

**BIF 214**

***Fisiologia Animal***

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

**Fisiologia Celular**

**Controle Neuroendócrino da Homeostase III**

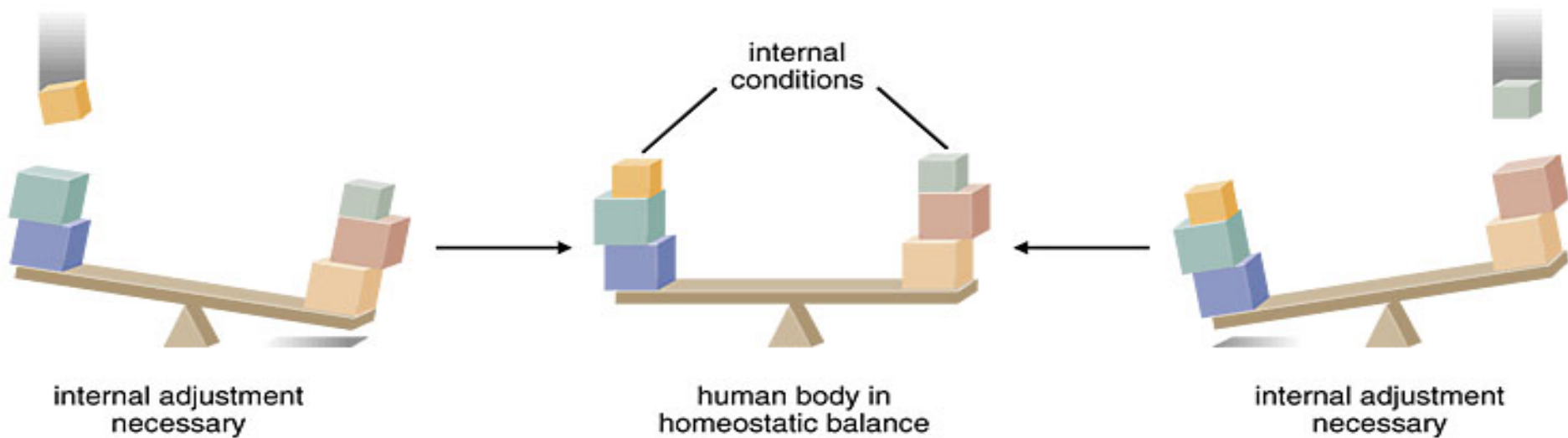
# Função do Sistema Endócrino

## 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:  $\sim 120/80\text{ mmHg}$

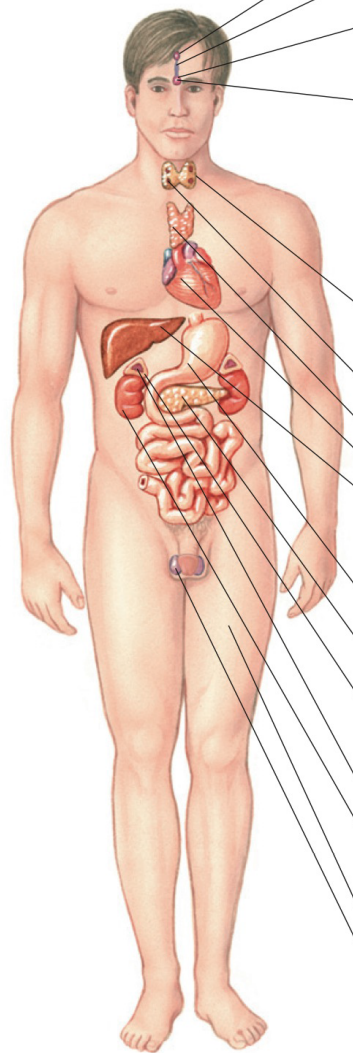


**Figure 1.14 Homeostasis.** The human body is maintained in a state in which the internal conditions remain within normal limits. When this balance is disturbed, the body adjusts its internal conditions, restoring balance.



## RESUMO ANATÔMICO

### HORMÔNIOS



#### LEGENDA

G = glândula  
 C = células endócrinas  
 N = neurônios  
 P = peptídeo  
 S = esteroide  
 A = derivado de aminoácidos

Localização	Hormônios	Alvo(s) primário(s)
Glândula pineal	Melatonina [A]	Encéfalo, outros tecidos
Hipotálamo (N)	Hormônios tróficos [P] (ver Fig. 7-13);	Adeno-hipófise
Neuro-hipófise (N)	Ocitocina [P] Vasopressina (ADH) [P]	Mama e útero Rim
Adeno-hipófise (G)	Prolactina [P] Hormônio do crescimento (GH, somatotrofina) [P] Corticotrofina (ACTH) [P] Tireotrofina (TSH) [P] Hormônio folículo-estimulante (FSH) [P] Hormônio luteinizante (LH) [P]	Mama Fígado, muitos tecidos Córtex da suprarrenal Glândula tireoide Gônadas Gônadas
Tireoide (G)	Tri-hidrotironina e tiroxina (T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> ) [A] Calcitonina (CT) [P]	Muitos tecidos Ossos
Paratireoide (G)	Hormônio da paratireoide (PTH) [P]	Ossos, rins
Timo (G)	Timosina, tímopoietina [P]	Linfócitos
Coração (C)	Peptídeo atrial natriurético [P]	Rins
Fígado (C)	Angiotensinogênio [P] Fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) [P]	Córtex da suprarrenal, vasos sanguíneos Muitos tecidos
Estômago e intestino delgado (C)	Gastrina, colecistocina (CCK), secretina e outros [P]	Trato gastrointestinal e pâncreas
Pâncreas (G)	Insulina, glucagon, somatostatina, polipeptídeo pancreático [P]	Muitos tecidos
Córtex da suprarrenal (G)	Aldosterona [E] Cortisol [E] Androgênios [E]	Rins Muitos tecidos Muitos tecidos
Medula da suprarrenal (N)	Adrenalina, noradrenalina [A]	Muitos tecidos
Rim (C)	Eritropoietina [P] 1,25-di-hidroxitamina D <sub>3</sub> (calciferol) [E]	Medula óssea Intestino
Pele (C)	Vitamina D <sub>3</sub> [E]	Forma intermediária do hormônio
Testículos (homens) (G)	Androgênio [E] Inibina [P]	Muitos tecidos Adeno-hipófise
Ovários (mulheres) (G)	Estrogênios e progesterona [E] Inibina [P] Relaxina (gestação) [P]	Muitos tecidos Adeno-hipófise Músculo uterino
Tecido adiposo (C)	Leptina, adiponectina, resistina [P]	Hipotálamo, outros tecidos
Placenta (apenas mulheres grávidas) (C)	Estrogênios e progesterona [E] Somatotropina coriônica [P] Gonadotropina coriônica [P]	Muitos tecidos Muitos tecidos Corpo lúteo

**Table 1-1** Classical Endocrine Glands and Their Hormones

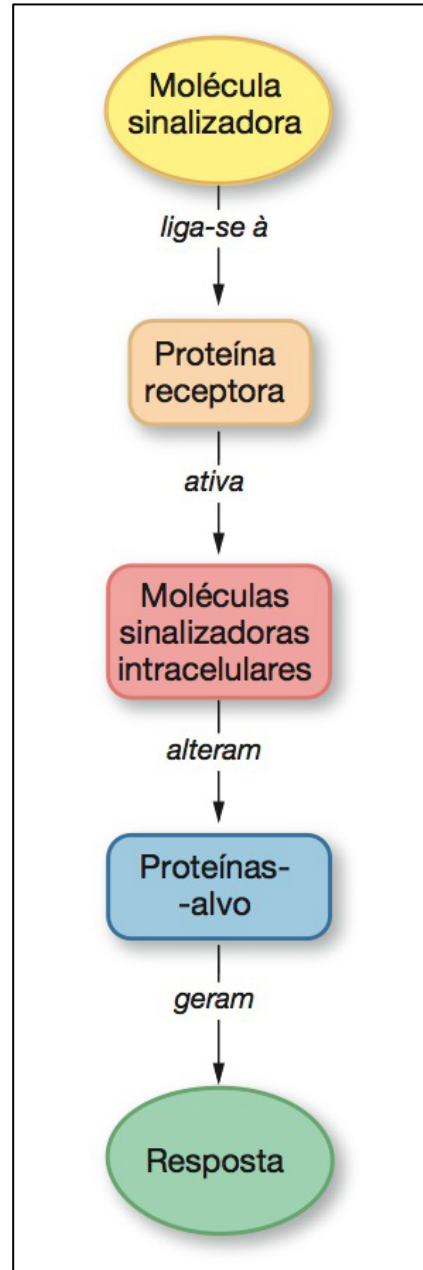
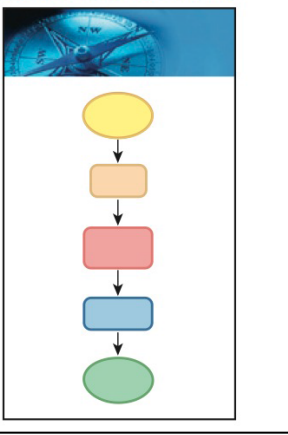
Gland		Hormone
Pituitary	Anterior lobe	Luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), growth hormone (GH), adrenocorticotropin (ACTH), $\beta$ -lipotropin, $\beta$ -endorphin, thyroid-stimulating hormone (TSH)
	Intermediate lobe	Melanocyte-stimulating hormone (MSH), $\beta$ -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

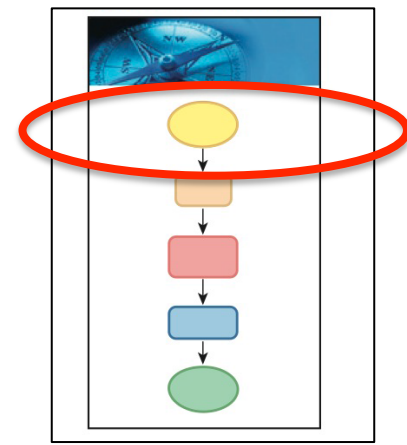
Organ	Hormone
Brain (especially hypothalamus)	Corticotropin-releasing hormone (CRH), thyrotropin-releasing hormone TRH), luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH), growth hormone-releasing hormone (GHRH), somatostatin, growth factors <sup>a</sup> (fibroblast growth factors, transforming growth factor- $\alpha$ (TGF- $\alpha$ ), transforming growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ ), 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- $\beta$
Macrophages, lymphocytes	Cytokines, TGF- $\beta$ , pro-opiomelanocortin (POMC)-derived peptides
Various sites	Epidermal growth factor (EGF), TGF- $\alpha$ , neuregulins, neurotrophins

<sup>a</sup>Not considered to be hormones, but they can act as such.

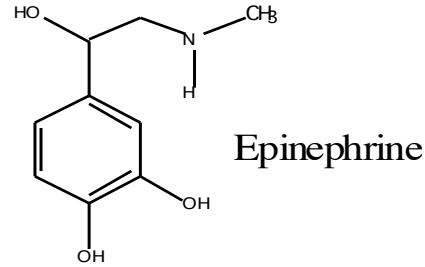
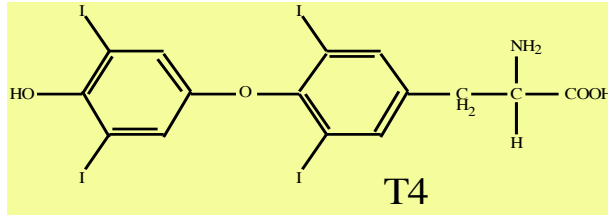
# Padrão Geral de uma Via de Sinalização



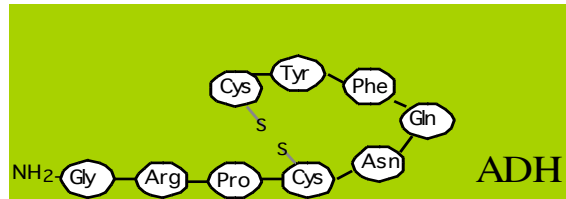
# Natureza química dos hormônios



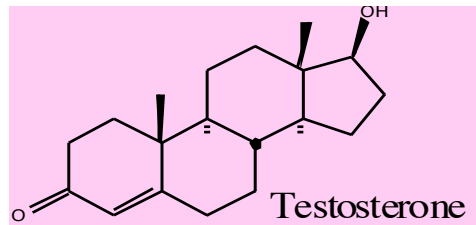
## 1. Derivados de Aminoácidos



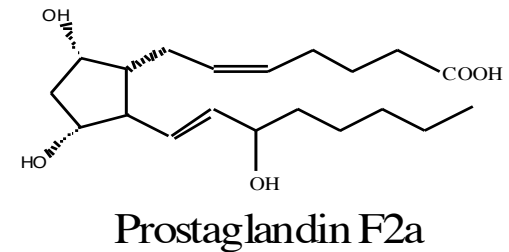
## 2. Peptídicos ou proteicos



## 3. Esteroides

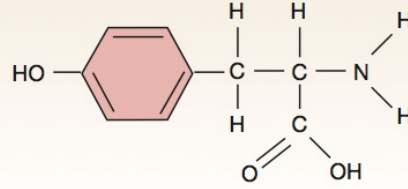


## 4. Derivados de Ácido Graxo/ Eicosanoides



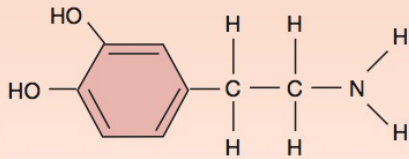


**Tirosina**  
é o aminoácido precursor das catecolaminas e dos hormônios da tireoide.

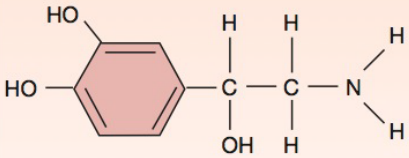


### Catecolaminas

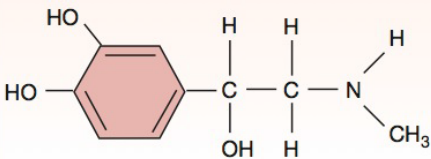
são produzidas pela modificação das cadeias laterais da tirosina.



Dopamina



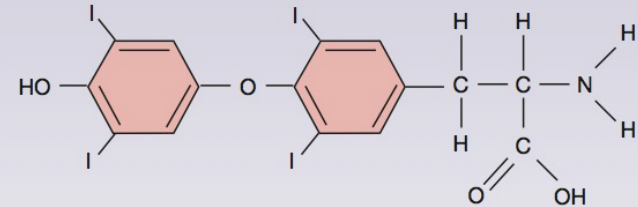
Noradrenalina



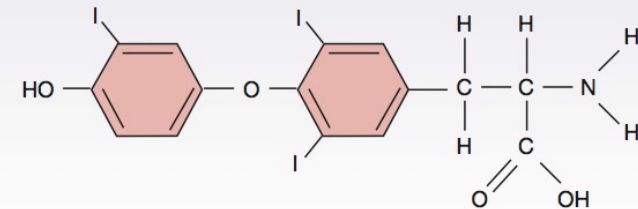
Adrenalina

### Hormônios da tireoide

são sintetizados a partir de duas tirosinas e átomos de iodo (I).



Tiroxina (Tetraiodotironina, T<sub>4</sub>)

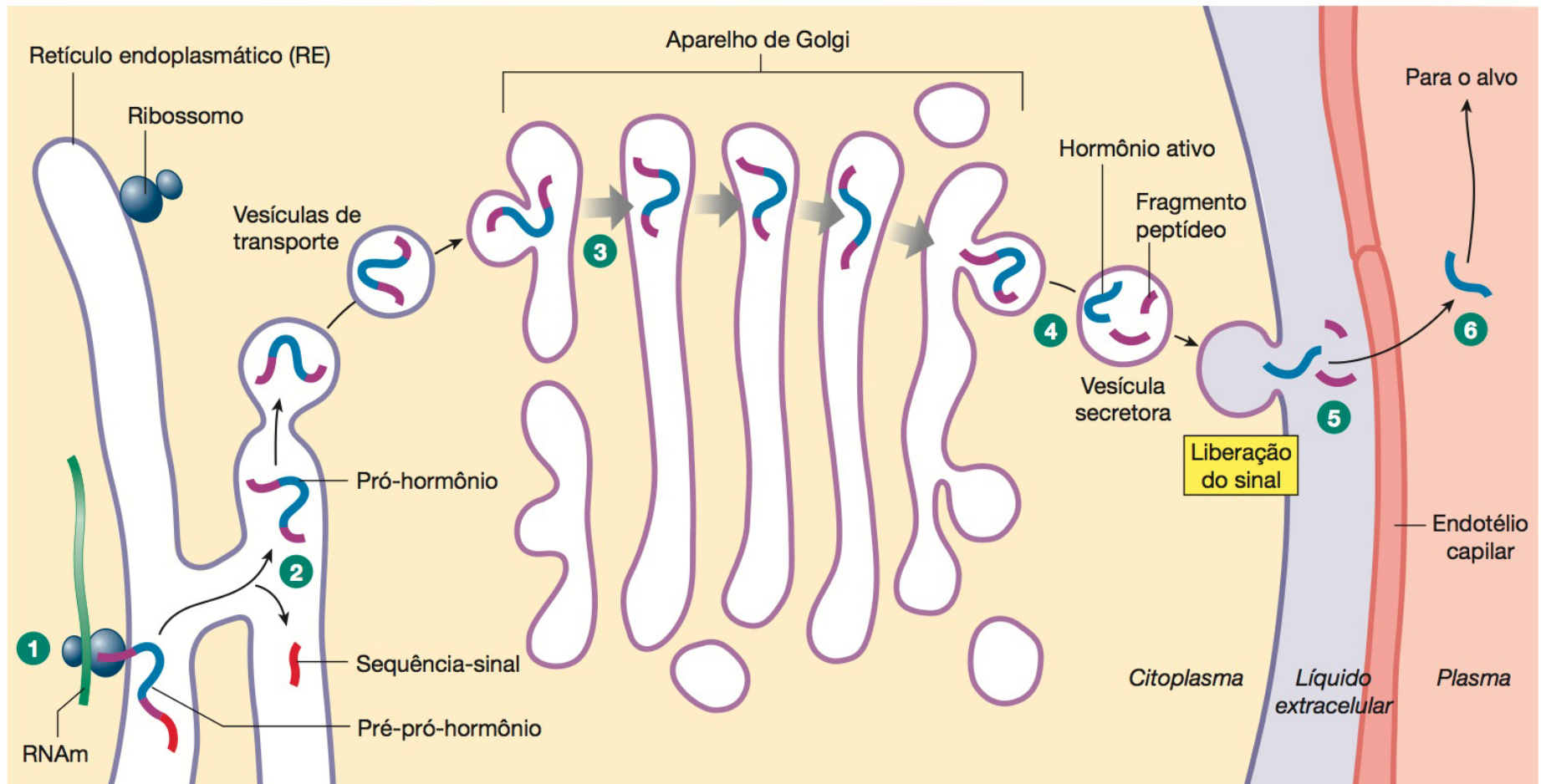


Tri-iodotironina (T<sub>3</sub>)

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

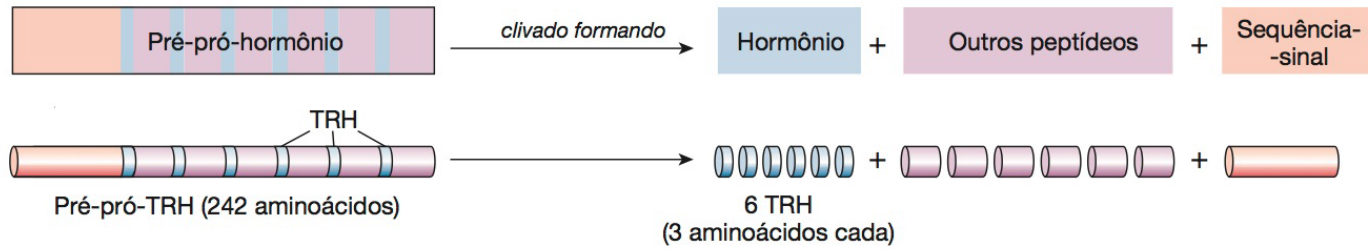
# Síntese, empacotamento e liberação de hormônios peptídeos

- 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.

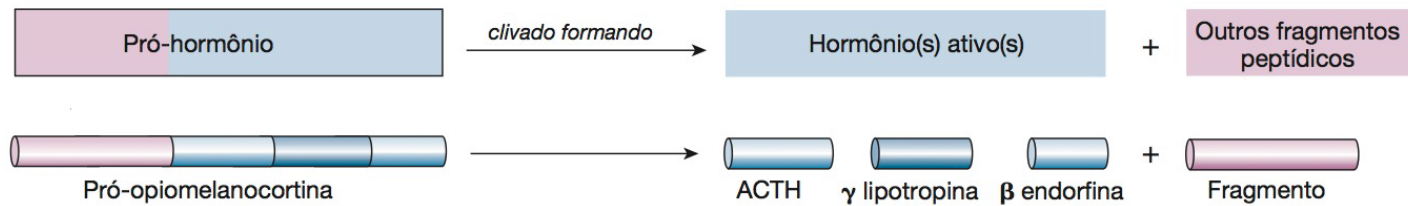


# Processamento de hormônios peptídeos

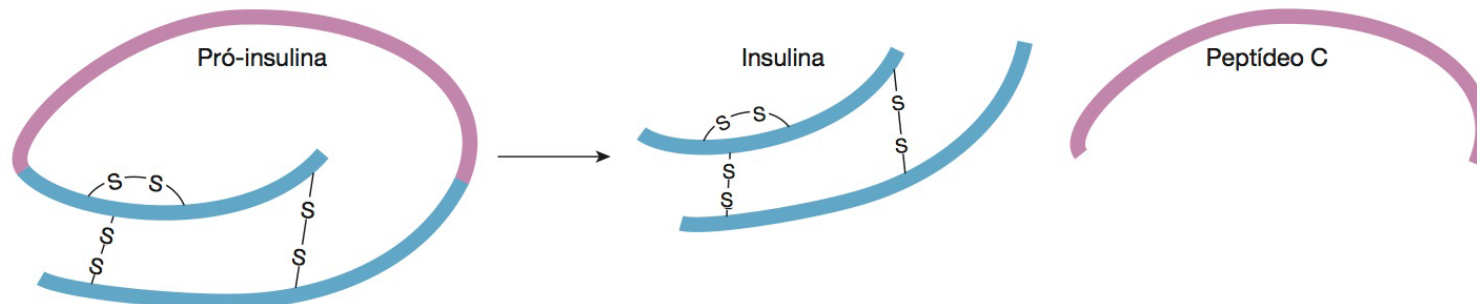
(a) O pré-pró-TRH (hormônio liberador da tireotropina) possui seis cópias do hormônio TRH de três aminoácidos.



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



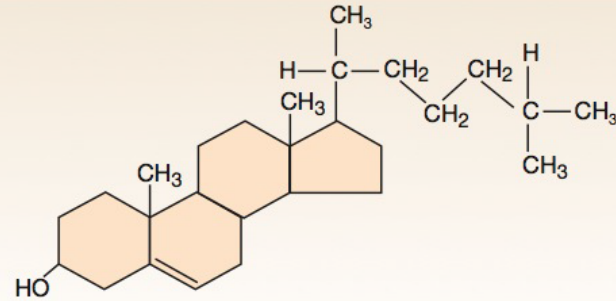
(c) A cadeia peptídica do pró-hormônio da insulina dobra-se sobre si mesma com o auxílio de ligações dissulfeto (S-S). O pró-hormônio é clivado originando insulina e peptídeo C.





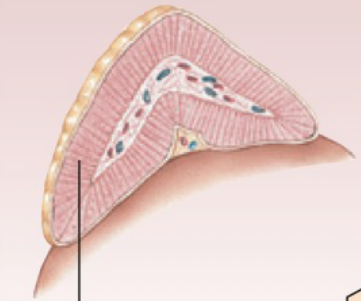
# Exemplos de hormônios esteróides derivados do colesterol

O **colesterol** é a molécula precursora de todos os hormônios esteróides

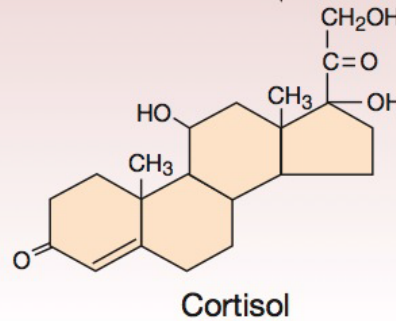
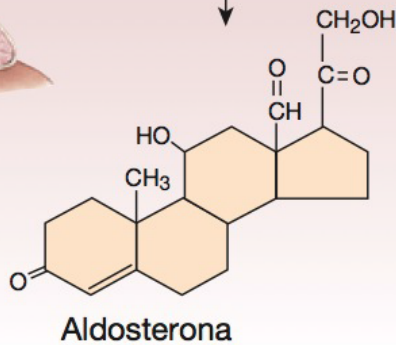


É modificado por enzimas que produzem os hormônios esteróides, como

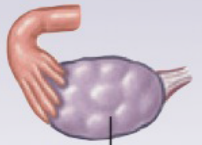
**No córtex da suprarrenal**



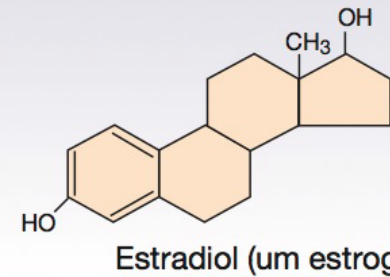
Córtex da suprarrenal



**No ovário**



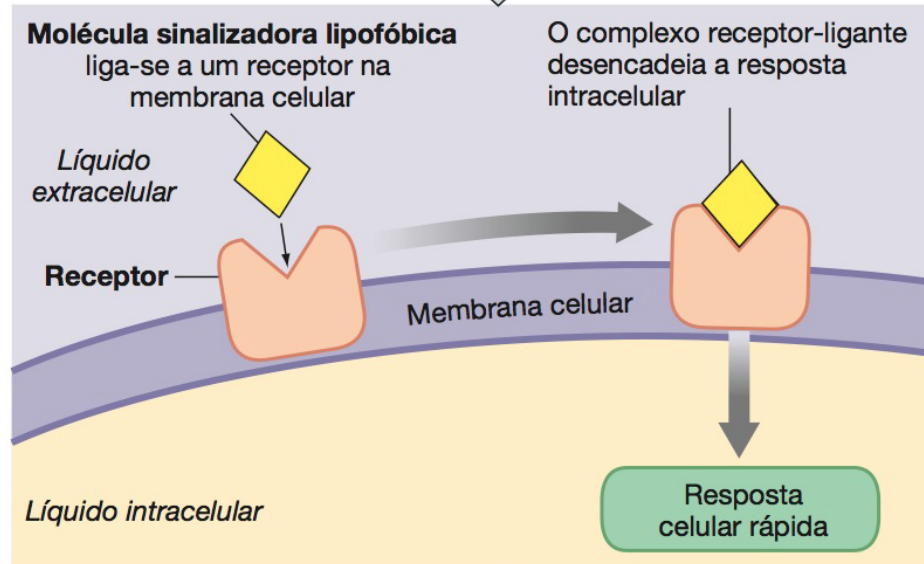
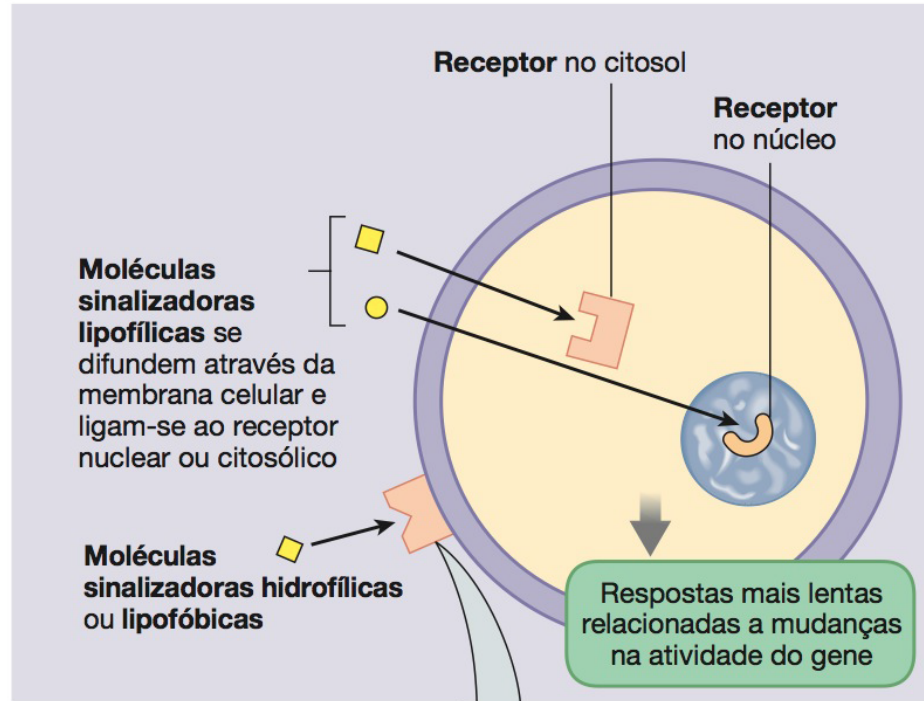
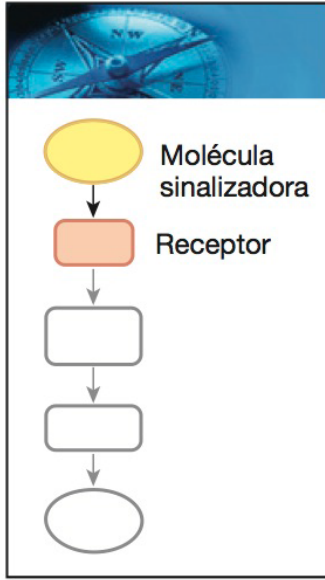
Ovário



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

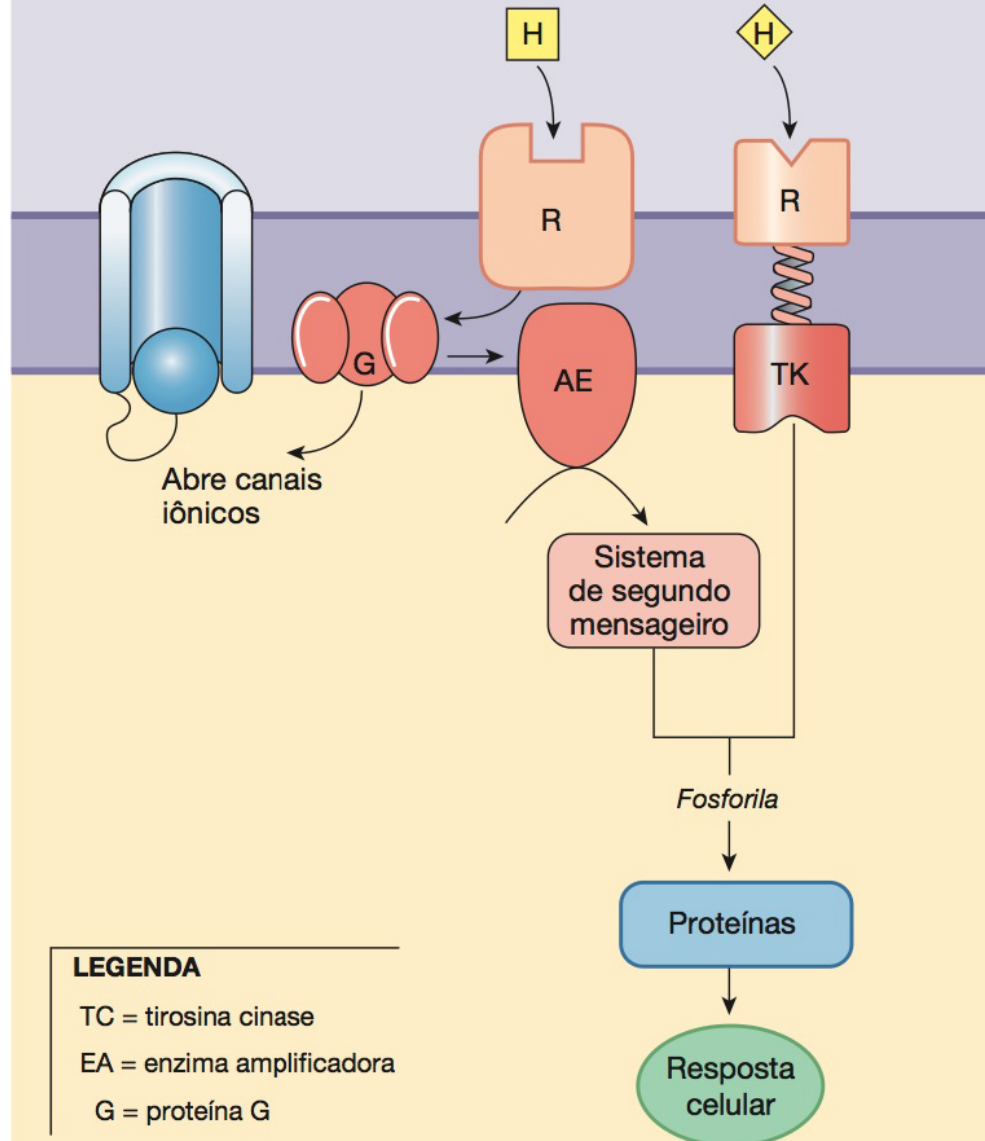
	<b>HORMÔNIOS PEPTÍDEOS</b>	<b>HORMÔNIOS ESTEROIDES</b>	<b>DERIVADOS DA TIROSINA</b>	
			<b>CATECOLAMINAS</b>	<b>HORMÔNIO DA TIREOIDE</b>
<b>Síntese e armazenamento</b>	Síntese prévia; armazenamento em vesículas secretórias	Sintetizados a partir de precursores de acordo com a demanda	Síntese prévia; armazenamento em vesículas secretórias	Síntese prévia; precursor armazenado em vesículas secretórias
<b>Liberação da célula secretora</b>	Exocitose	Difusão simples	Exocitose	Difusão simples
<b>Transporte no sangue</b>	Dissolvidos no plasma	Ligados a proteínas transportadoras	Dissolvidas no plasma	Ligados a proteínas transportadoras
<b>Meia-vida</b>	Curta	Longa	Curta	Longa
<b>Localização do receptor</b>	Membrana celular	Citoplasma ou núcleo; alguns também têm receptor na membrana	Membrana celular	Núcleo
<b>Resposta à ligação do ligante ao receptor</b>	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
<b>Resposta geral do alvo</b>	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
<b>Exemplos</b>	Insulina, hormônio da paratireoide	Estrogênio, androgênios, cortisol	Adrenalina, noradrenalina	Tiroxina (T <sub>4</sub> )

# NAVEGADOR



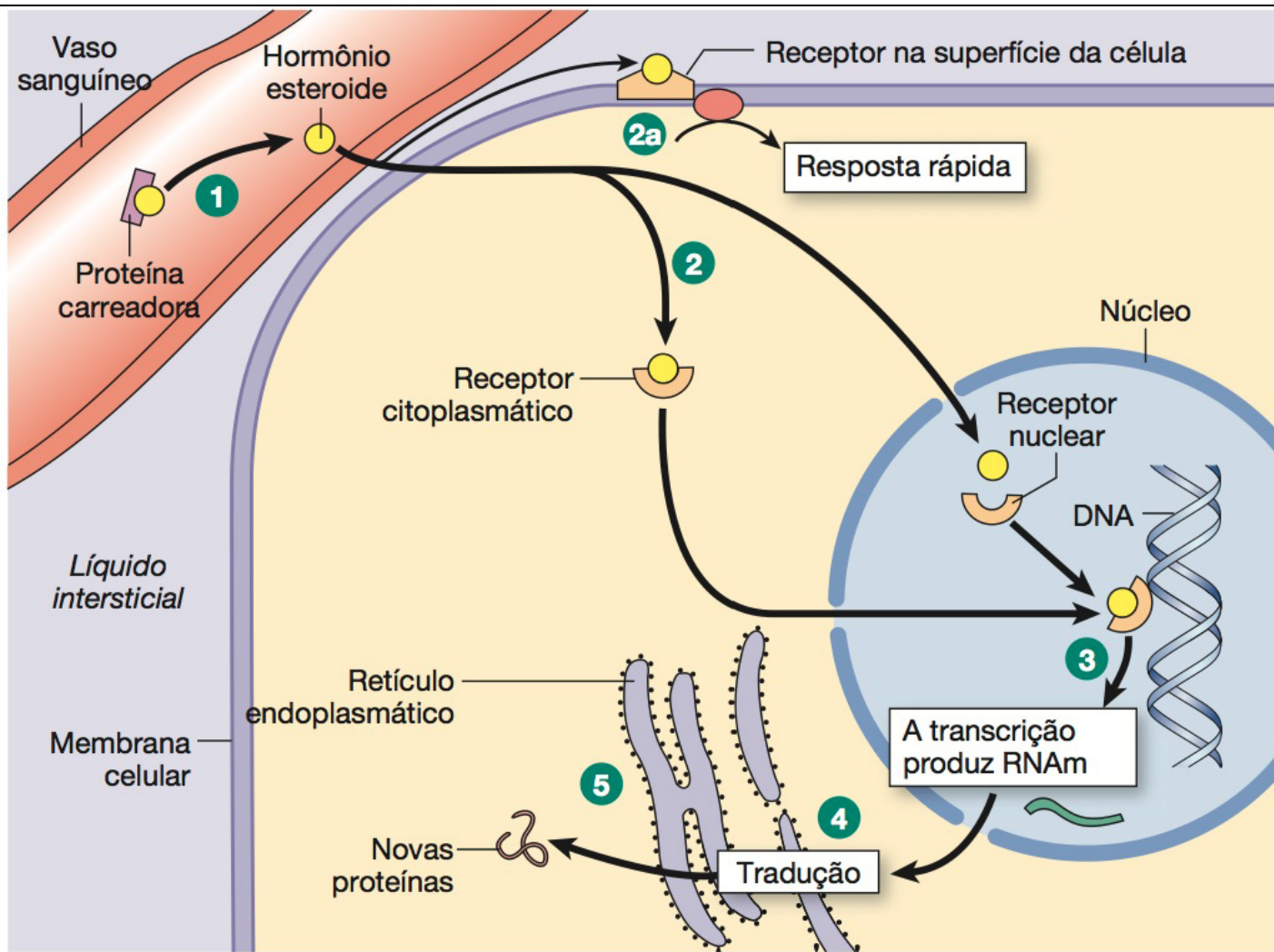
# Receptores de membrana e transdução de sinais de hormônios peptídeos

Hormônios peptídeos (H) não podem entrar nas suas células-alvo e devem ligar-se a receptores de membrana (R) para iniciar o processo da transdução de sinal.





# Ação dos hormônios esteróides



**1** A maioria dos esteróides hidrofóbicos está ligada a proteínas carreadoras plasmáticas. Somente hormônios não ligados podem difundir-se para dentro das células-alvo.

**2** Os receptores de hormônios esteróides estão no citoplasma ou no núcleo.

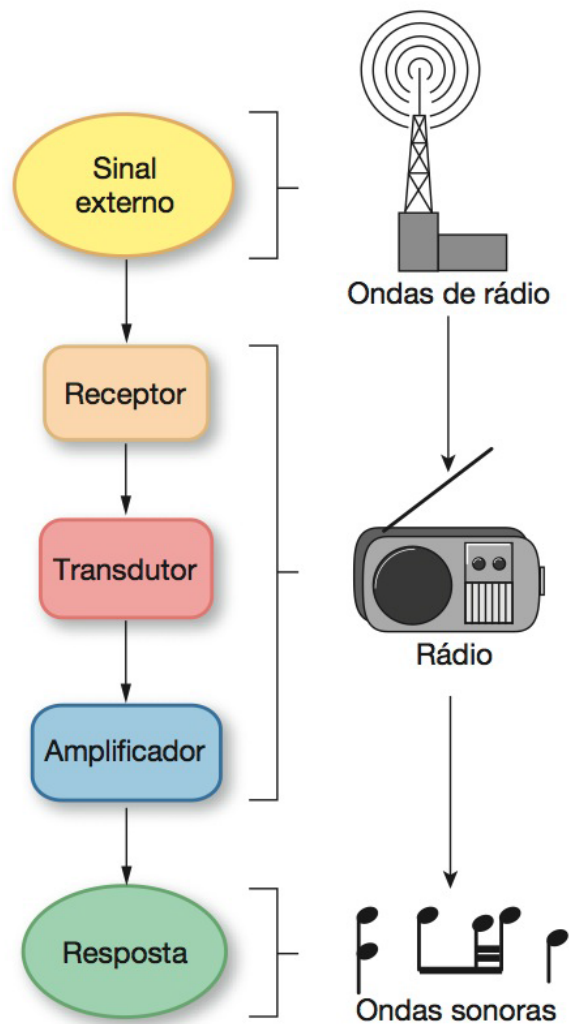
**2a** Alguns hormônios esteróides também se ligam a receptores de membrana que usam sistemas de segundo mensageiro para criar respostas celulares rápidas.

**3** O complexo hormônio-receptor liga-se ao DNA e ativa ou inibe um ou mais genes.

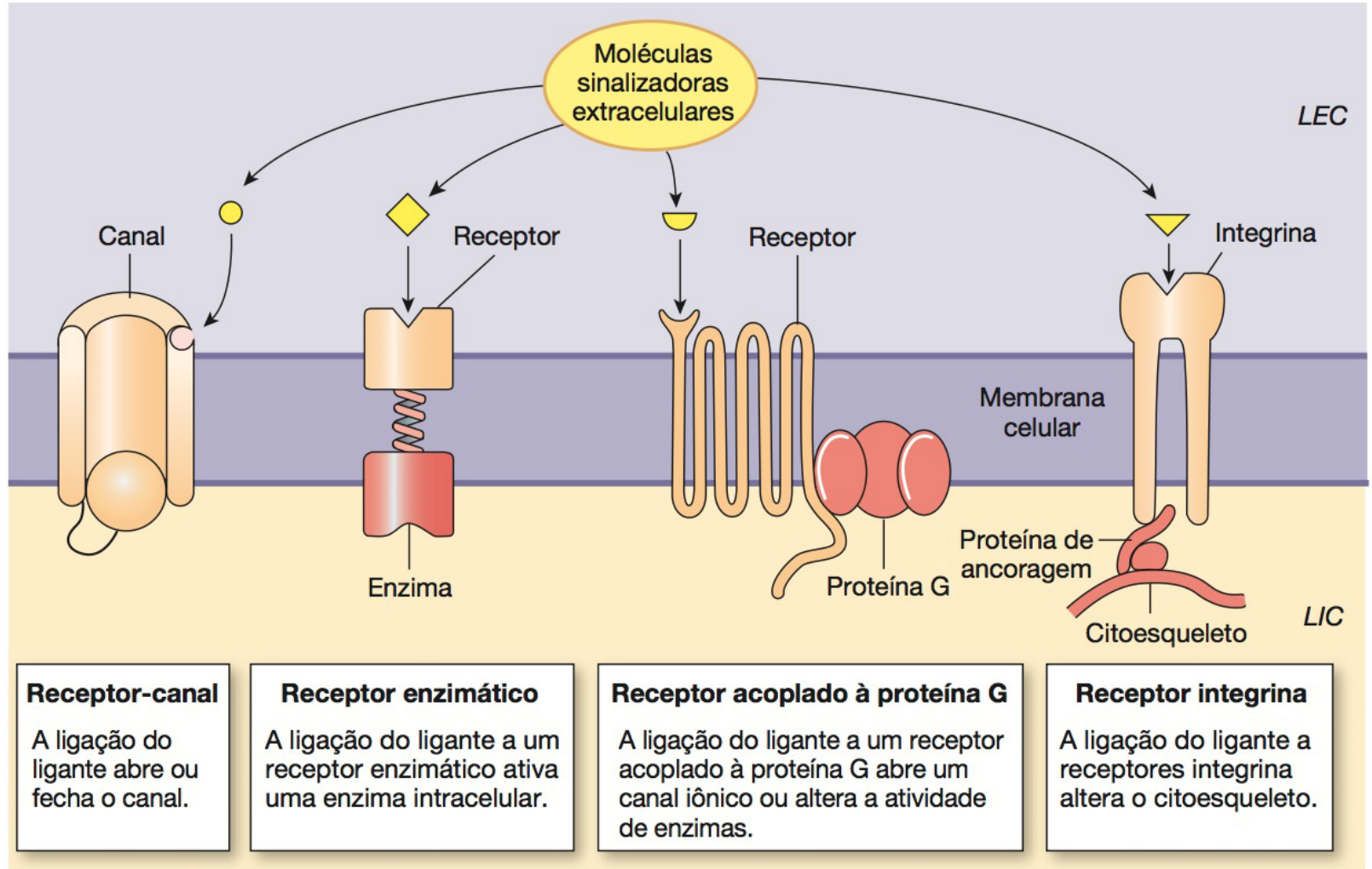
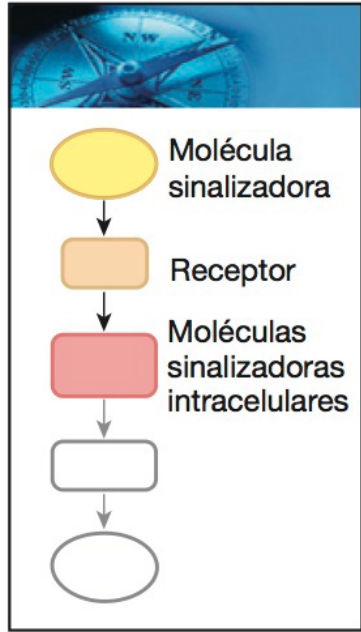
**4** Genes ativados produzem novos RNAm que se movem de volta para o citoplasma.

**5** A tradução produz novas proteínas para os processos celulares.

A **transdução de sinal** converte uma forma de sinal em uma forma diferente.



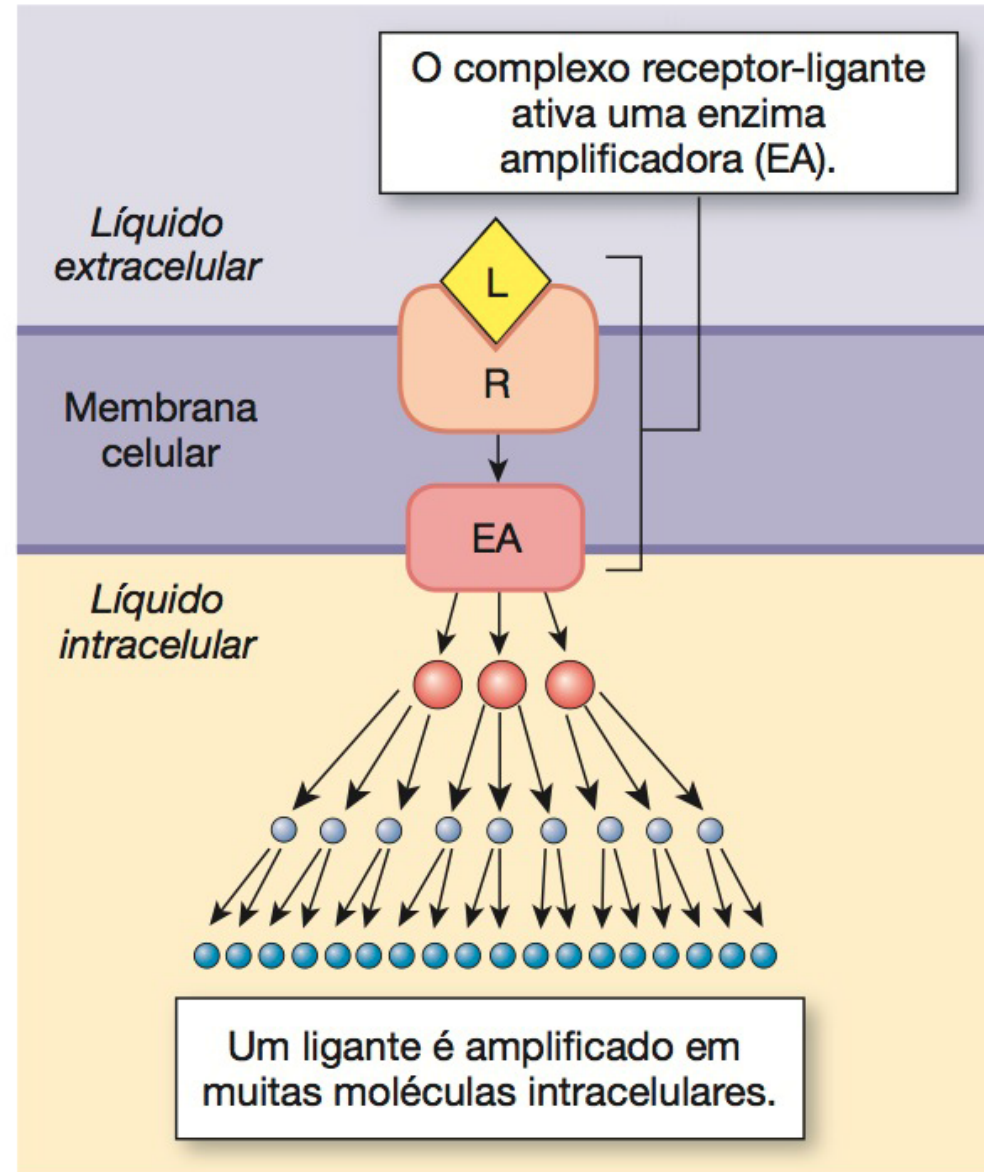
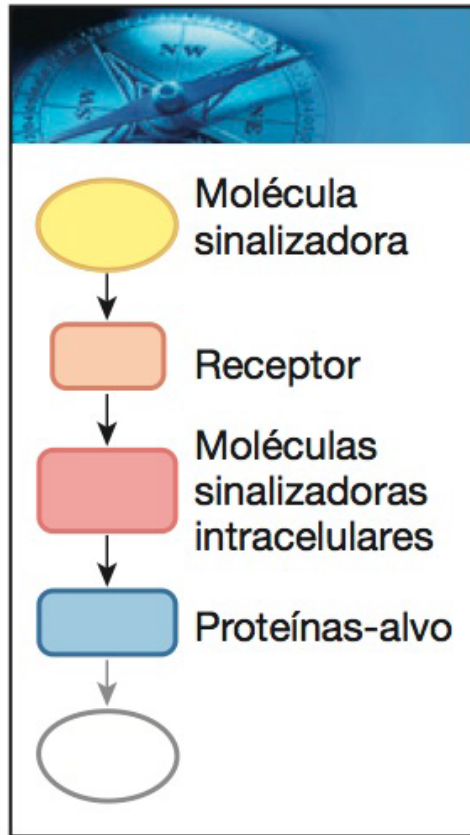
## NAVEGADOR



● FIGURA 6-5 As quatro categorias de receptores de membrana.

# Amplificação do sinal

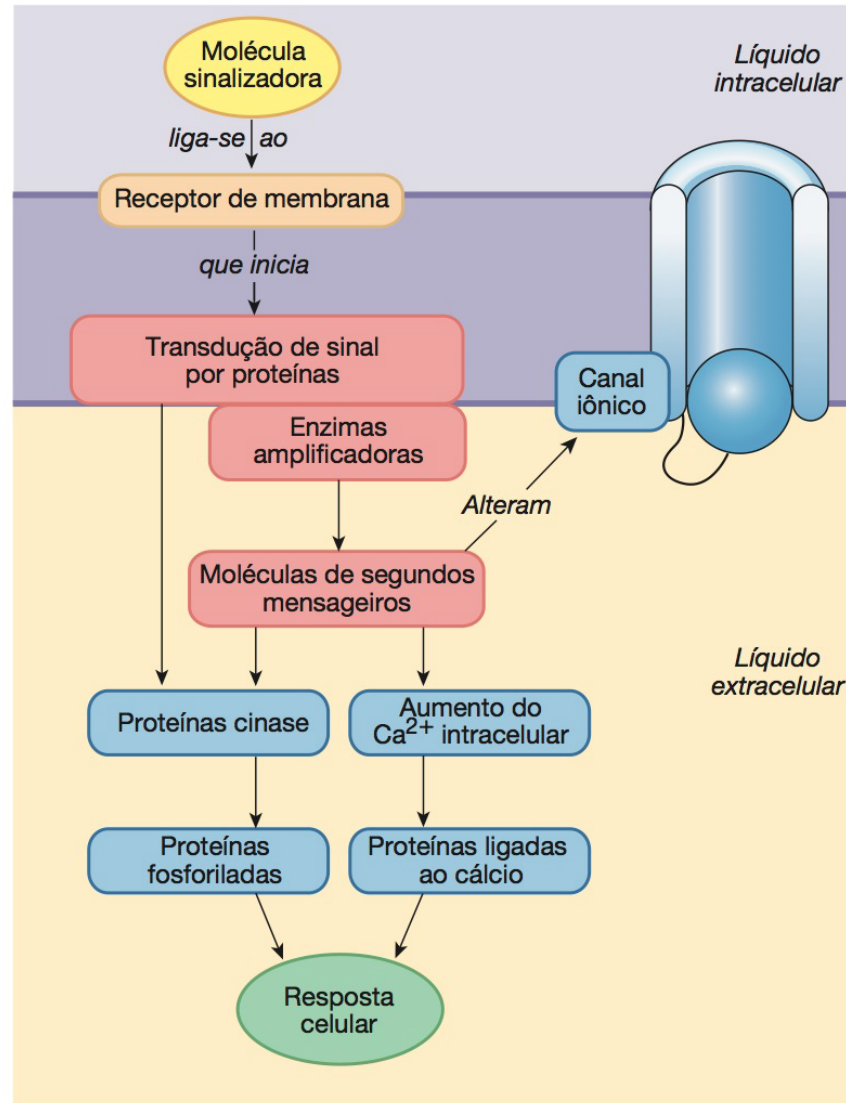
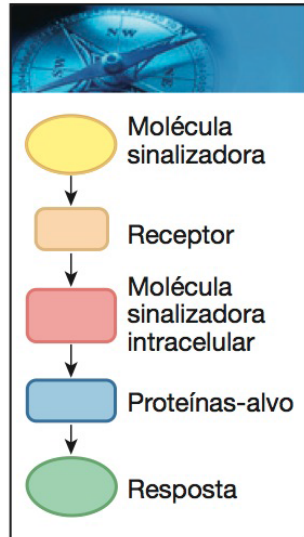
## NAVEGADOR





# Transdução do sinal biológico: conversão de sinais químicos em respostas celulares

## NAVEGADOR

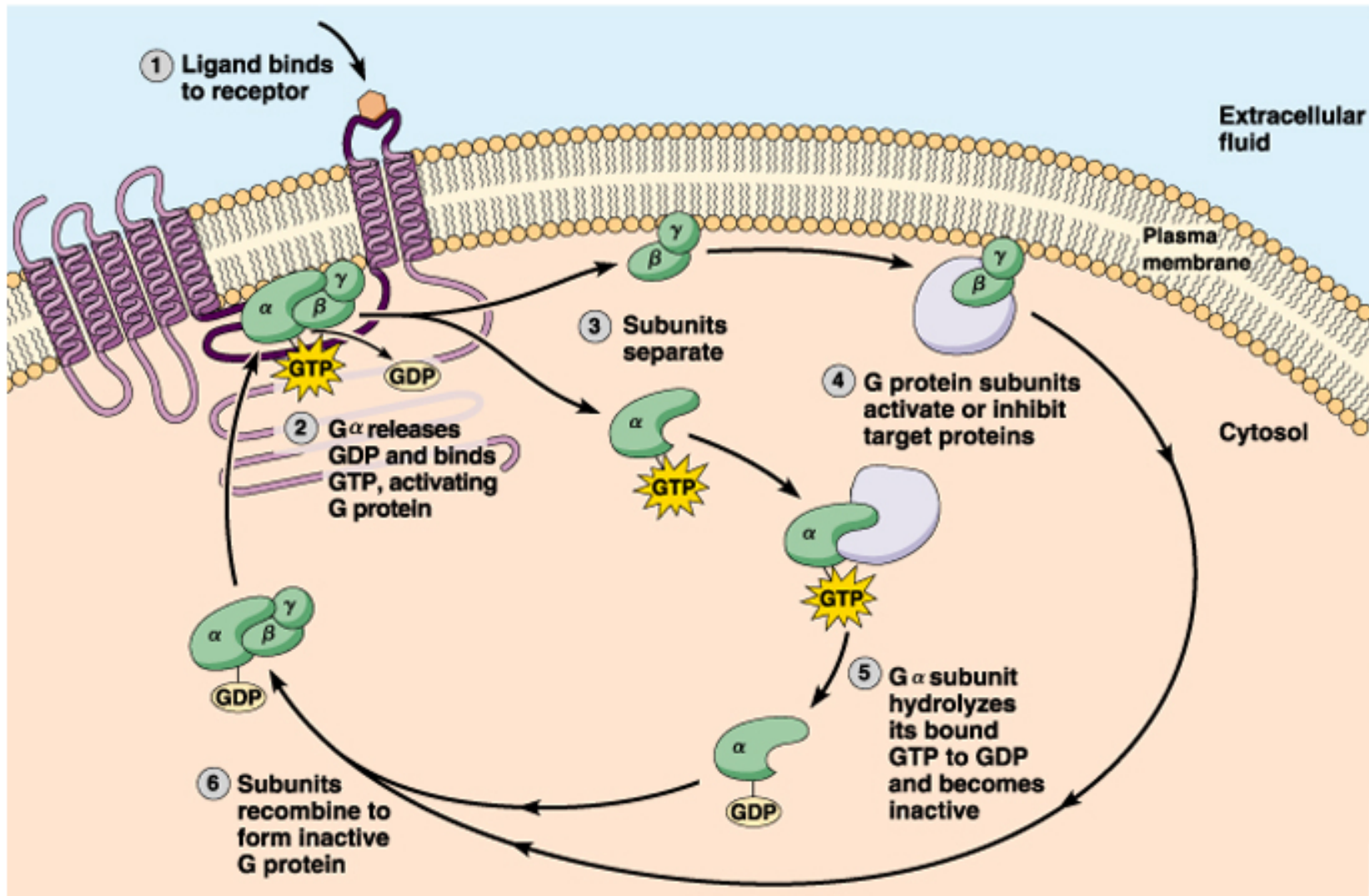


**TABELA 6-1****Enzimas amplificadoras**

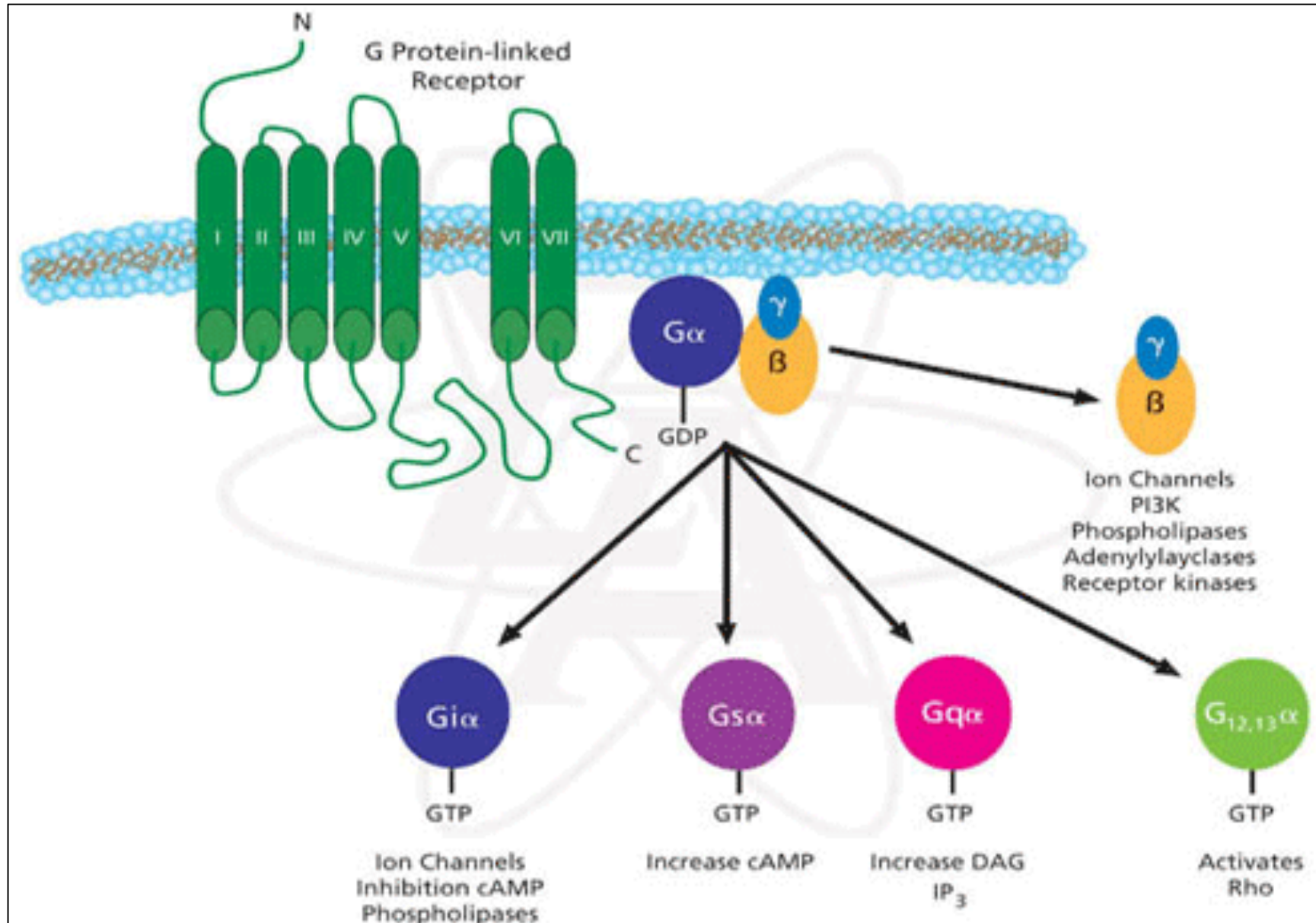
<b>ENZIMA AMPLIFICADORA</b>	<b>LOCALIZAÇÃO NA CÉLULA</b>	<b>ATIVADA POR</b>	<b>CONVERTE</b>	<b>EM</b>
Adenilato ciclase	Membrana	Receptor acoplado à proteína G	ATP	AMPc
Guanilato ciclase	Membrana Citosol	Receptor enzimático Óxido nítrico (NO)	GTP	GMPc
Fosfolipase C	Membrana	Receptor acoplado à proteína G	Fosfolipídeos de membrana	IP <sub>3</sub> e DAG*

\*IP<sub>3</sub>, trifosfato de inositol; DAG, diacilglicerol.

# Receptores acoplados à proteína G (GPCR)

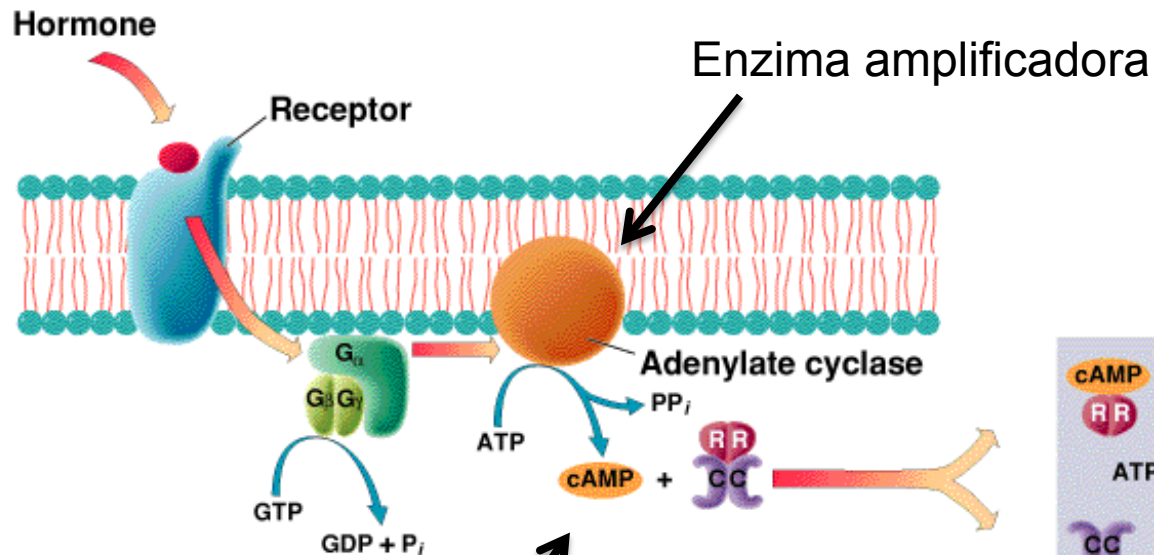


# Diversidade de vias de transdução do sinal de GPCR

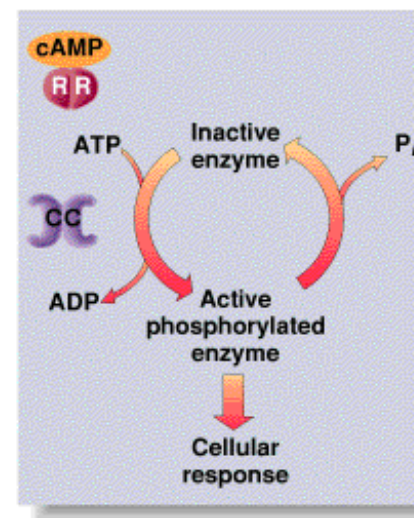


# Via de Transdução - Gs / AMPc

Campbell, Biochemistry, 3/e  
Text Figure 20.05



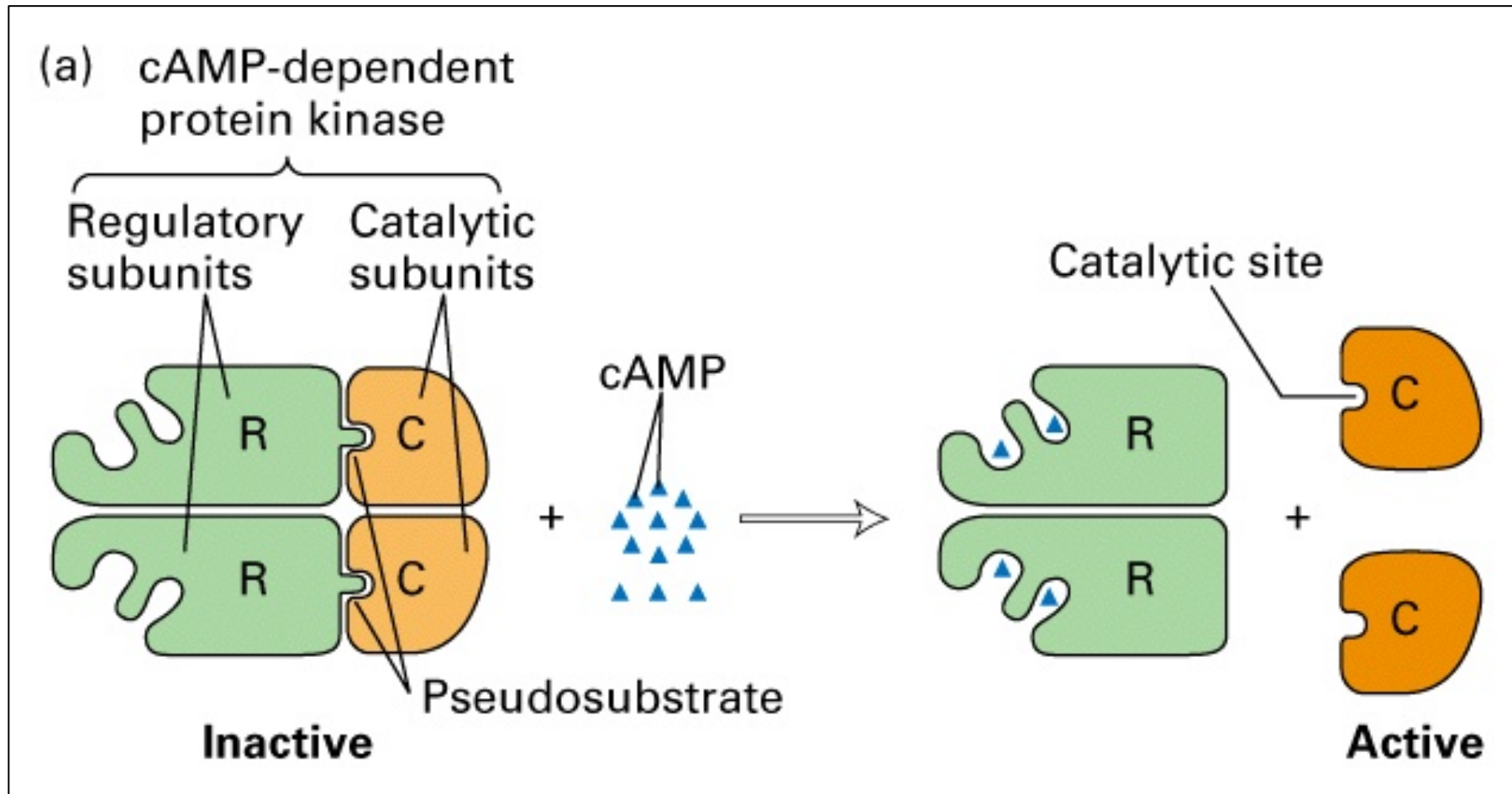
Segundo mensageiro

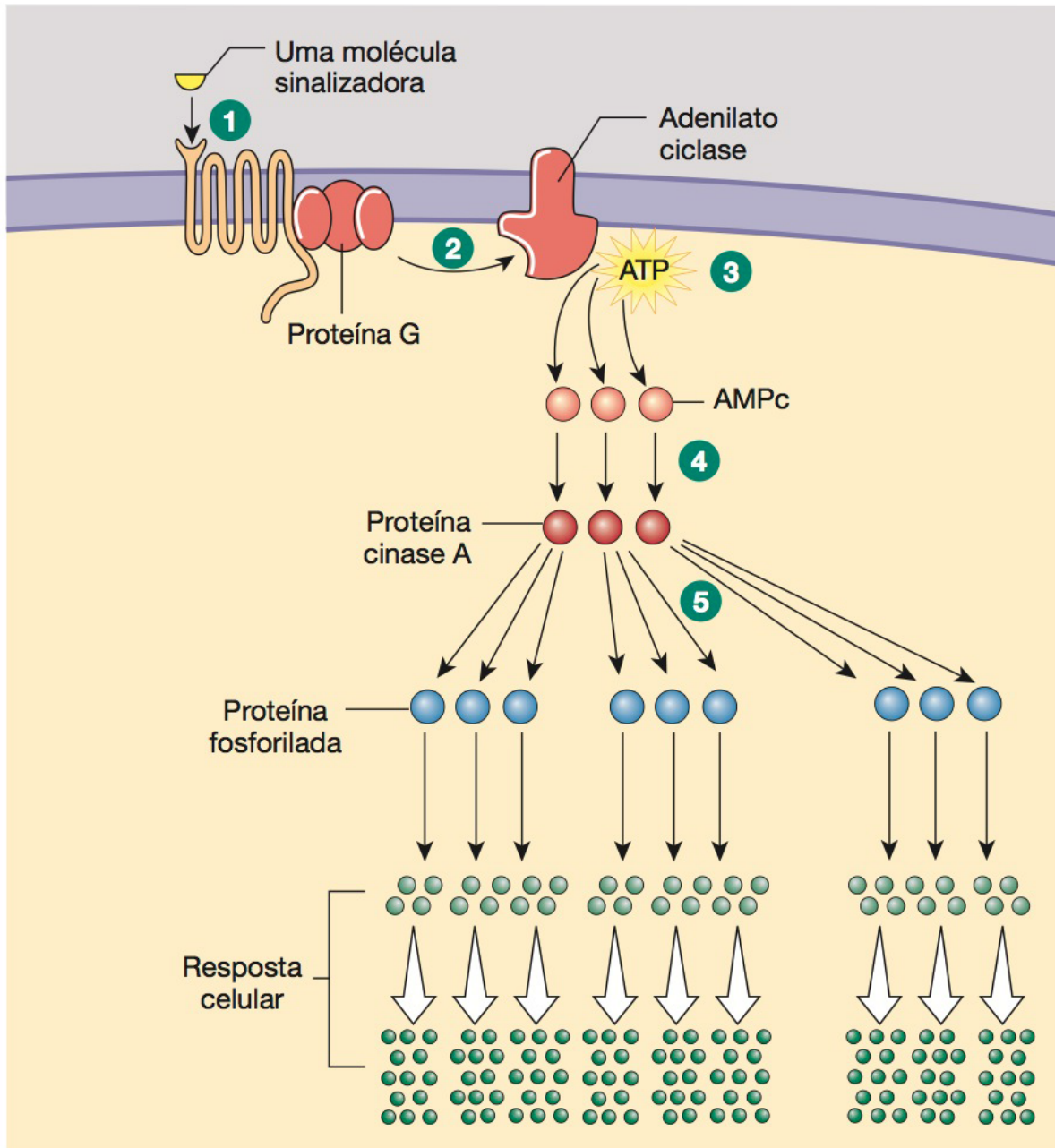


Harcourt Brace & Company



# Ativação da PKA





1 A molécula sinalizadora liga-se ao receptor acoplado à proteína G, o qual ativa a proteína G.

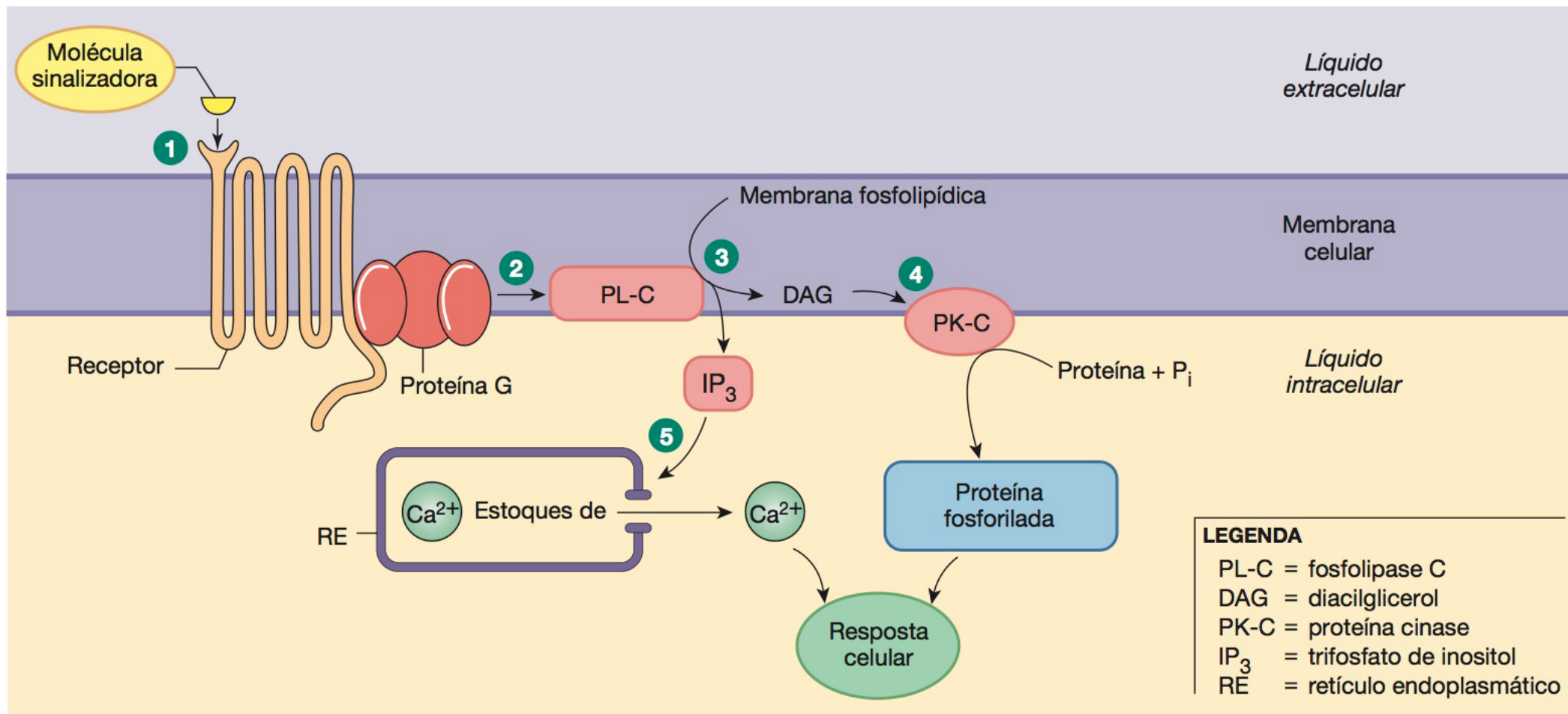
2 A proteína G ativa a adenilato ciclase, uma enzima amplificadora.

3 A adenilato ciclase converte ATP em AMP cíclico.

4 O AMPc ativa a proteína cinase A.

5 A proteína cinase A fosforila outras proteínas, levando finalmente a uma resposta celular.

● **FIGURA 6-11** O sistema adenilato ciclase-AMPc acoplado à proteína G ilustra uma cascata sinalizadora.



**1** A molécula sinalizadora ativa o receptor e a proteína G associada.

**2** A proteína G ativa a fosfolipase C (PL-C), uma enzima amplificadora.

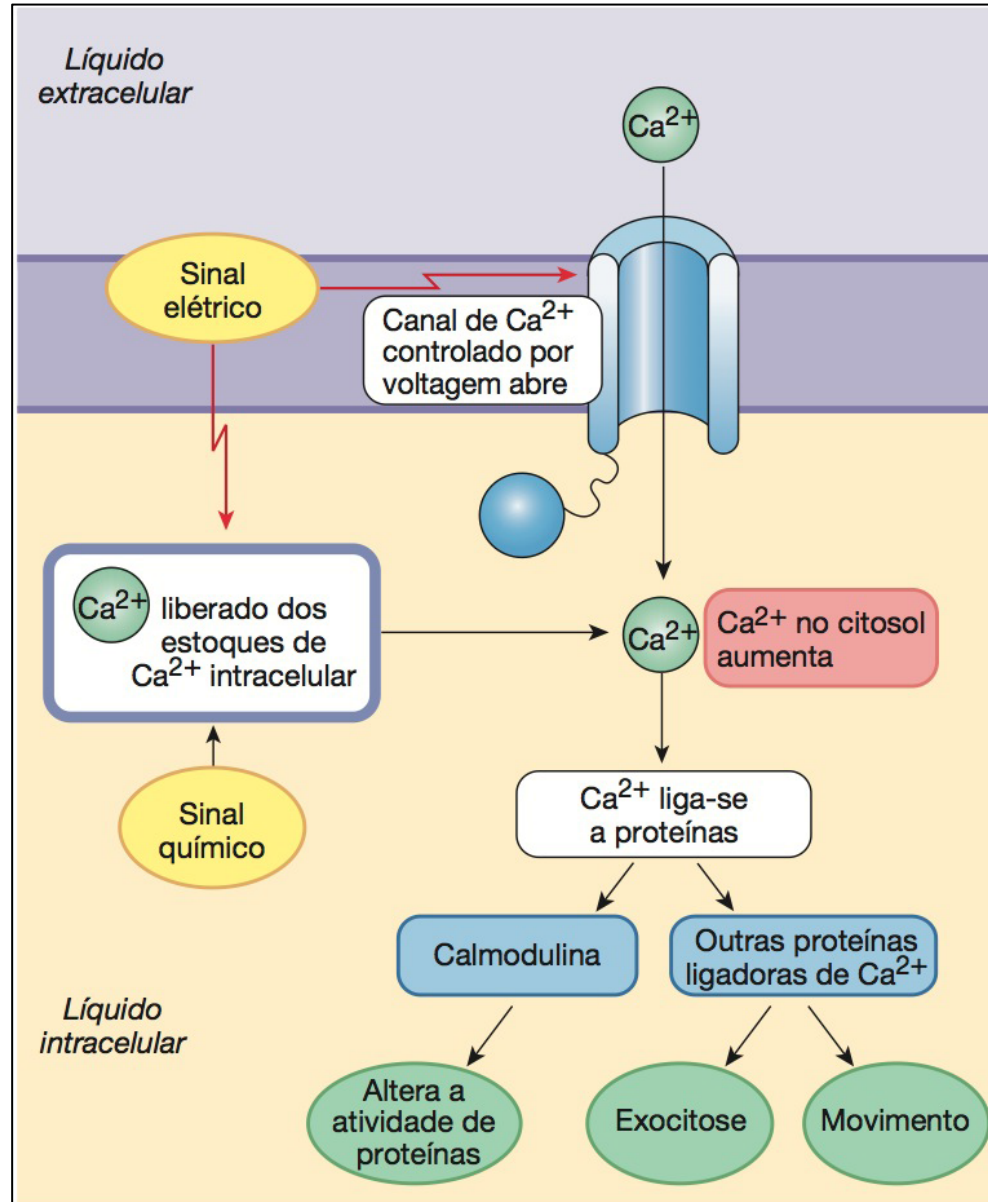
**3** A PL-C converte fosfolipídeos da membrana em diacilglicerol (DAG), que permanece na membrana, e IP<sub>3</sub>, que se difunde no citoplasma.

**4** O DAG ativa a proteína cinase C (PK-C), que fosforila proteínas.

**5** O IP<sub>3</sub> estimula a liberação de Ca<sup>2+</sup> das organelas, criando um sinal de Ca<sup>2+</sup>.



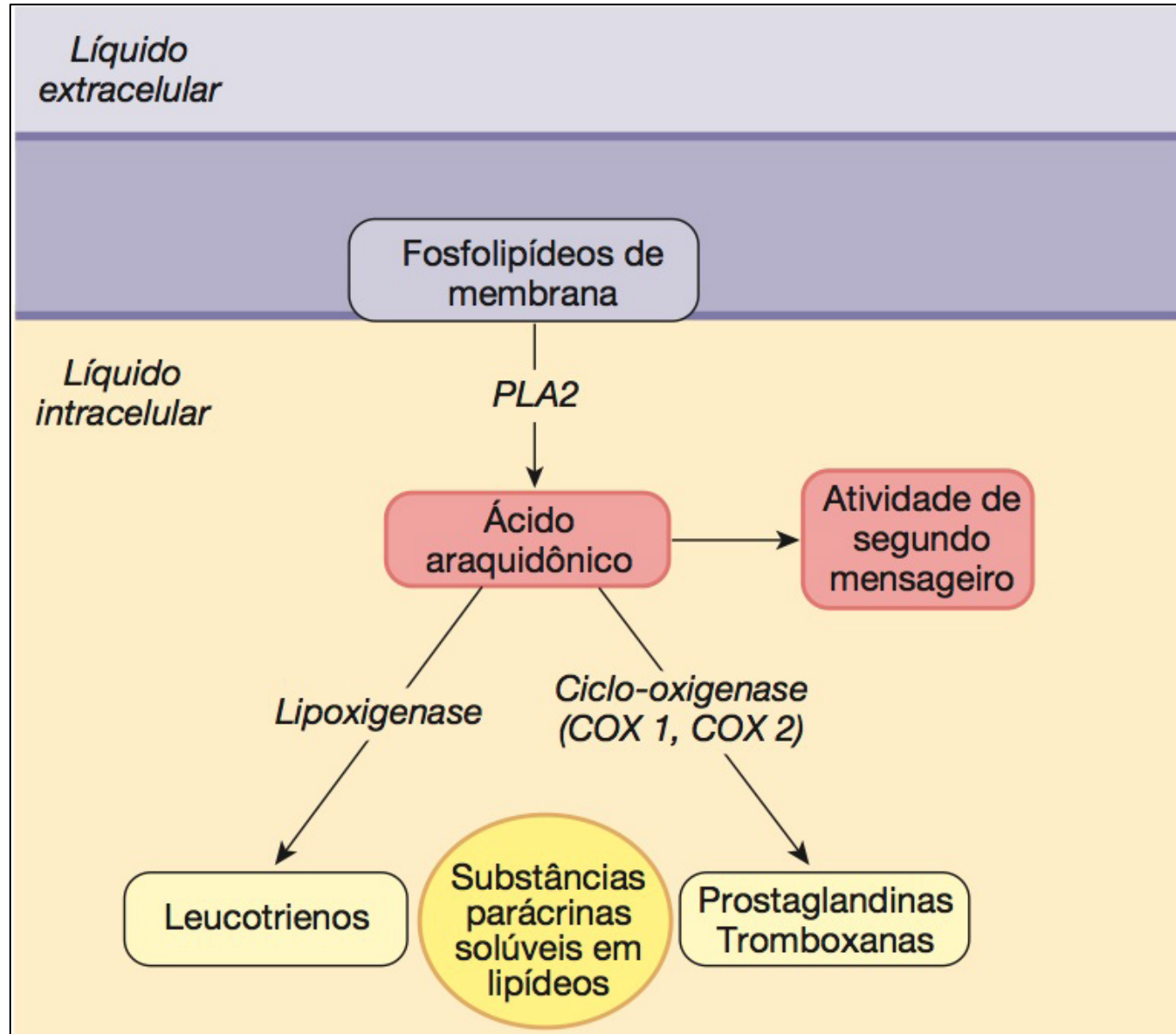
# Cálcio como mensageiro intracelular



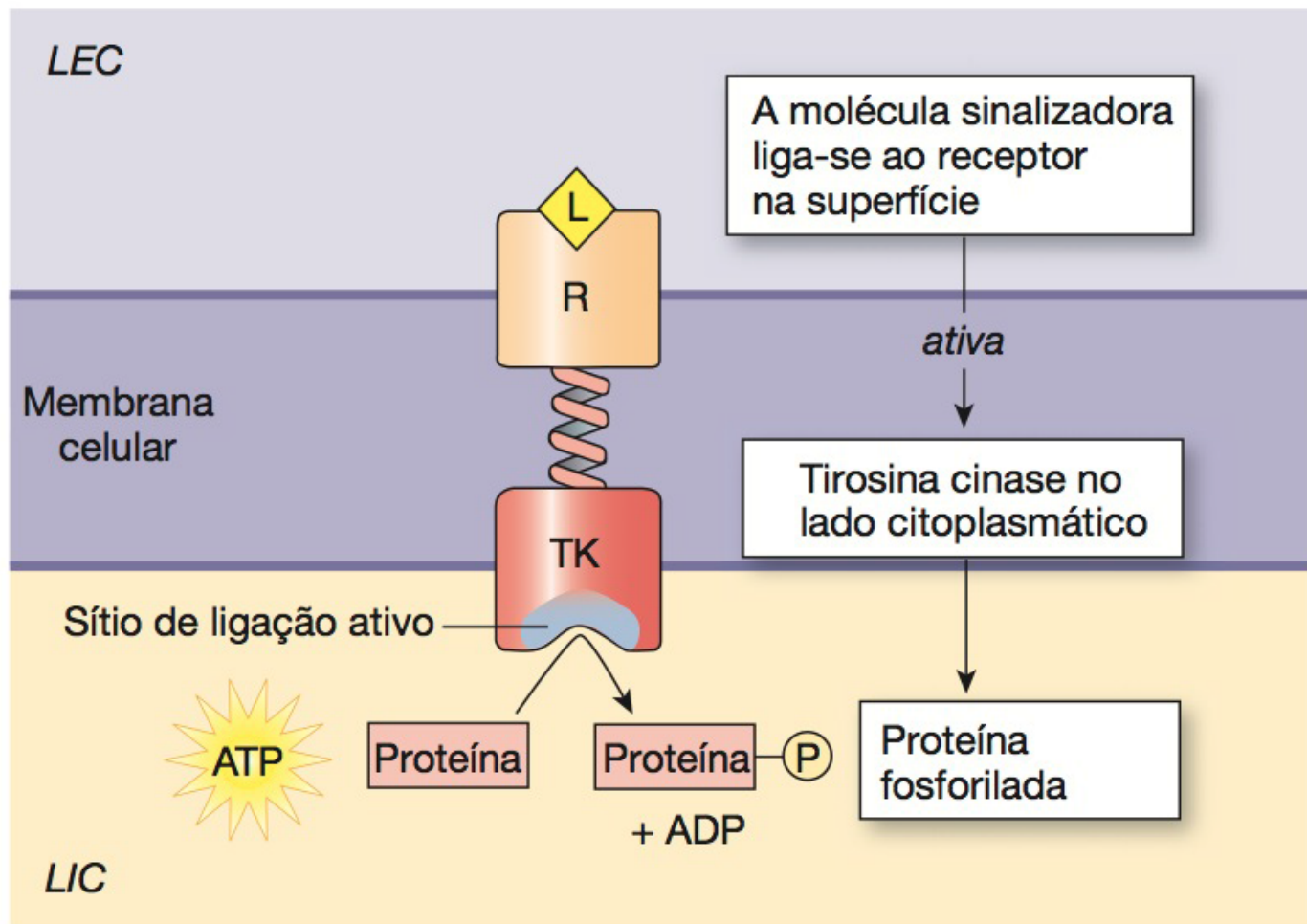
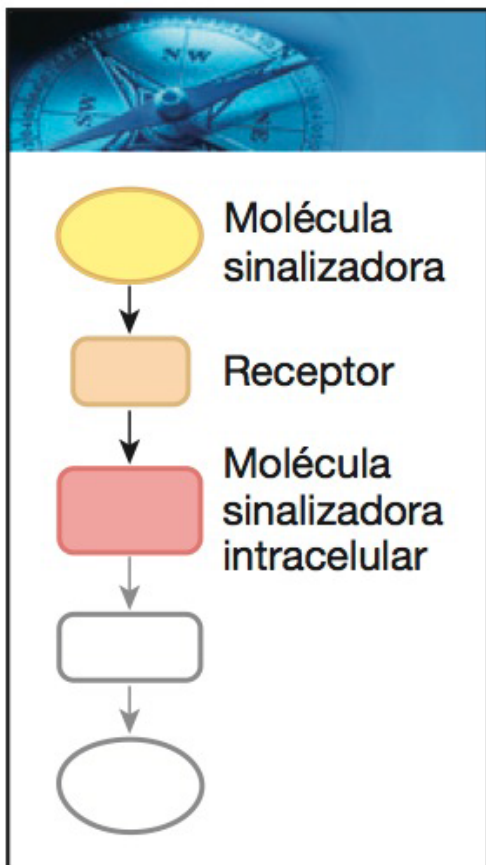
**TABELA 6-2****Vias de segundos mensageiros**

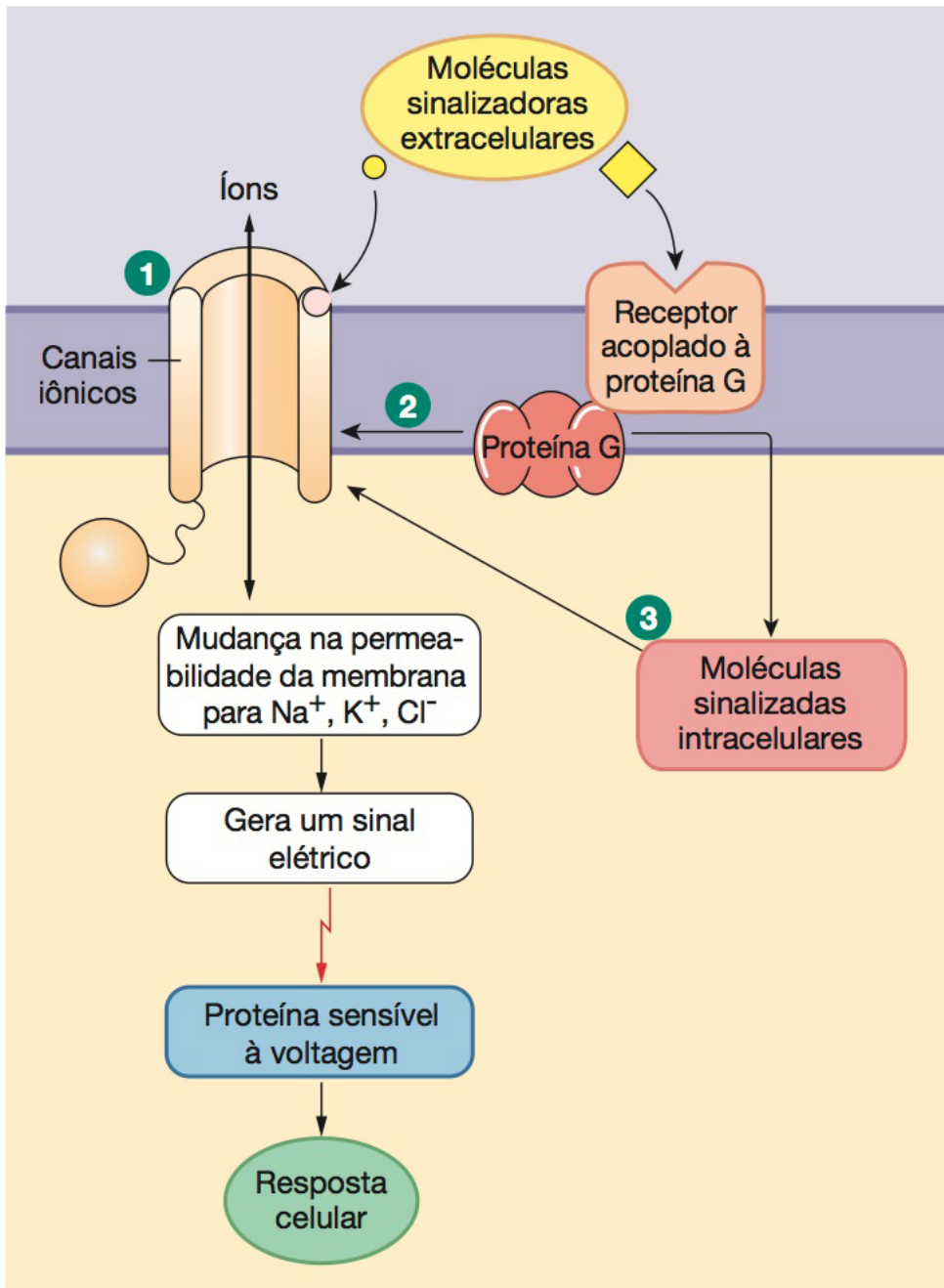
<b>SEGUNDO MENSAGEIRO</b>	<b>AÇÃO</b>	<b>EFEITOS</b>
<b>Nucleotídeos</b>		
AMPc	Ativa proteínas cinase, especialmente a proteína cinase A Liga-se a canais iônicos	Fosforila proteínas Altera a abertura de canais
GMPc	Ativa proteínas cinase, especialmente a proteína cinase G Liga-se a canais iônicos	Fosforila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

# Cascata do ácido araquidônico - produção de mediadores lipídicos



# NAVEGADOR





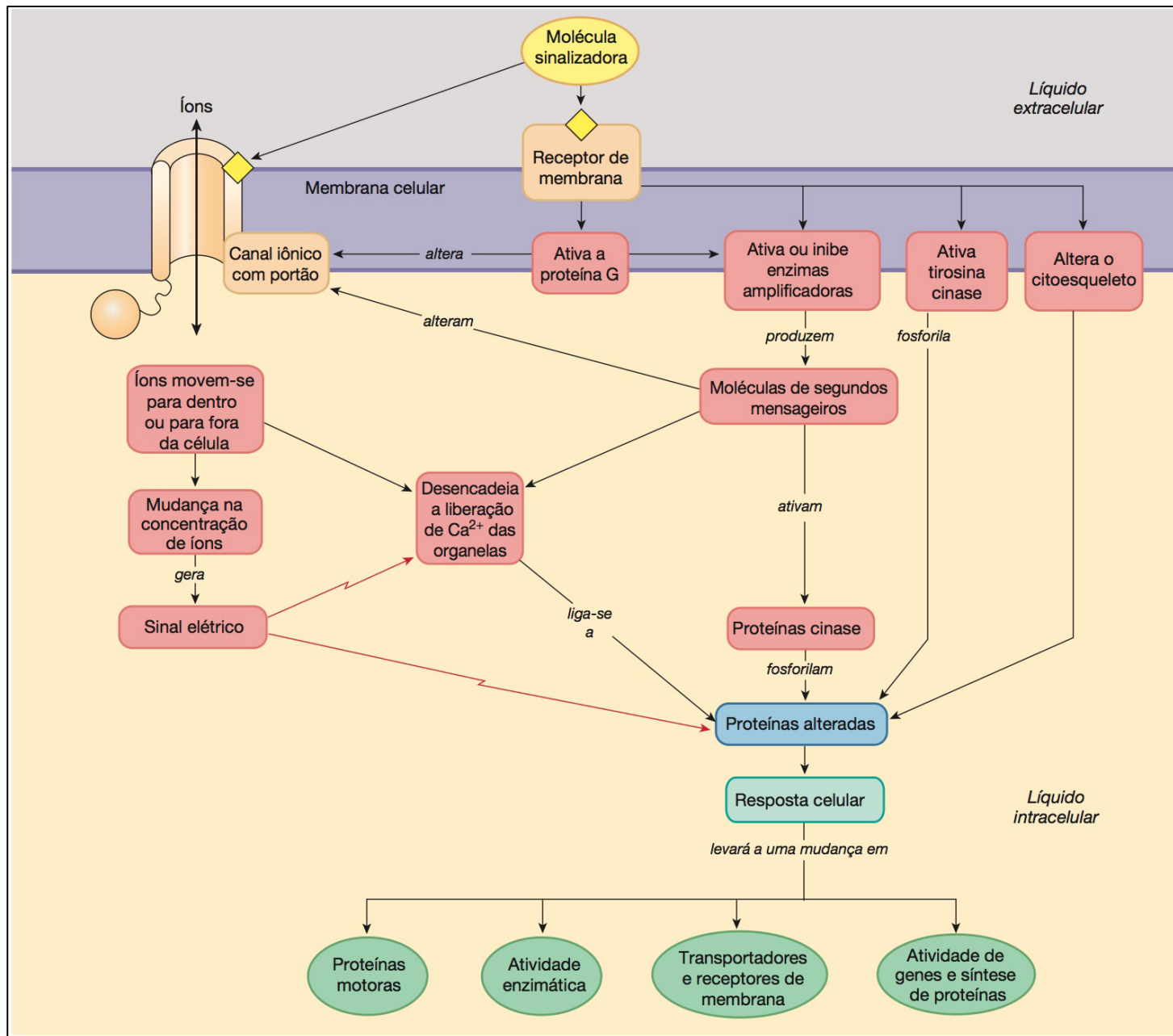
**1** Receptores acoplados a canais abrem ou fecham em resposta à ligação da molécula sinalizadora.

**2** Alguns canais são diretamente associados a proteínas G.

**3** Outros canais controlados por ligantes respondem a segundos mensageiros intracelulares.

● **FIGURA 6-13** Alguns segundos mensageiros geram sinais elétricos.

# Sistemas de Transdução do Sinal - Mapa resumido







## **REVISANDO CONCEITOS**

Quais são as classes químicas dos hormônios?

O hormônio esteroide aldosterona tem uma meia-vida curta para um hormônio esteroide – aproximadamente 20 minutos. O que você poderia dizer sobre o grau em que a aldosterona se liga a proteínas no sangue?



## REVISANDO CONCEITOS

Dê o nome das quatro categorias de receptores de membrana.

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.





## **REVISANDO CONCEITOS**

Liste quatro componentes das vias de sinalização.

Cite três localizações dos receptores na célula.



## REVISANDO CONCEITOS

A concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular é em média 2,5 mmol/L. A concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico livre é de cerca de 0,001 mmol/L. Se uma célula vai transportar íons cálcio do citosol para o líquido extracelular, usará transporte passivo ou ativo? Explique.

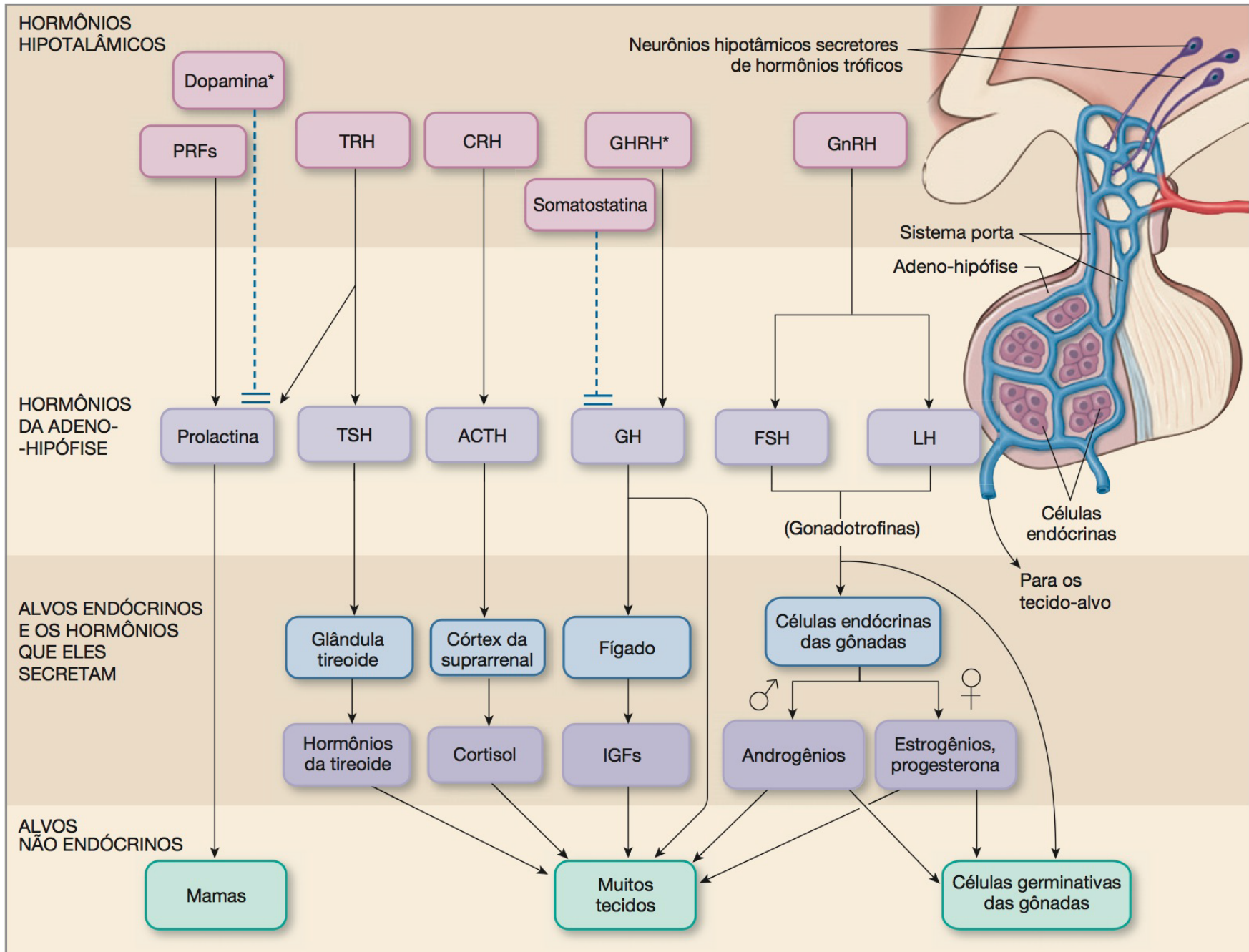
**TABELA 6-3****Algumas doenças ou condições associadas a mecanismos de sinalização anormais****Receptores anormais herdados geneticamente**

<b>RECEPTOR</b>	<b>ALTERAÇÃO FISIOLÓGICA</b>	<b>DOENÇA OU CONDIÇÃO RESULTANTE</b>
Receptor de vasopressina (defeito ligado ao X)	Diminui a meia-vida do receptor	Diabete insípido congênito
Sensor de cálcio na glândula paratireoide	Falha em responder ao aumento do $\text{Ca}^{2+}$ no plasma	Hipercalcemia familiar
Receptor de rodopsina na retina	Dobramento inadequado da proteína	Retinite pigmentosa

**Vias de sinalização afetadas por toxinas**

<b>TOXINA</b>	<b>EFEITO FISIOLÓGICO</b>	<b>CONDIÇÃO RESULTANTE</b>
Toxina <i>Bordetella pertussis</i>	Bloqueia a inibição da adenilato ciclase (i.e., mantém ativa)	Coqueluche
Toxina do cólera	Bloqueia a desativação da proteínas G; a célula continua produzindo AMPc	íons secretados no lúmen do intestino causando intensa diarreia

# Hormônios do eixo hipotálamo-hipófise anterior

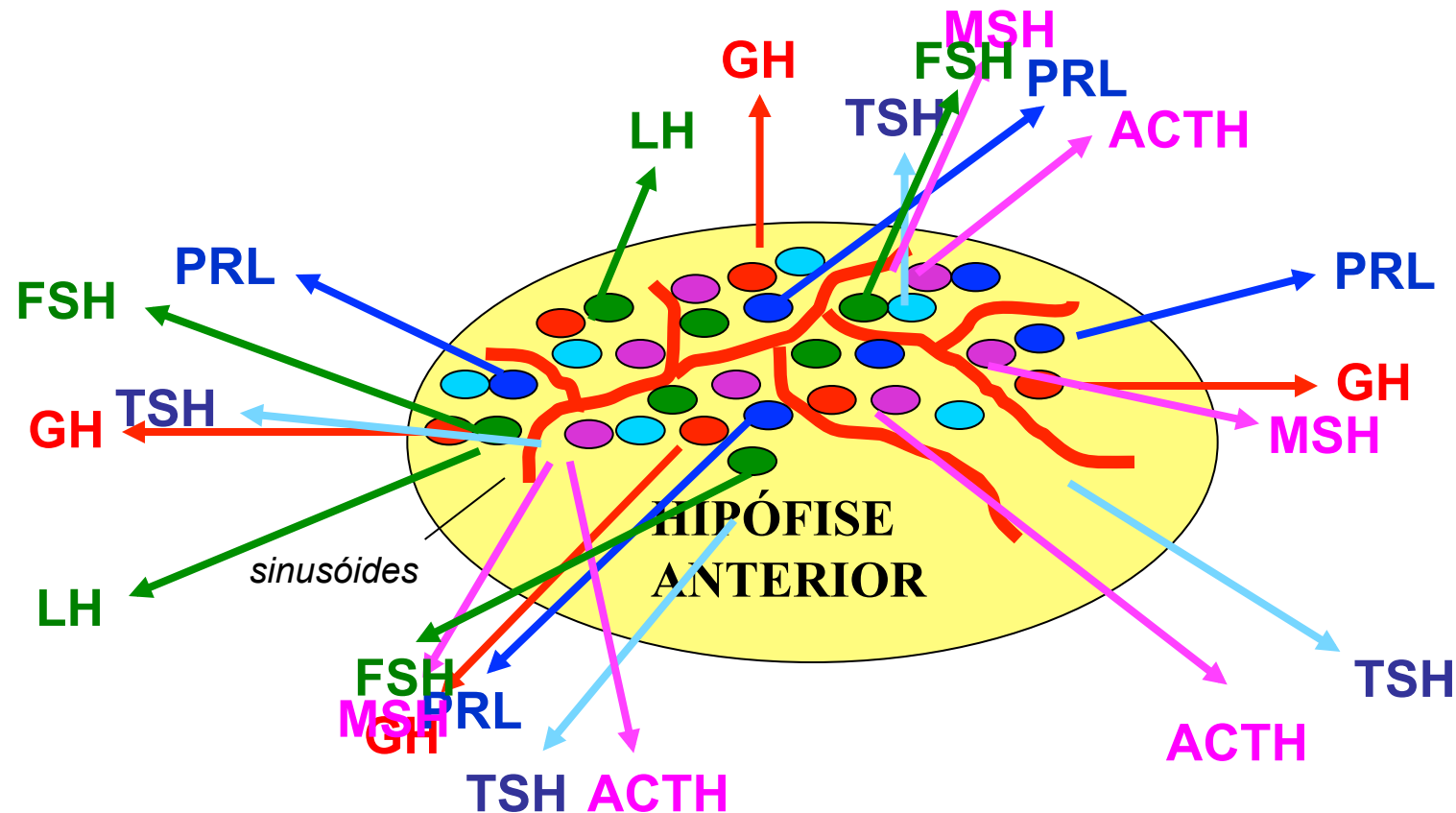




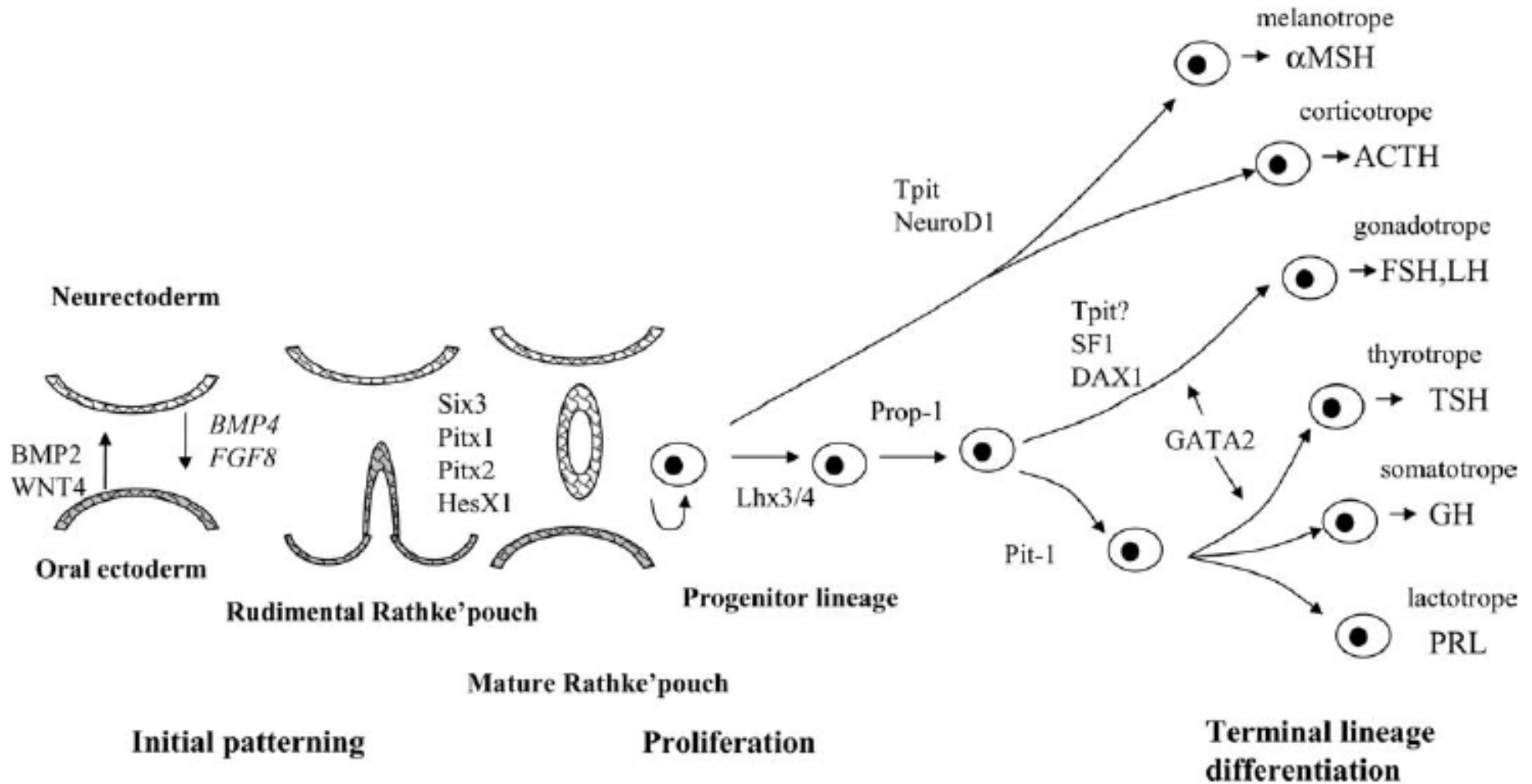
O que controla a secreção diferencial dos hormônios da hipófise anterior ?

# Hipófise anterior - estrutura celular

- células epiteliais circundadas por grandes capilares - *sinusóides*.
- diferentes populações de células produzem diferentes hormônios.



# Desenvolvimento da hipófise anterior

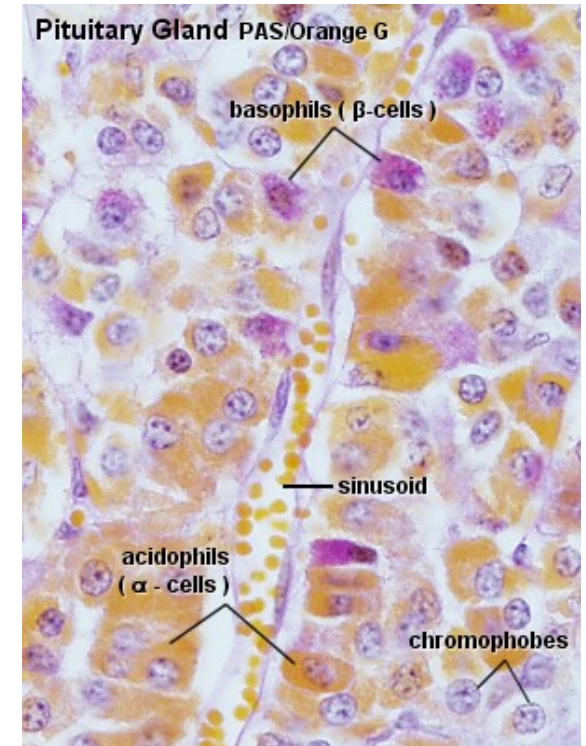


# Hipófise anterior

## ✓ 1. Estrutura celular

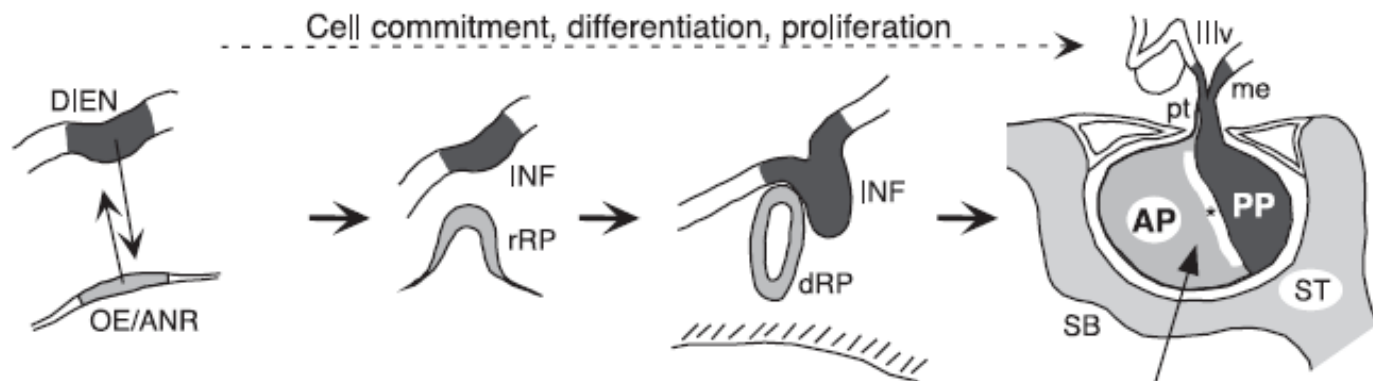
Em geral há um tipo celular para cada hormônio formado na glândula

- 1- Somatotrópicas (30-40 % - GH) - acidófilas
- 2- Corticotrópicas (20 % - ACTH)
- 3- Tireotrópicas (TSH)
- 4- Gonadotrópicas (LH e FSH)
- 5- Lactotrópicas (PRL)



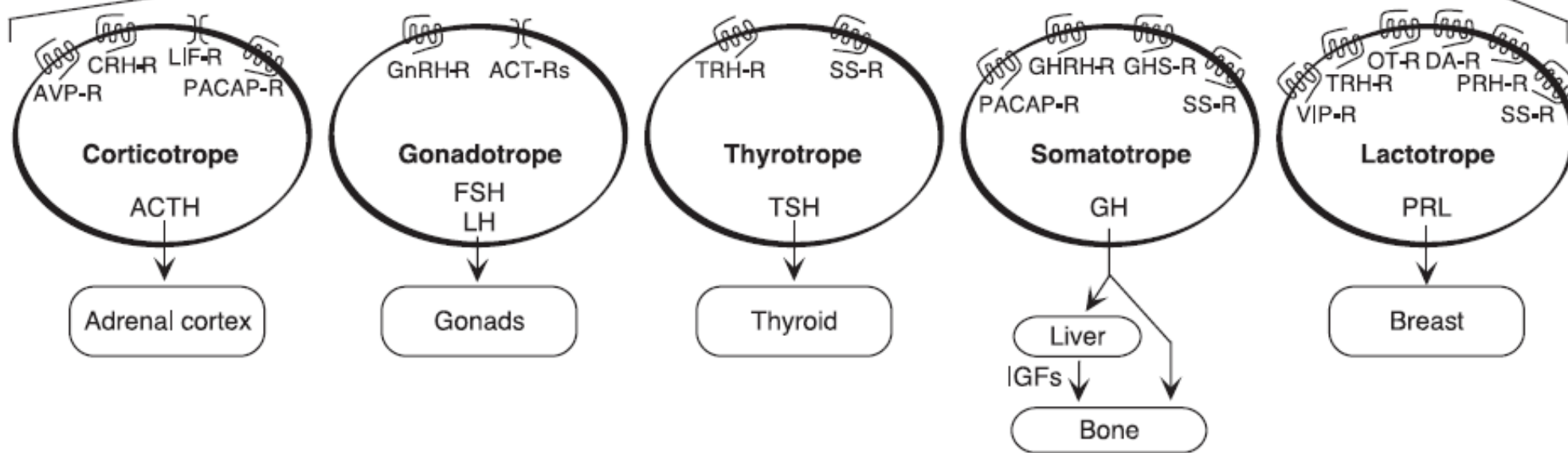


A



B

## Anterior Pituitary Hormone-Secreting Cells





# Hormônio liberador de Tireotrofina (TRH) – Regulação e Síntese

hipotálamo



hipófise



tireóide

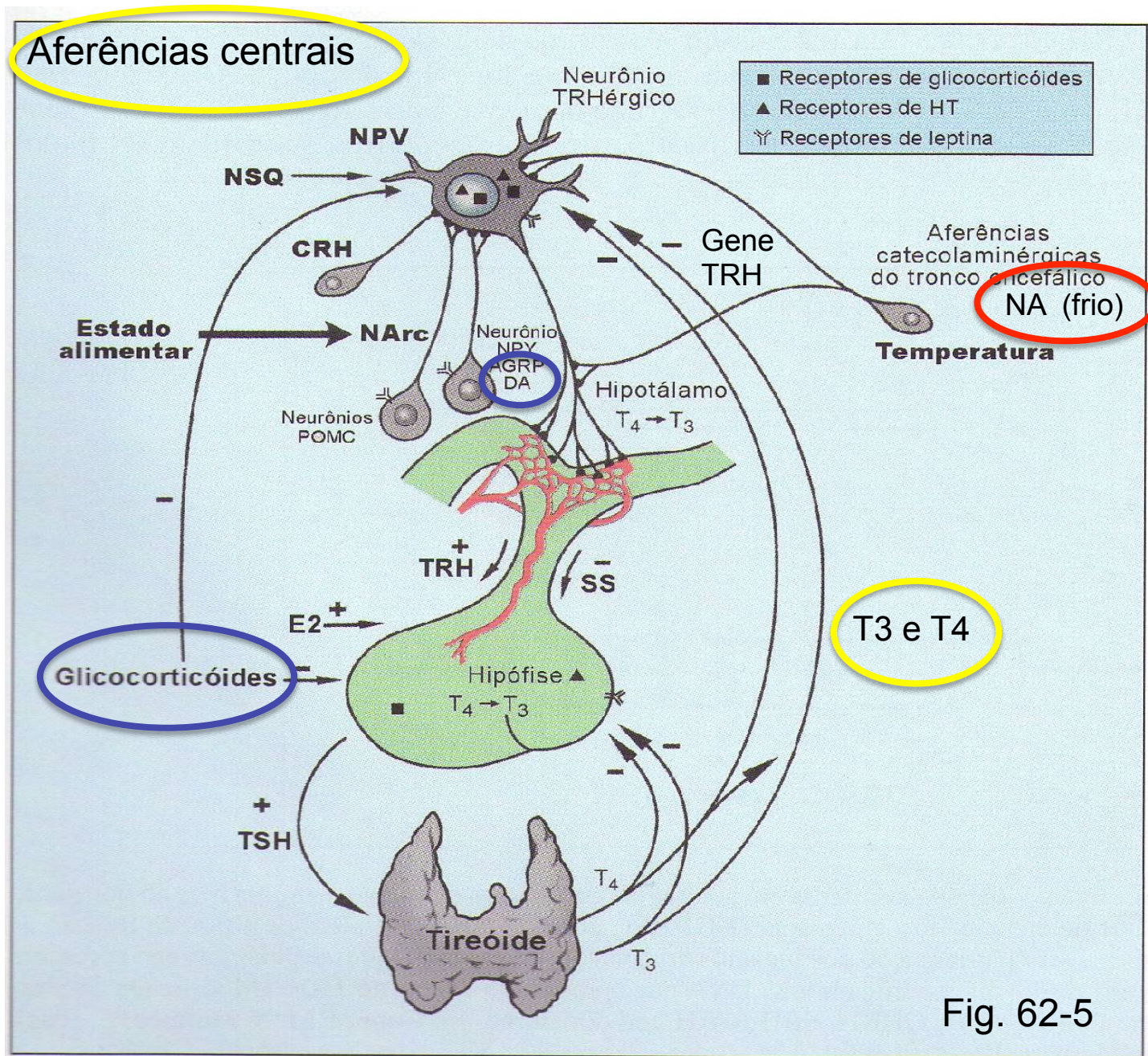


Fig. 62-5



# Hormônio liberador do hormônio do crescimento - GHRH

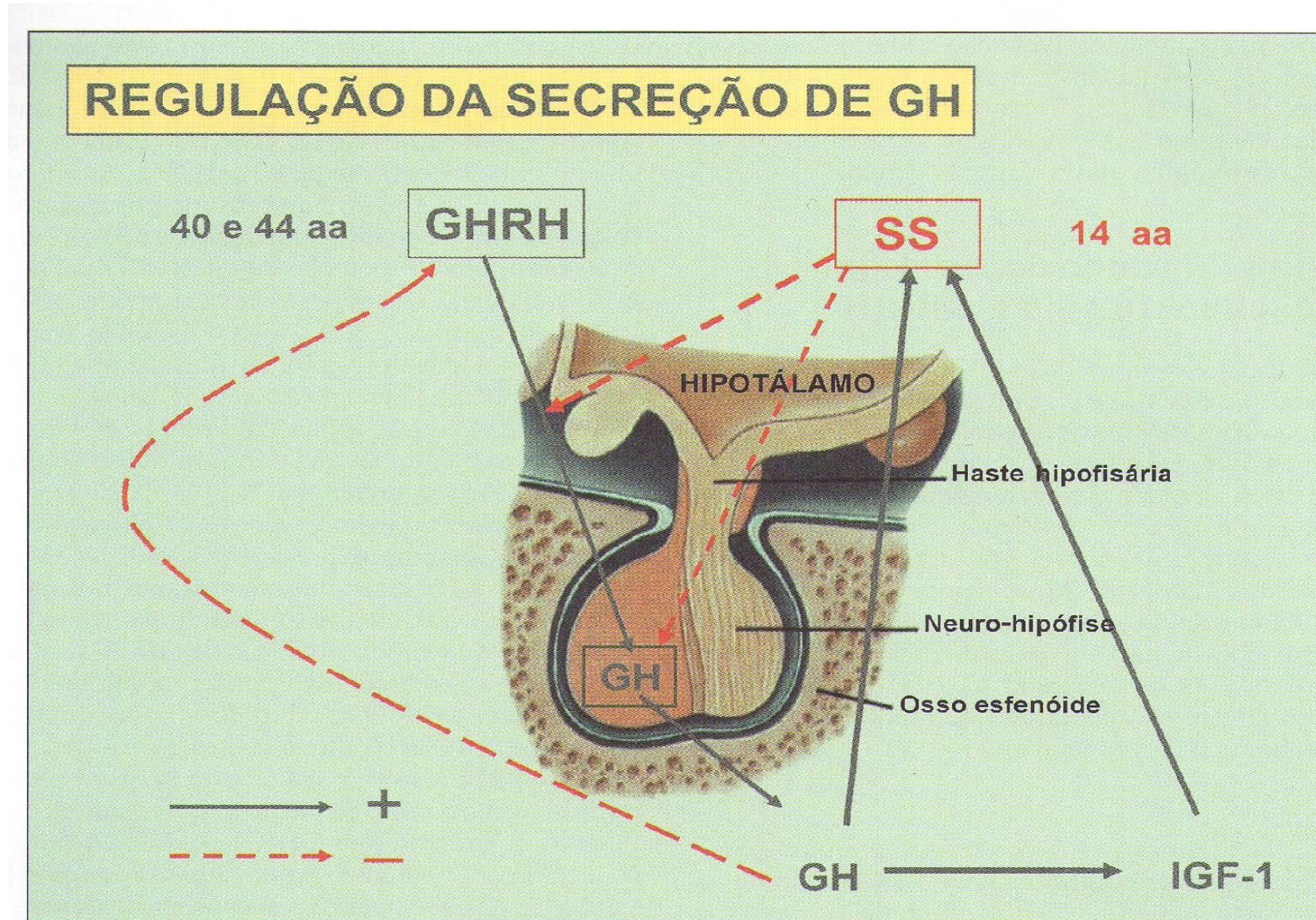


Fig 62-7



# Controle da secreção de GHRH e Somatostina (SS) Mecanismos neurais

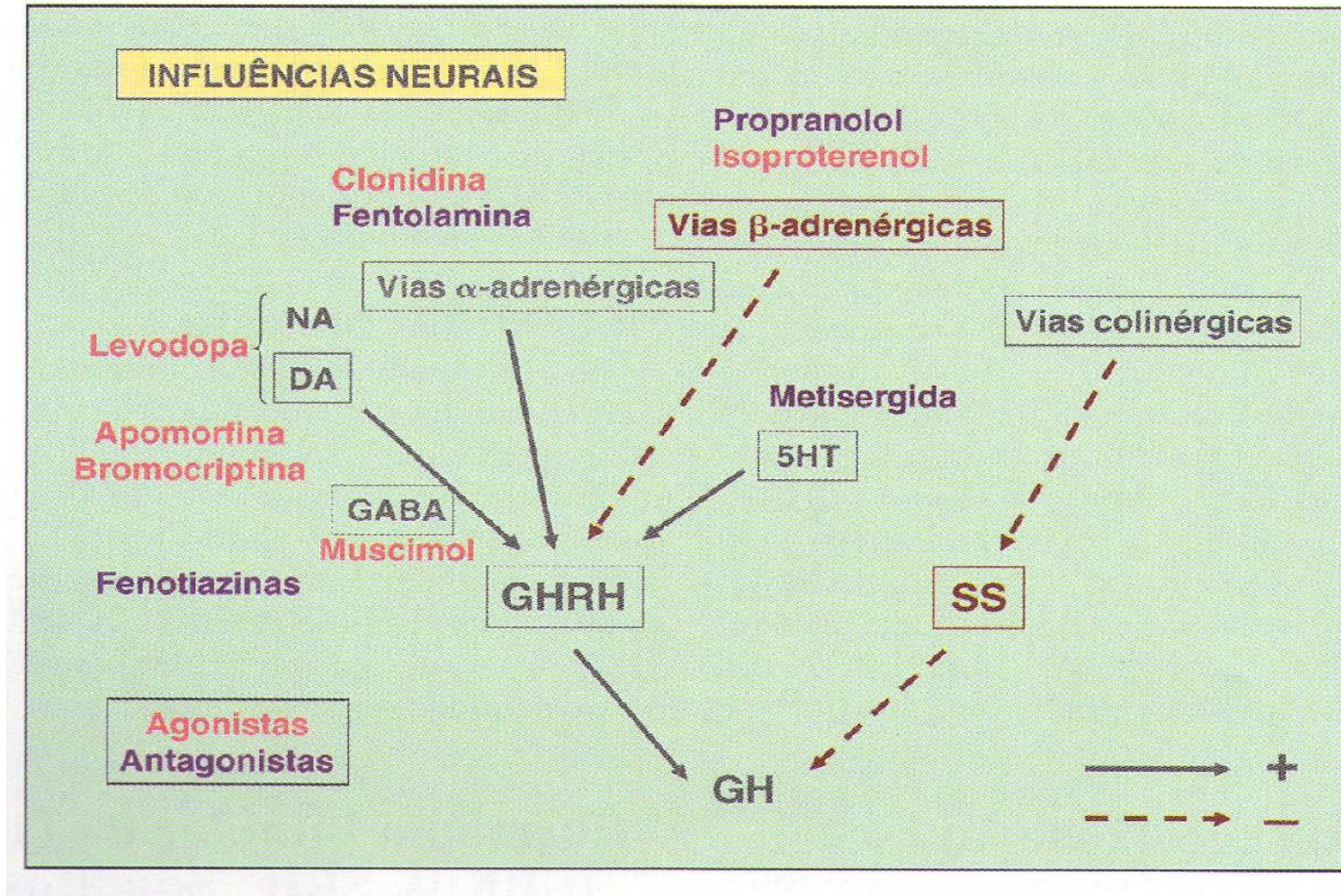
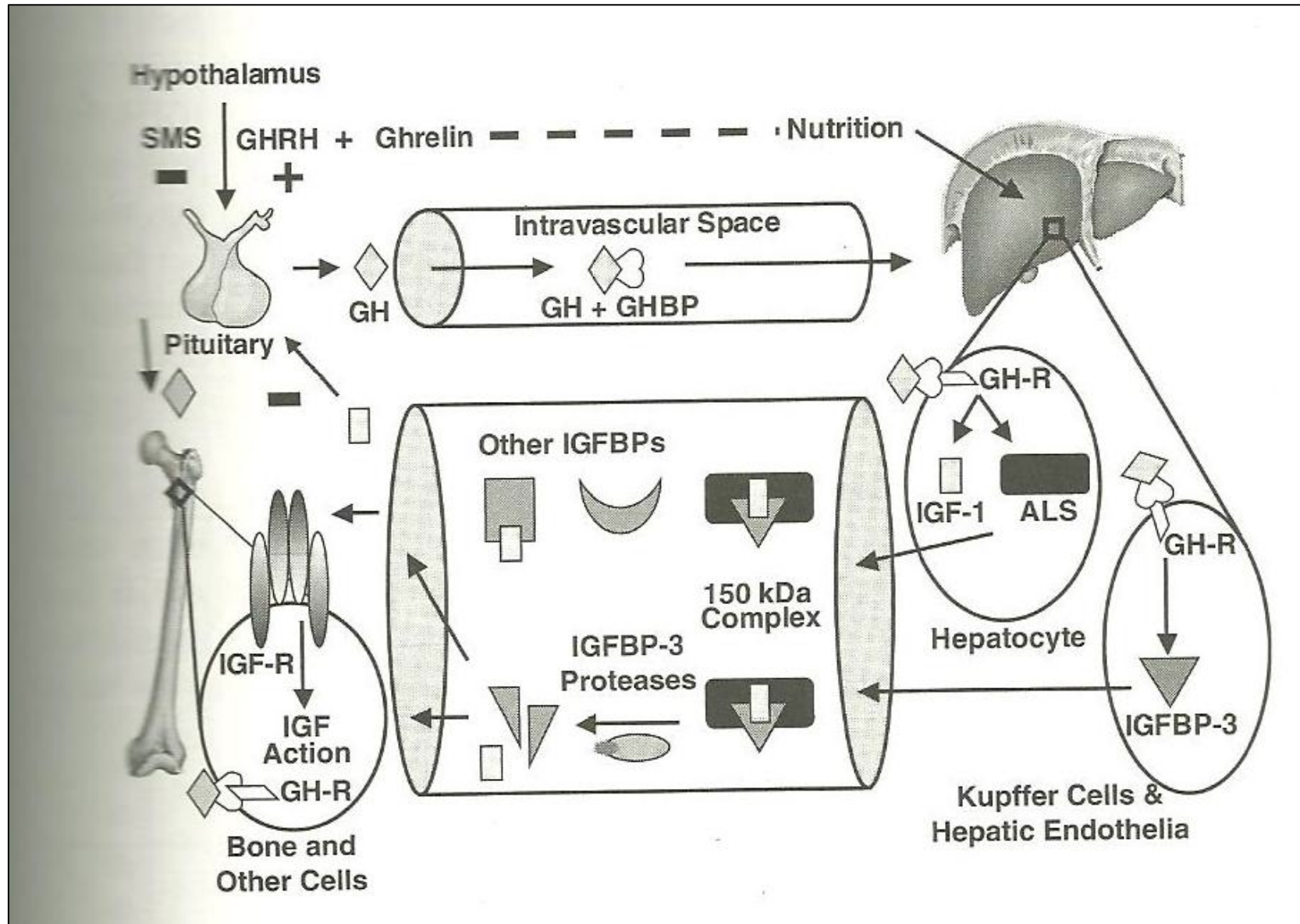


Fig 62-7



# Regulação do crescimento

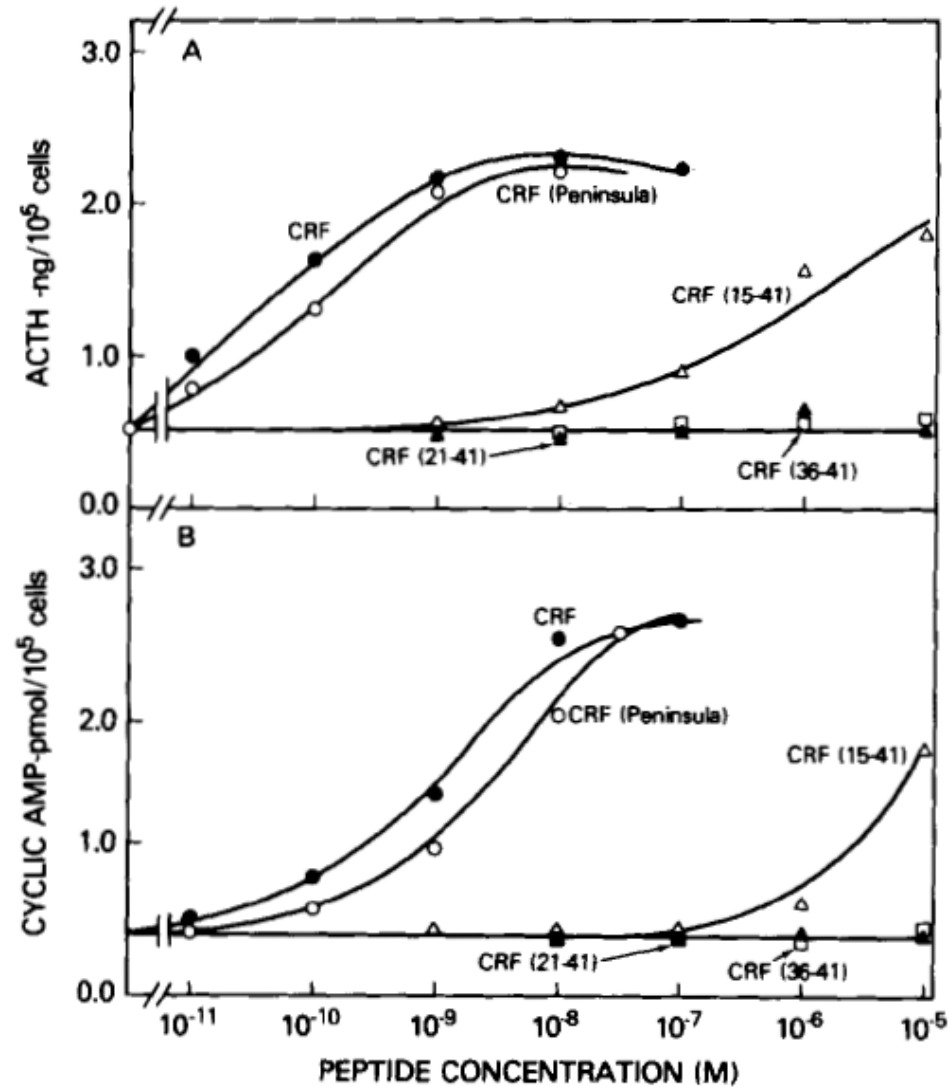




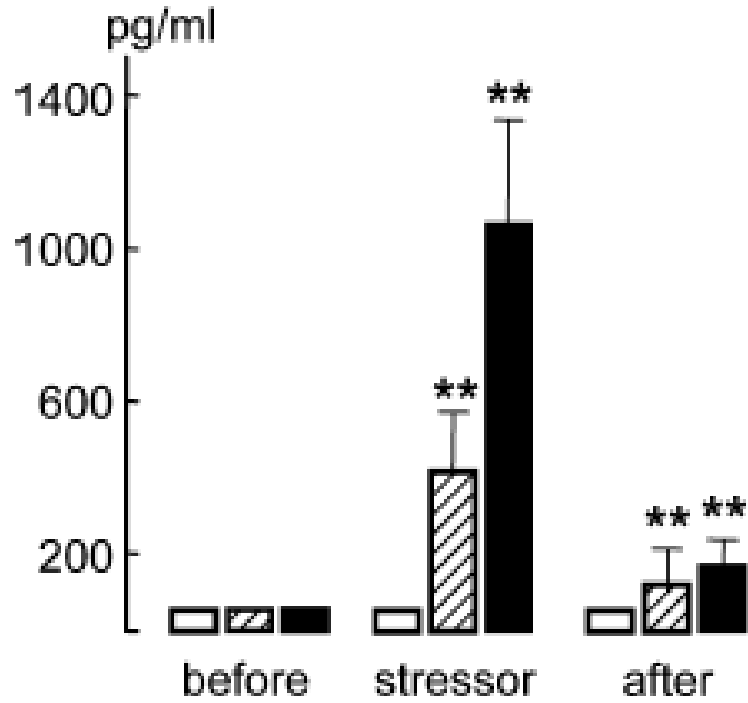
## 2 Regulatory hormones of the hypothalamic-pituitary axis

<b>Hypothalamic Hormone</b>	<b>Anterior Pituitary Hormone</b>	<b>Target Gland and Hormone</b>
Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH)	Follicle Stimulating Hormone (FSH) Luteinizing Hormone (LH)	Reproductive organs <i>Sex Steroids</i>
Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH)	Growth Hormone (GH)	Liver and various tissues <i>Somatomedin C (IGF I)</i>
Thyrotrophin Releasing Hormone (TRH)	Thyroid Stimulating Hormone (TSH)	Thyroid <i>Thyroxine</i>
Corticotrophin Releasing Hormone (CRH)	Adrenocorticotropic Hormone (ACTH)	Adrenal Cortex <i>Cortisol</i>
Dopamine (Inhibitory)	Prolactin	Breasts
Somatostatin (Inhibitory)	TSH and GH	

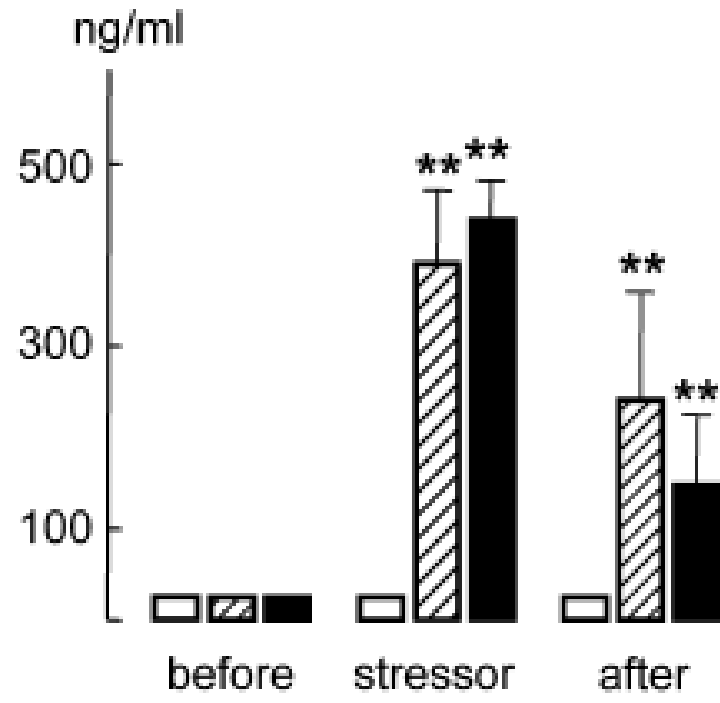
# Liberação de ACTH e produção de AMPc estimulada por CRH



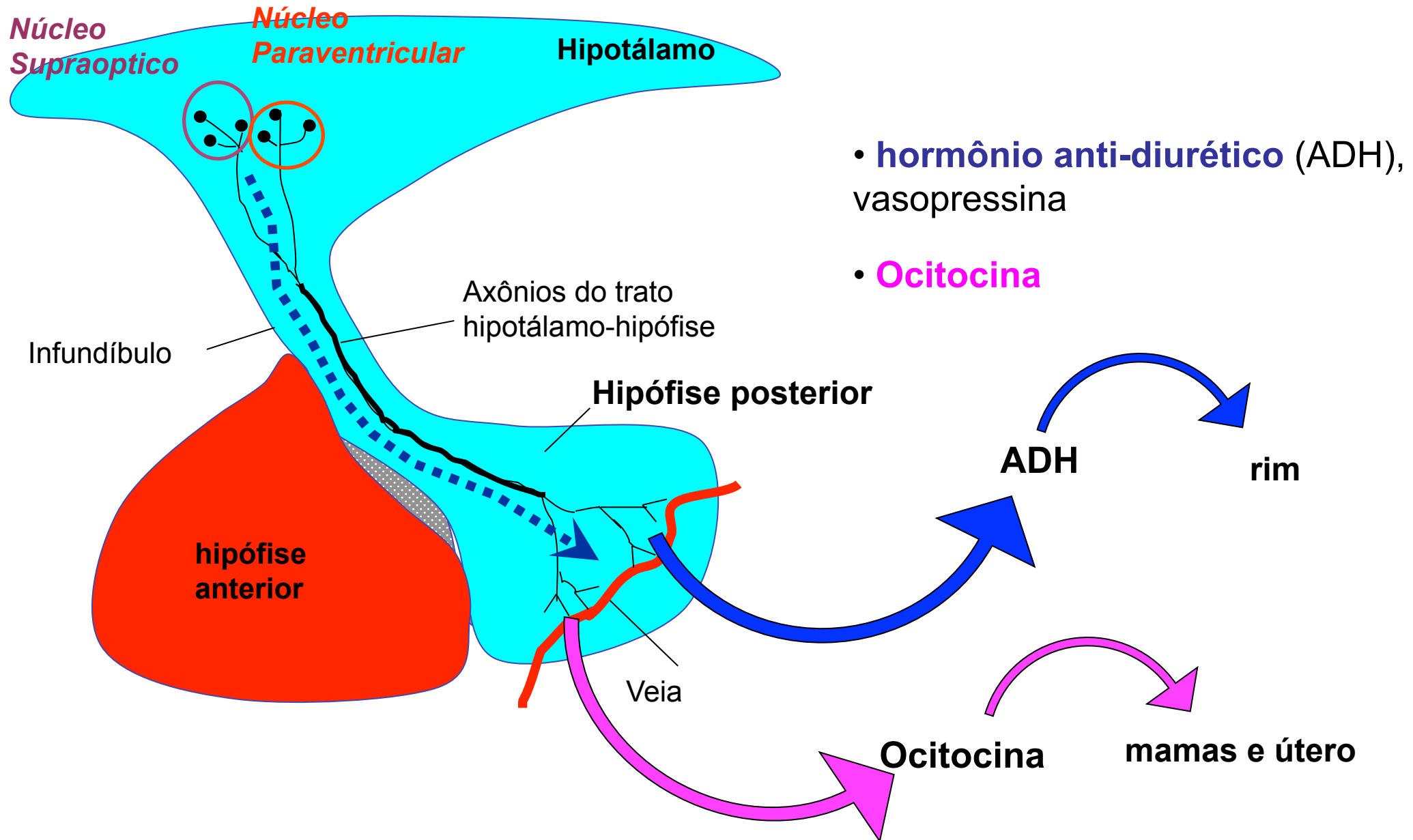
**A ACTH**



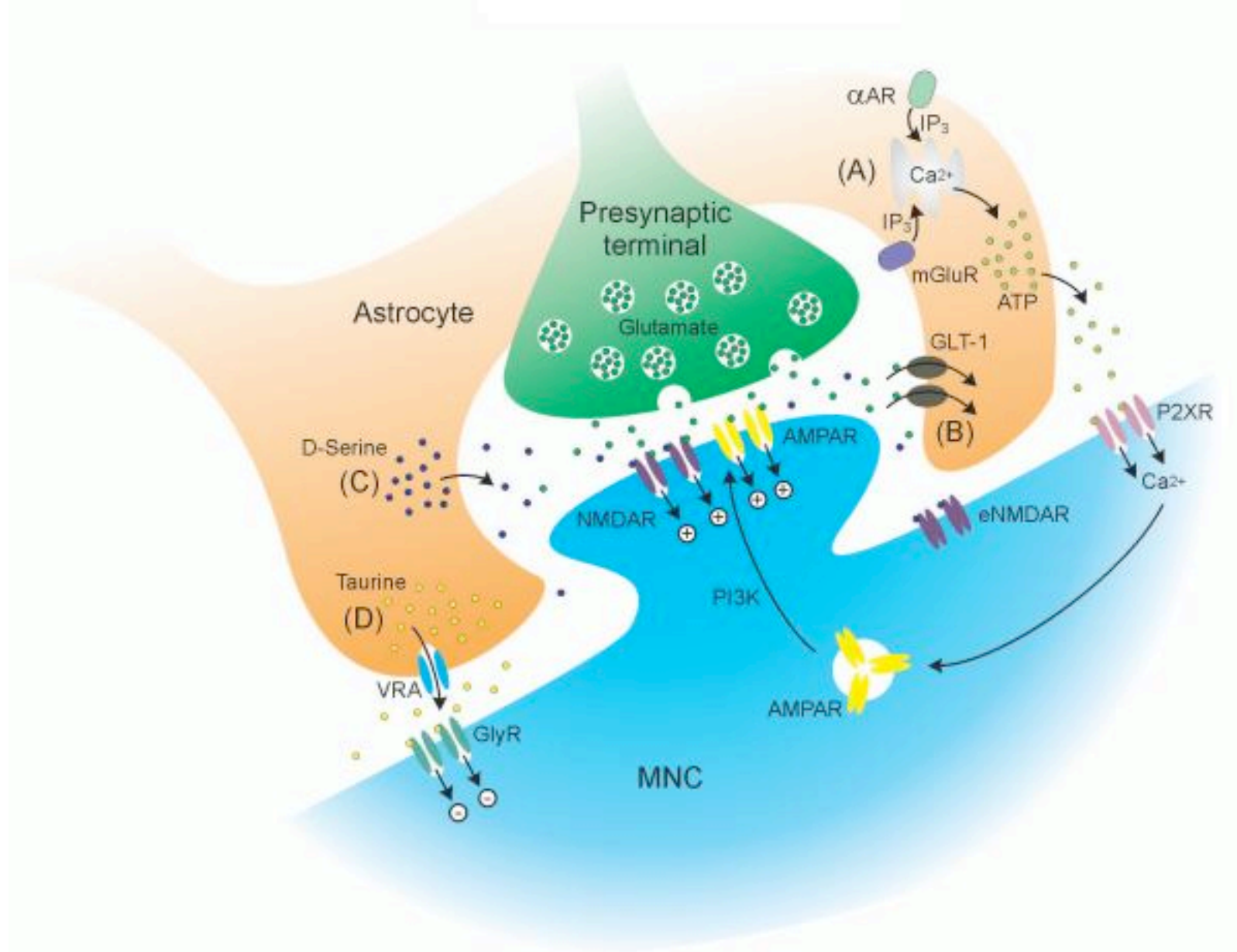
**B Cort**



# Hipófise posterior

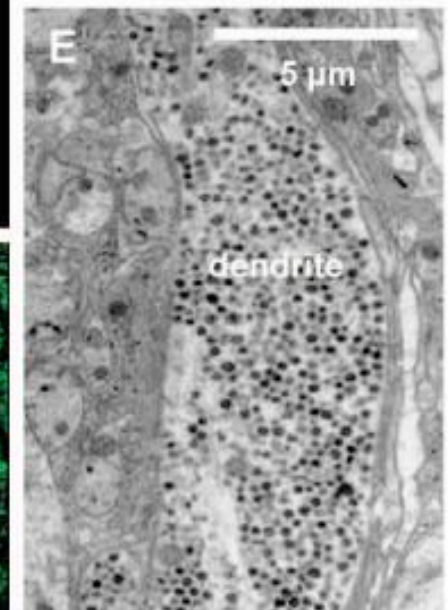
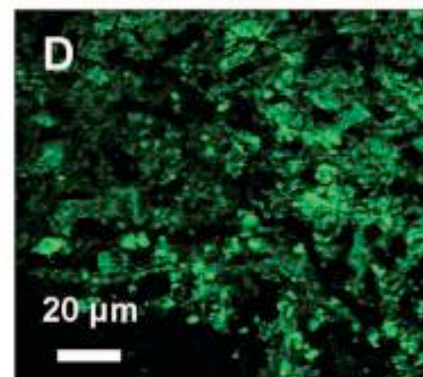
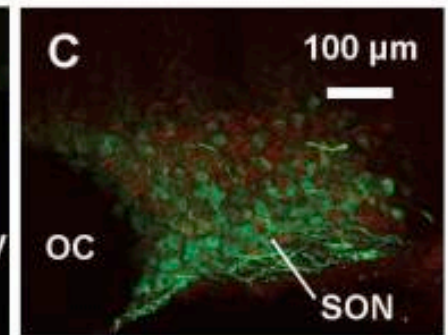
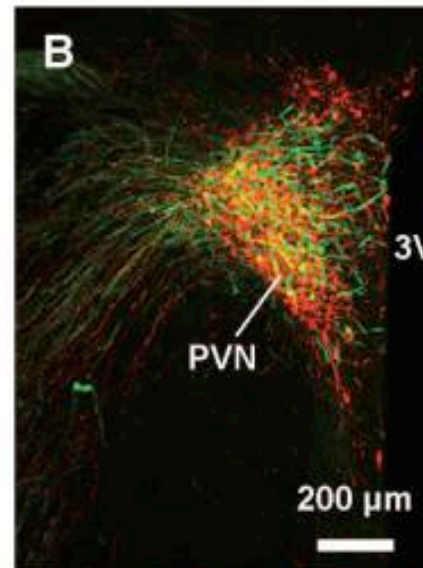
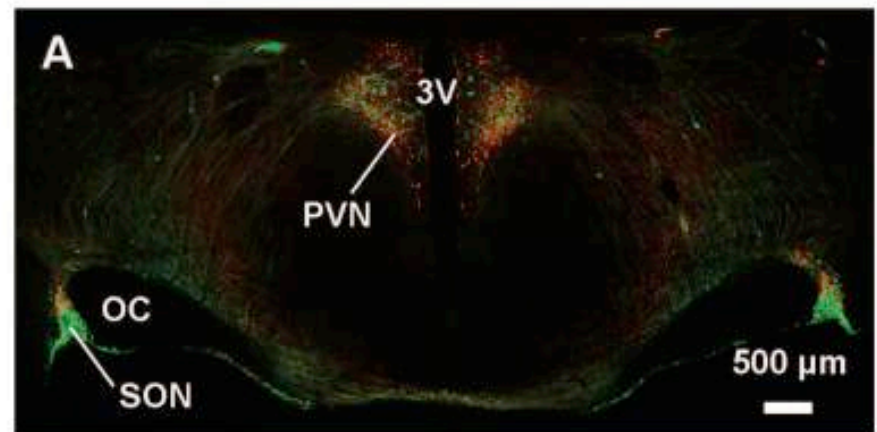


# Glial regulation of magnocellular neurosecretory cell activity under basal conditions

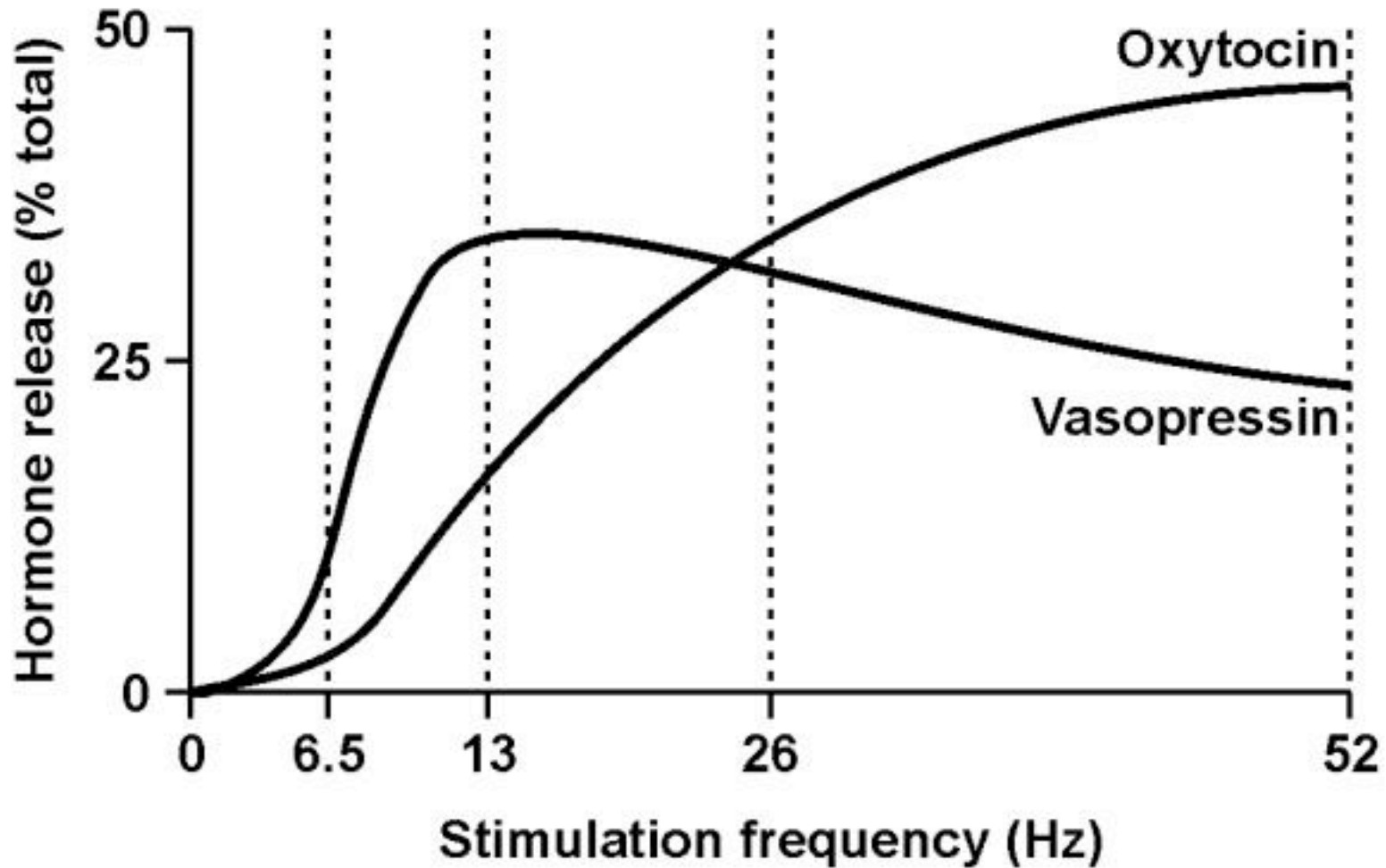




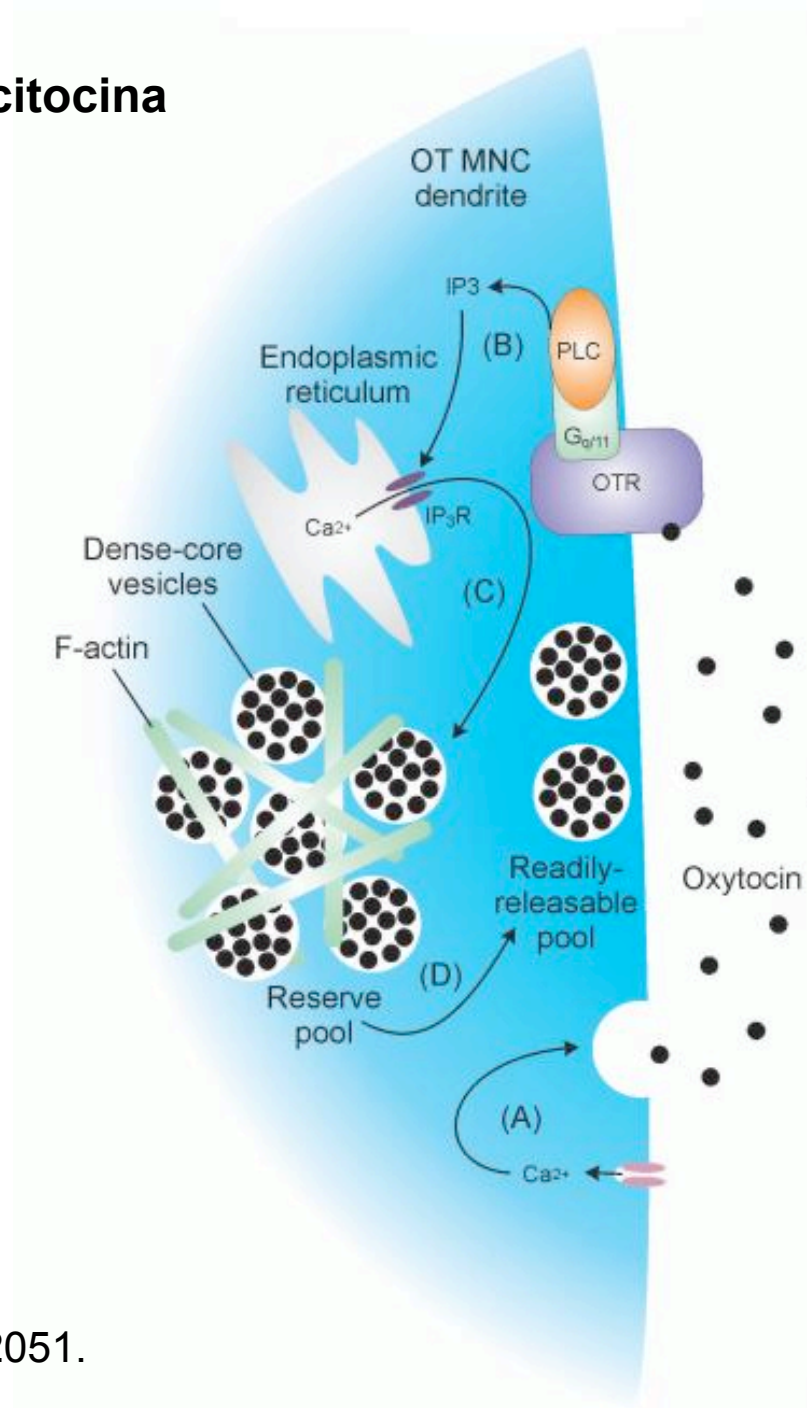
# Sistema neurosecretor magnocelular



# Frequencia de facilitação da liberação de ocitocina e vasopressina por células neurosecretoras magnocelulares



# Influxo de $\text{Ca}^{2+}$ dispara a liberação de ocitocina







## REVISANDO CONCEITOS

A insulina aumenta o número de transportadores de glicose na célula do músculo esquelético, mas não na membrana de um hepatócito (célula do fígado). Liste dois possíveis mecanismos que poderiam explicar como este único hormônio pode ter estes dois efeitos diferentes.





## REVISANDO CONCEITOS

17. Para diminuir a afinidade da ligação de um receptor, uma célula pode (selecione tudo que for aplicável):
- (a) sintetizar uma nova isoforma do receptor
  - (b) retirar os receptores da membrana
  - (c) inserir novos receptores na membrana
  - (d) usar um modulador covalente

