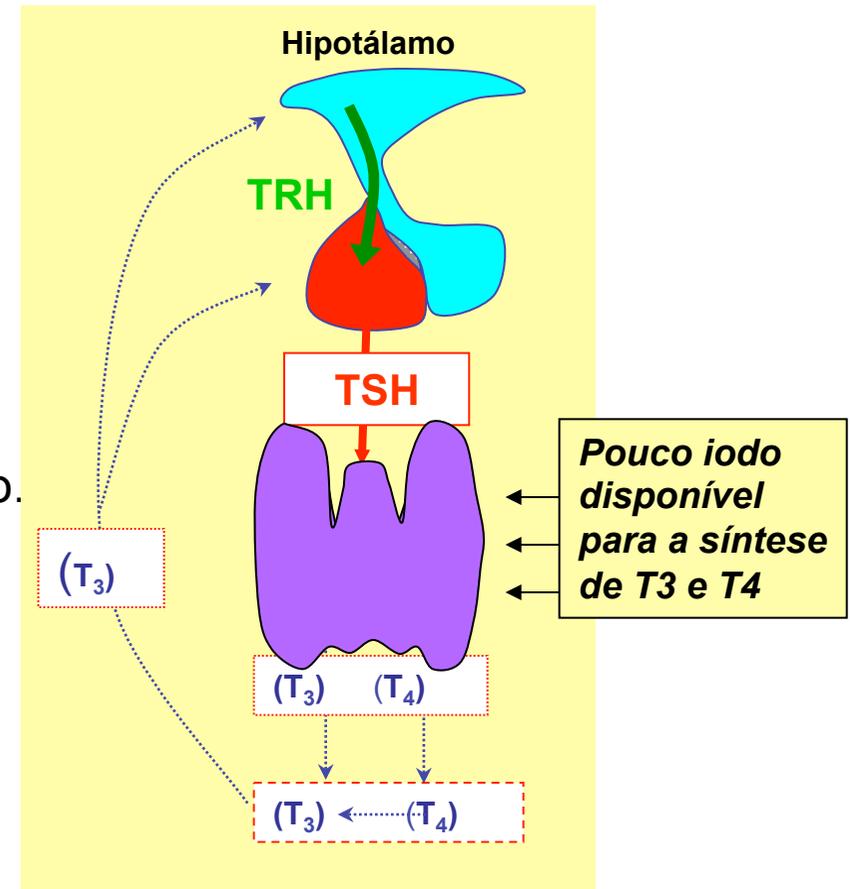
\Downarrow Feedback negativo de T_3 sobre hipófise e hipotálamo.



Hipotálamo \Rightarrow TRH Hipófise \Rightarrow TSH



Hipertrofia da tireóide



Outros problemas ...

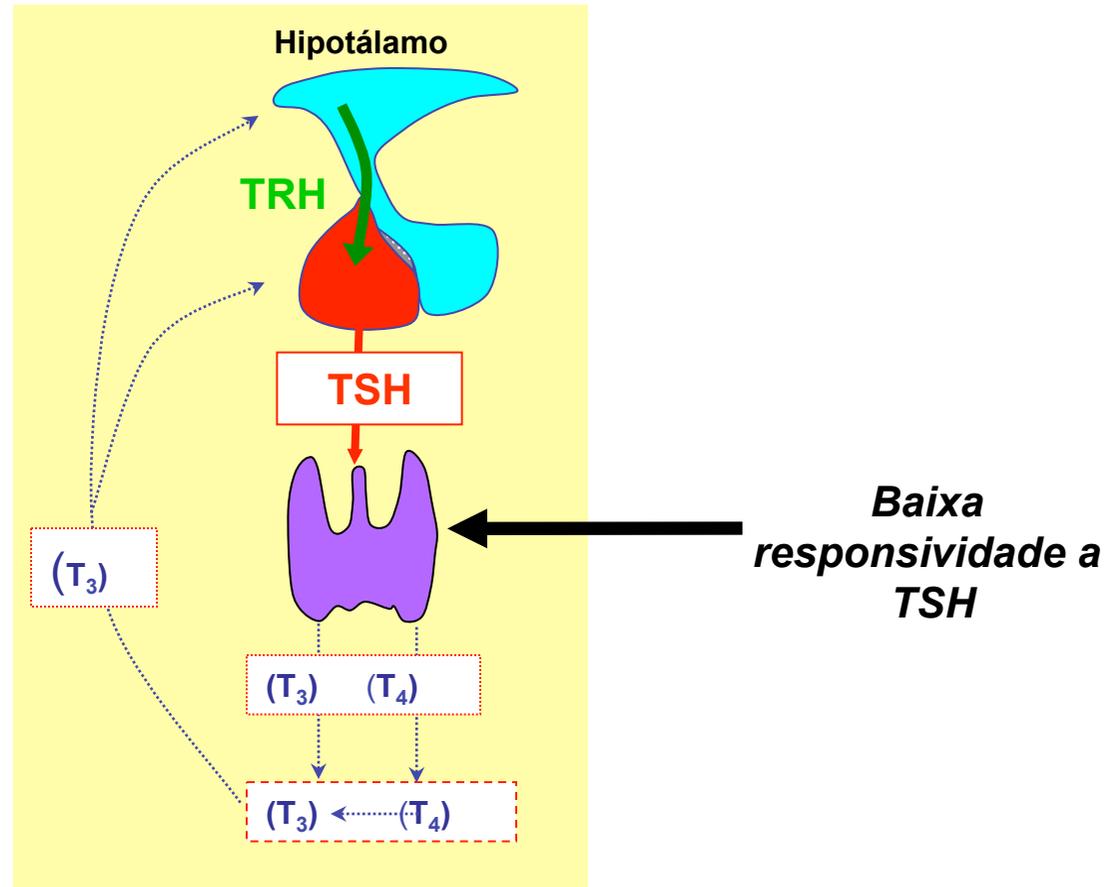
↑ TSH ↓ T4 livre



Tireóide não responde à estimulação por TSH.



Hipotireoidismo primário
Disfunção na própria tireóide



TSH normal ↓ T4



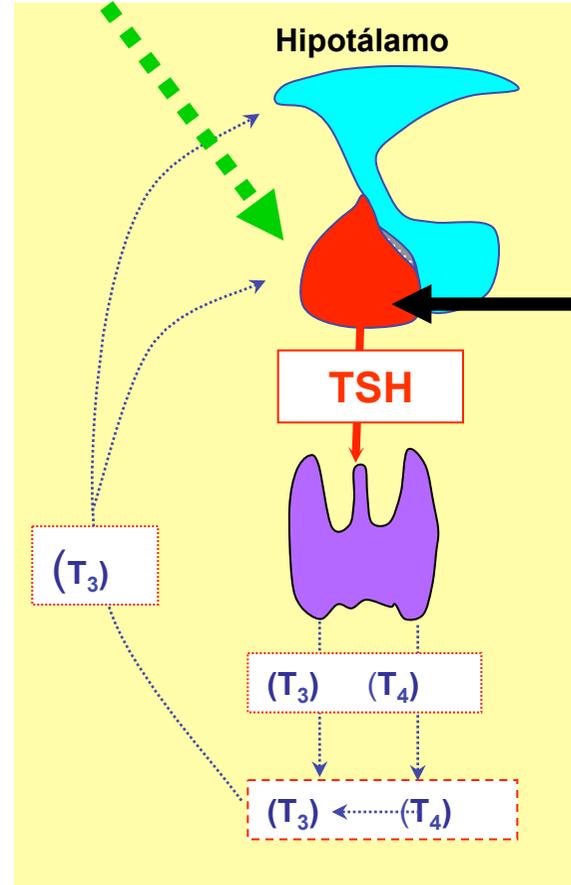
Problema no feedback negativo
(hipófise ou hipotálamo)



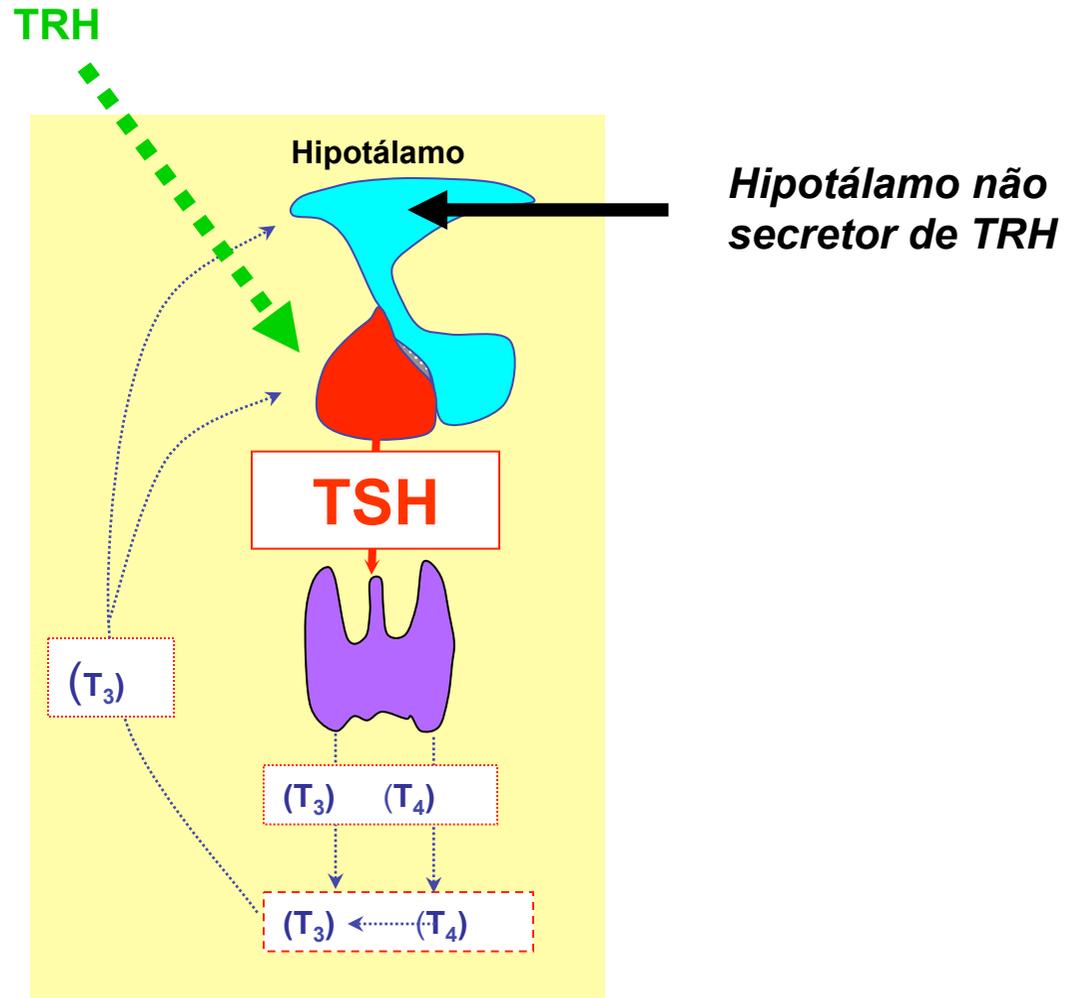
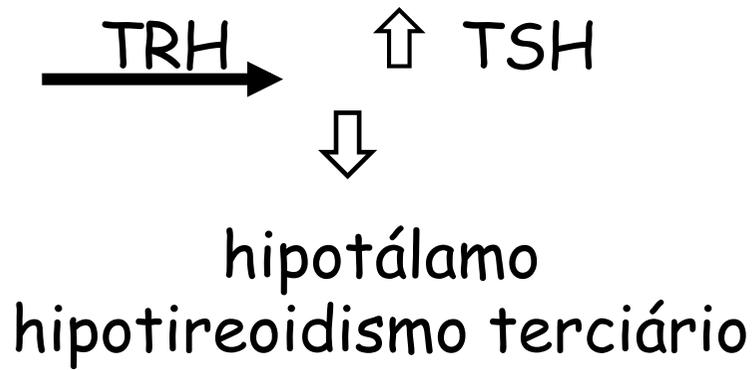
Hipófise

Hipotireoidismo secundário

TRH

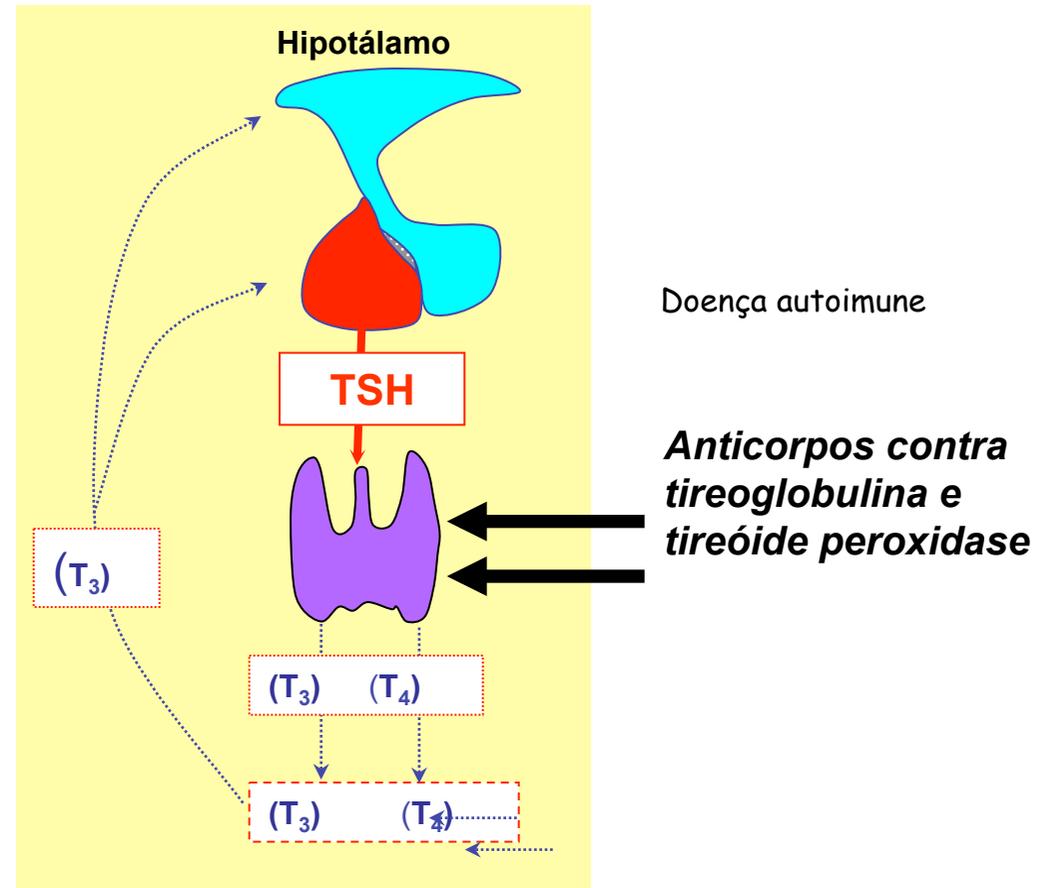


*Ausência de resposta
a TRH indica
problema na hipófise*



Tireoidite de Hashimoto

Forma mais comum de hipotireoidismo

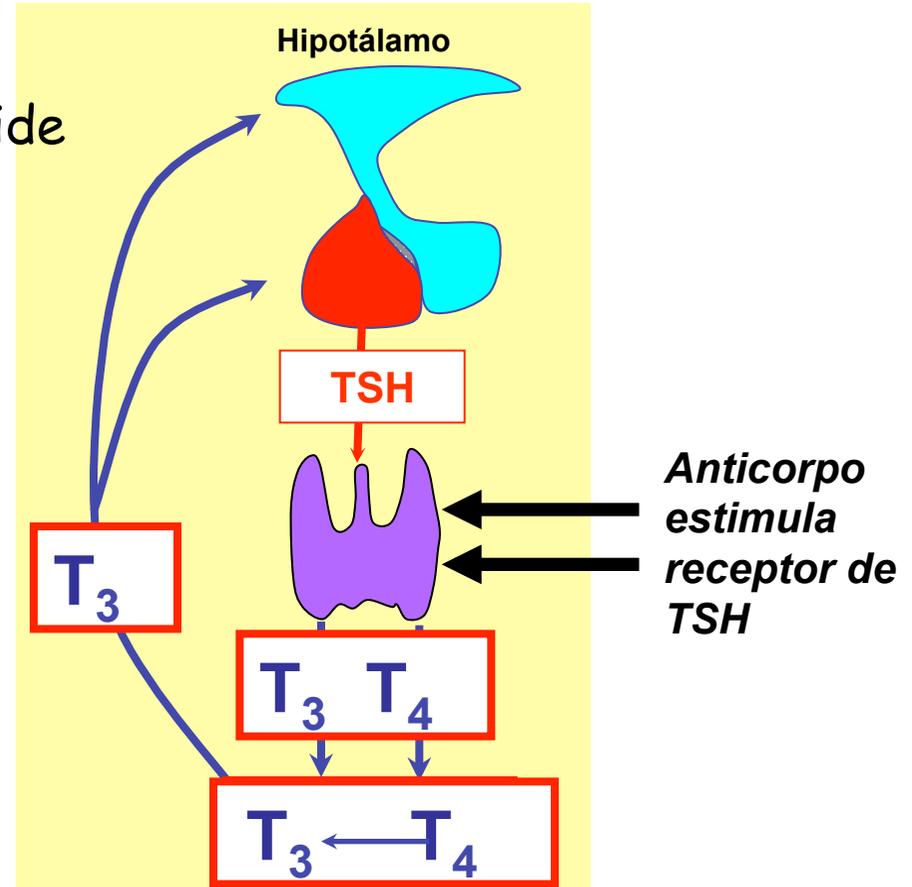


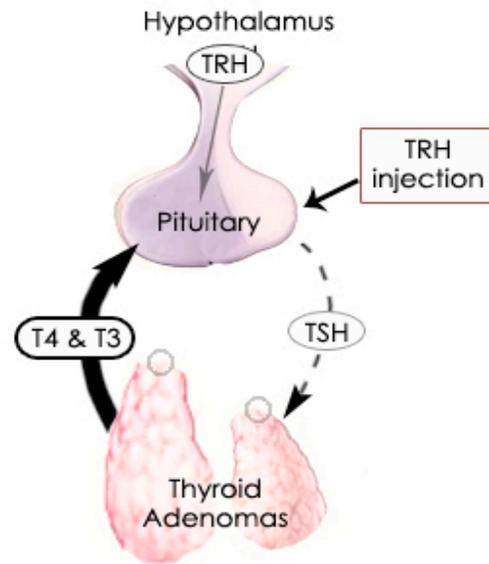
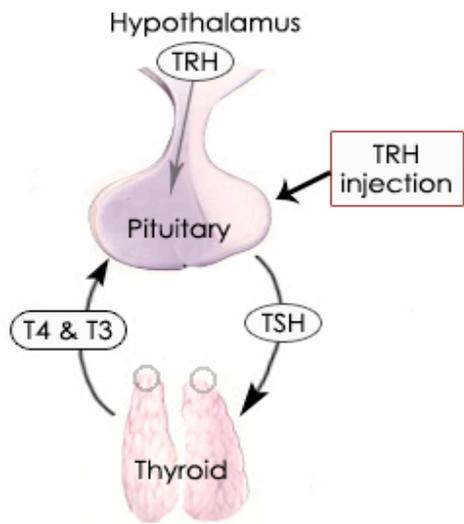
Doença de Graves

Anticorpos se ligam ao receptor de TSH e permanecem ligados por mais tempo que o peptídeo natural TSH

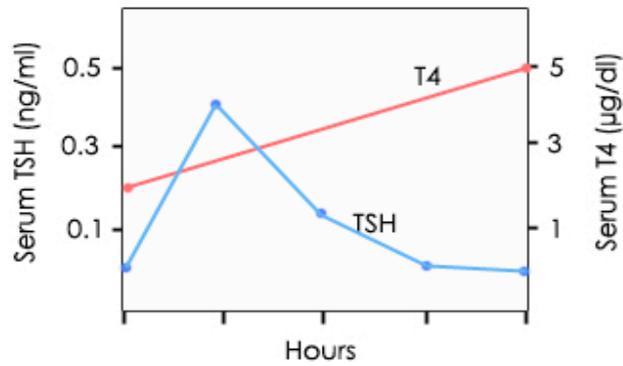


Maior secreção do hormônio da tireóide





Normal Cat



Hyperthyroid Cat

