

2. Níveis de organização e evolução do sistema endócrino



UM POUCO DE HISTÓRIA.....

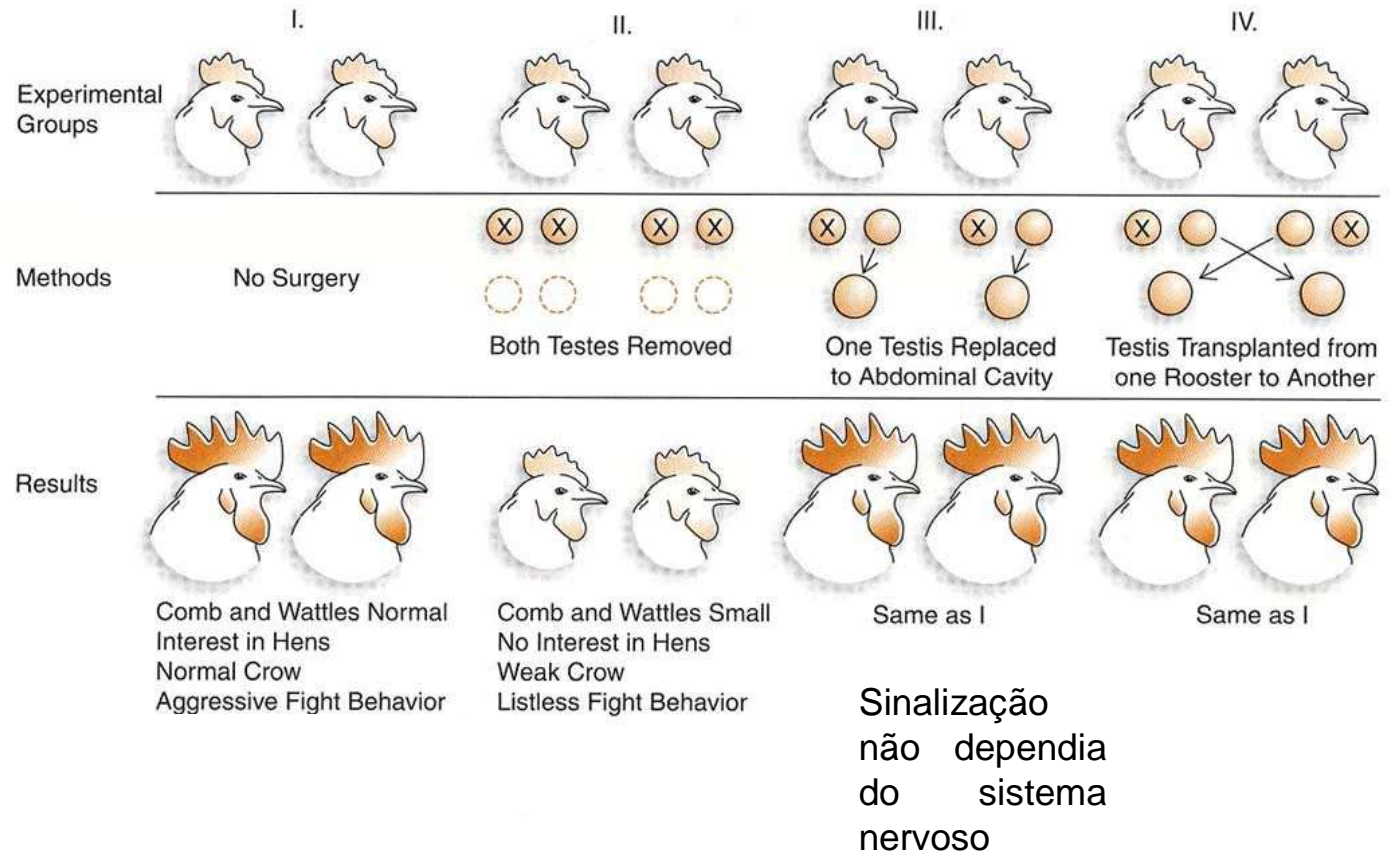


The rooster's comb is androgen-dependent.

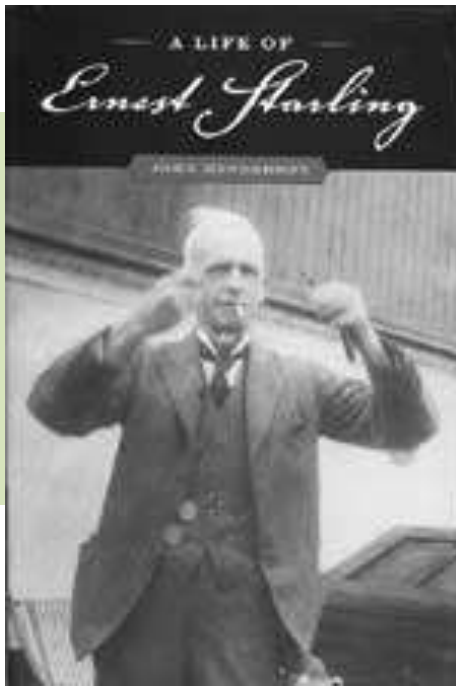


Arnold Berthold (1849) – Primeiro experimento em endocrinologia

Figure 1.1 Berthold's experiment: the first endocrine experiment.



Papel dos testículos na definição das características sexuais secundárias de galos

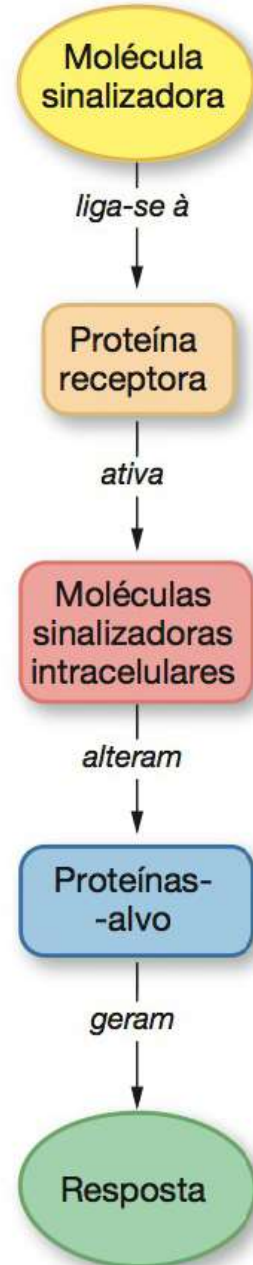


Willian Bayliss e Ernest H. Starling descreveram o primeiro hormônio, chamado **secretina**.

Starling (1908) cunhou o termo hormônio (do grego – hormaein – excitar ou colocar em movimento), propondo três características que definiam um hormônio:

- 1) Hormônios são sintetizados por tecidos específicos ou glândulas;
- 2) Hormônios são secretados na corrente sanguínea, por onde são transportados até os seus sítios de ação;
- 3) Hormônios alteram a atividade dos tecidos-alvo ou órgãos.

PADRÃO GERAL DE UMA VIA DE SINALIZAÇÃO



Como identificar uma glândula endócrina?

1. Remover a glândula suspeita e monitorar o animal para identificar anormalidades anatômicas, comportamentais ou fisiológicas. Isso é equivalente a induzir um estado de *deficiência hormonal*.
2. Recolocar a glândula no animal ou administrar um extrato da glândula e observar se as anormalidades desaparecem. Essa *terapia de reposição* deve eliminar os sintomas da deficiência hormonal.
3. Implantar a glândula em um animal normal ou administrar um extrato da glândula em um animal normal e observar se os sintomas característicos do *excesso hormonal* aparecem.
4. Uma vez que uma glândula é identificada como potencial fonte de hormônios, purificar os extratos da glândula para isolar a substância ativa. O teste de atividade hormonal é normalmente um ensaio biológico no qual o animal é injetado com o extrato purificado e sua resposta é monitorada.

Sistema Hormonal

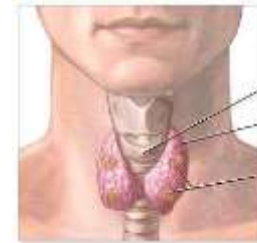
- ✓ atua como um sistema de controle e regulação
(assim como o Sistema Nervoso)

SISTEMA NERVOSO



- ✓ ALTA velocidade de atuação
- ✓ efeito POUCO duradouro
- ✓ natureza elétrica
(apesar de utilizar sinapses químicas)

SISTEMA HORMONAL



- ✓ BAIXA velocidade de atuação
- ✓ efeito MAIS duradouro
- ✓ natureza química

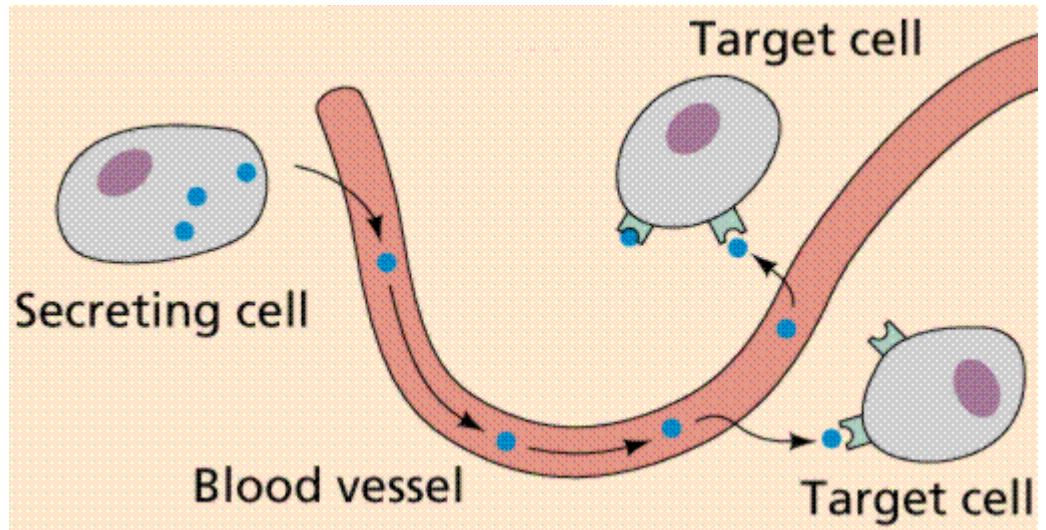
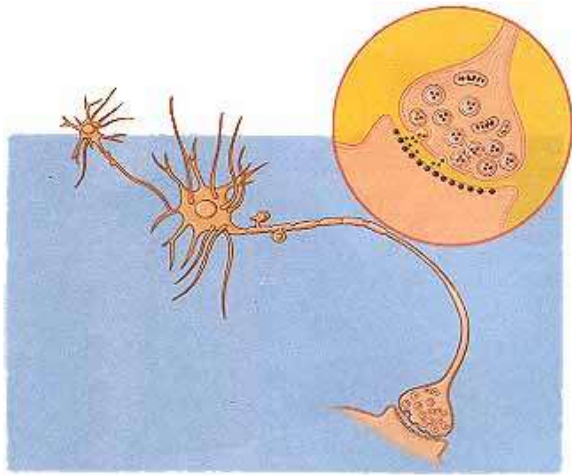
Existe grande correlação funcional entre ambos

TABELA 6-4**Comparação do controle neural e endócrino**

PROPRIEDADE	REFLEXO NEURAL	REFLEXO ENDÓCRINO
Especificidade	Cada neurônio termina em uma única célula-alvo ou em um número limitado de células-alvo adjacentes.	A maioria das células do corpo está exposta a um hormônio. A resposta depende de quais células possuem receptores para o hormônio.
Natureza do sinal	O sinal elétrico percorre o neurônio, então o neurotransmissor químico transfere o sinal de célula a célula. Em poucos casos, os sinais passam de célula a célula acontece pelas junções comunicantes.	Os sinais químicos são secretados no sangue para a distribuição por todo o corpo.
Velocidade	Muito rápida.	A distribuição do sinal e o início da ação são bem mais lentos do que nas respostas neurais.
Duração da ação	Geralmente muito curta. Respostas de duração maior são mediadas pelos neuromoduladores.	A duração da ação é geralmente muito mais longa do que as respostas neurais.
Codificação para a intensidade do estímulo	Cada sinal é idêntico em amplitude. A intensidade do estímulo é correlacionada com o aumento da frequência da sinalização.	A intensidade do estímulo é correlacionada com a quantidade de hormônio secretada.

Relações entre o controle endócrino e o controle nervoso

Quando comparada à ação do sistema endócrino, a ação do sistema nervoso costuma ser mais rápida, de duração mais curta e mais localizada.



Neurônios podem responder a hormônios, alterando o comportamento, enquanto glândulas endócrinas podem receber direções cerebrais, alterando suas taxas de secreção hormonal.

Fatores ambientais frequentemente disparam a ação de ambos os sistemas, promovendo uma resposta integrada.

Presença de células neurosecretoras

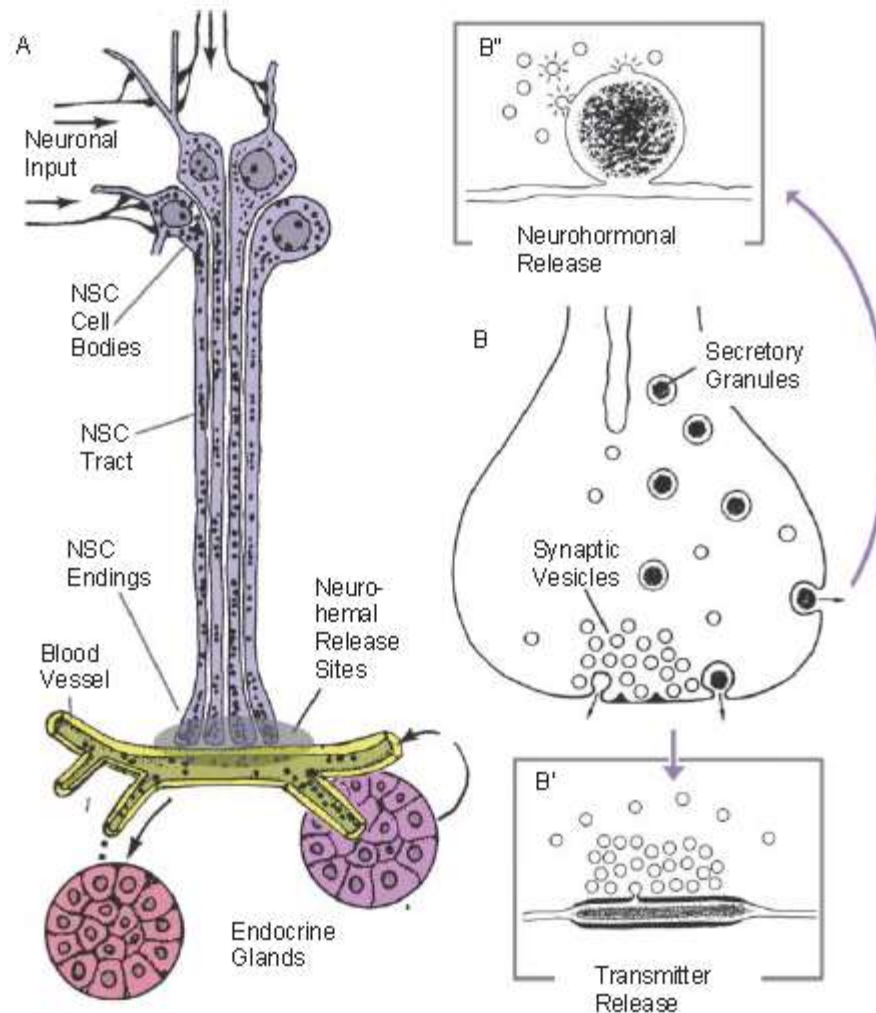
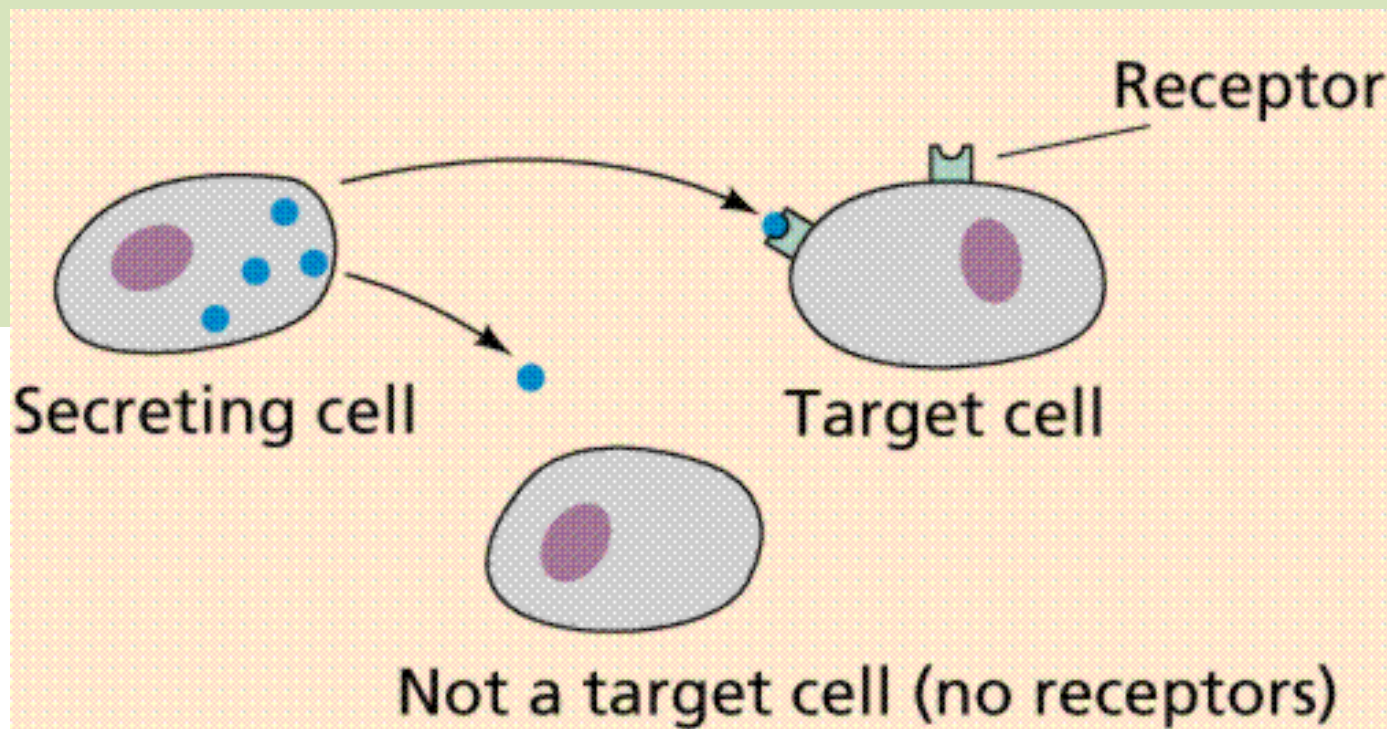


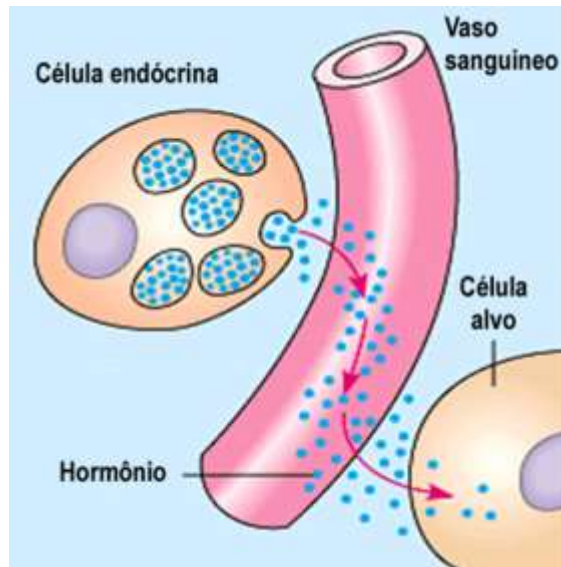
Figure 1 Structure of the neuroendocrine system. (A) Somata of neurosecretory cells (NSCs) are located in the central nervous system and receive neuronal input from presynaptic neurons. NSC axons project to peripheral neurohormonal release sites that are frequently in close contact with endocrine cells targeted by the neurohormones released at the NSC terminals (after Scharrer & Scharrer 1963). (B) Ultrastructural aspects of neurotransmitter release (B') and neurohormonal release (B''). Neurotransmitter release occurs exclusively at presynaptic sites from 50 nm vesicles. Neurohormones are stored in large vesicles found throughout the NSC and released outside synapses (after Golding & Pow 1988).

O mecanismo de sinalização química envolve a secreção de uma substância sinalizadora, sua ligação ao receptor na célula alvo e o desencadeamento de mecanismo de sinalização intracelular, que acarreta em uma mudança no tecido efector.

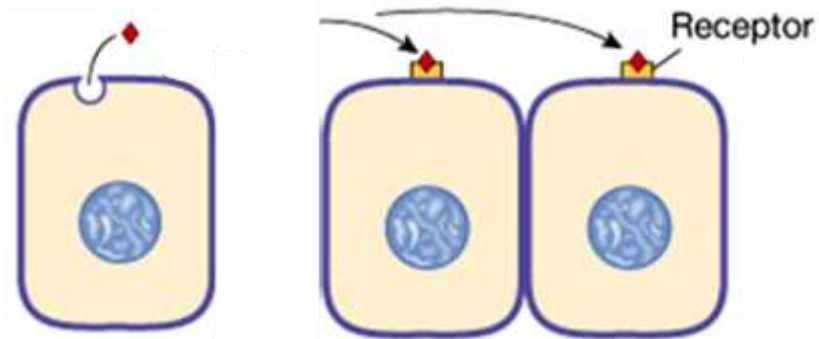


Vias de comunicação celular

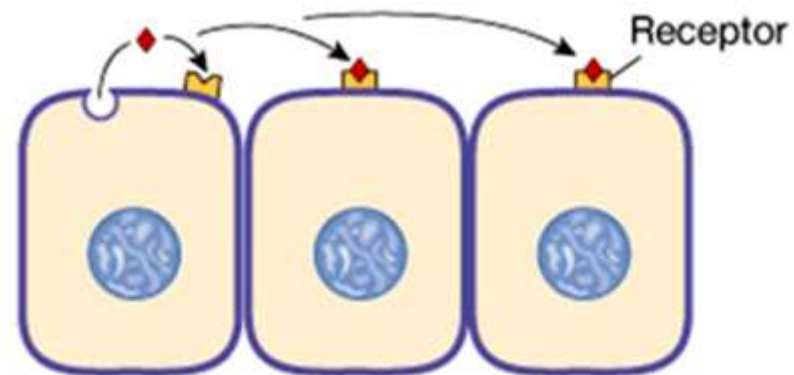
ENDÓCRINA



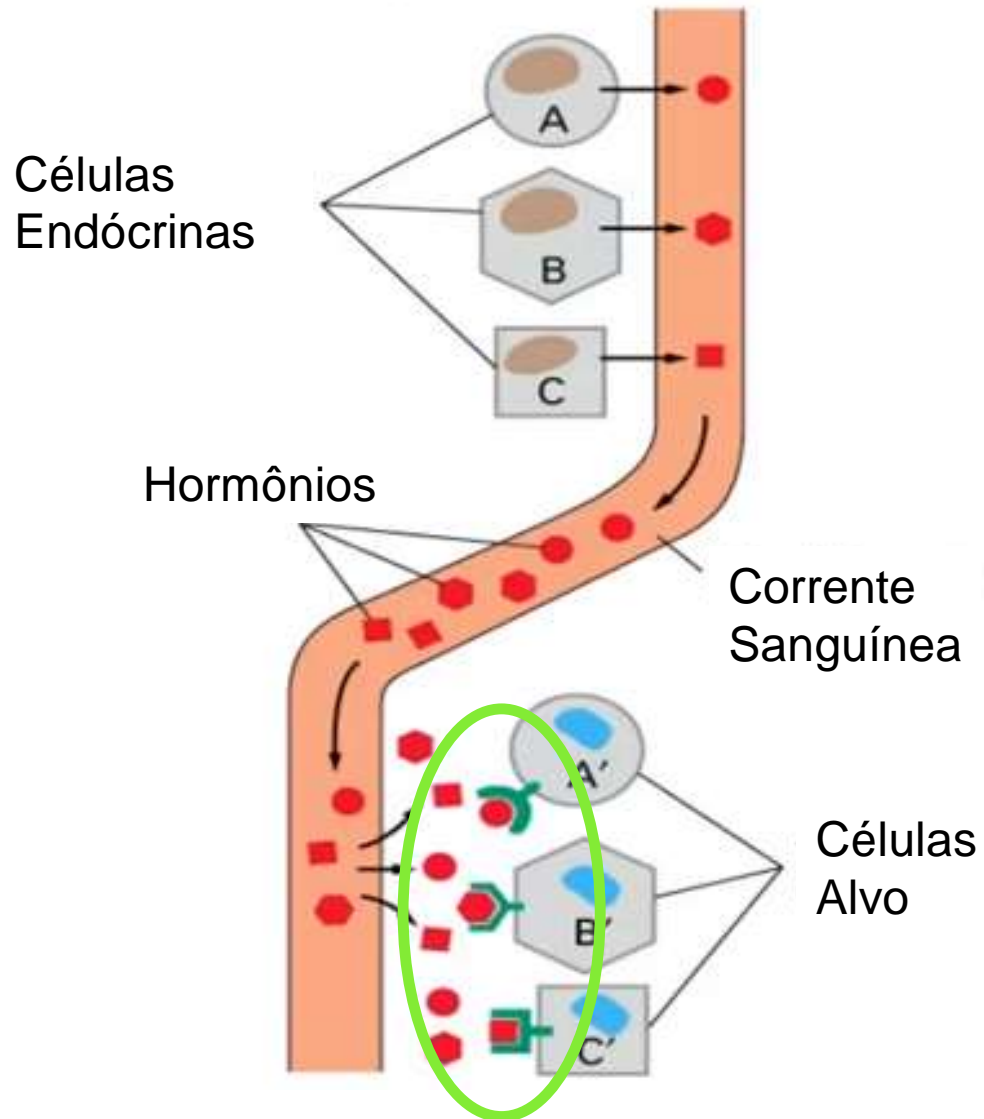
PARÁCRINA



AUTÓCRINA



Sinalização Endócrina



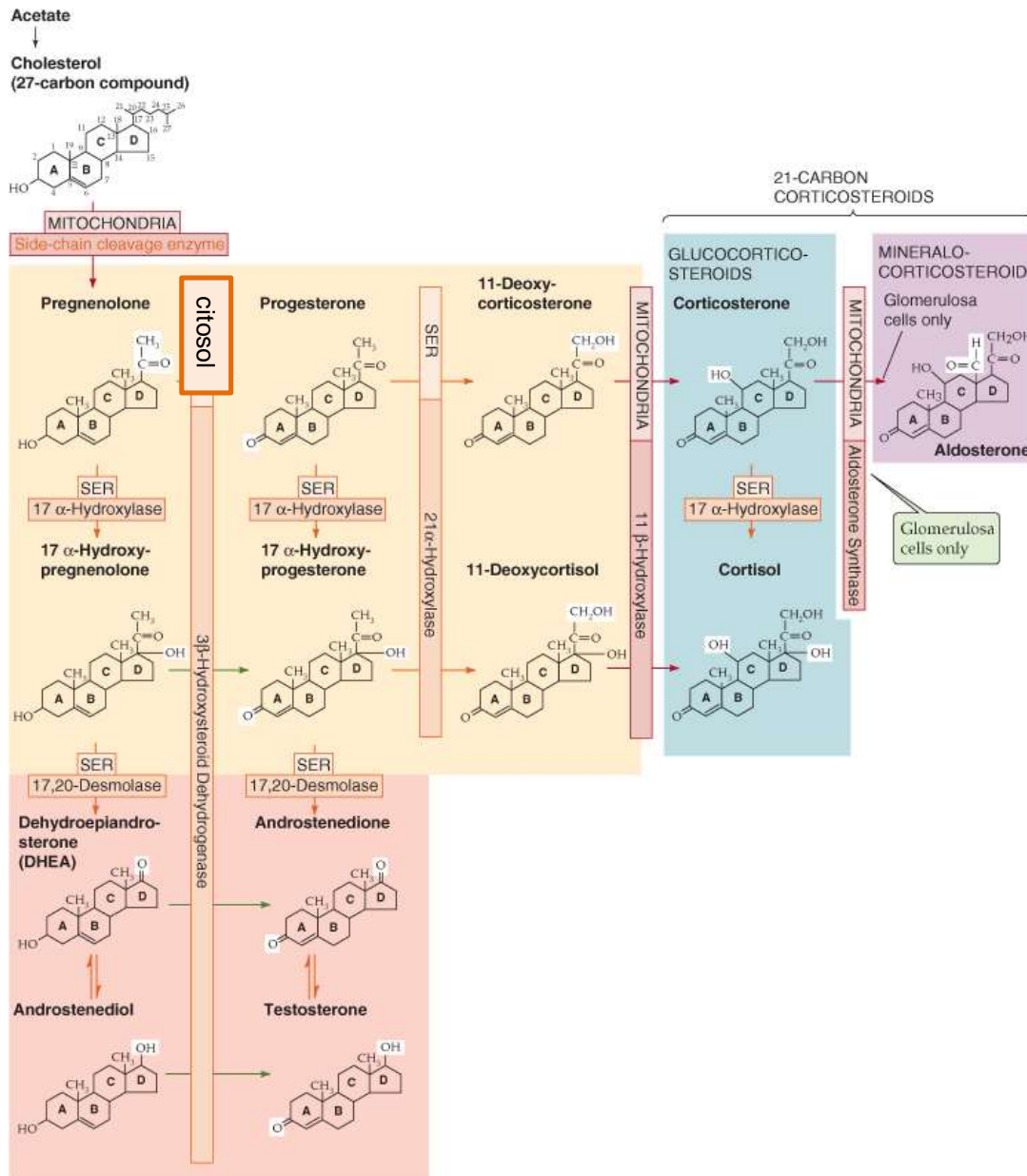
Hormônios – definição clássica

- mensageiros químicos produzidos por glândulas endócrinas que, após serem lançados no sangue, atingem células-alvo para **estimular** diferentes funções.

Hormônios – definição atual

- mensageiros químicos produzidos por glândulas endócrinas, **neurônios, células endócrinas em tecidos não endócrinos** (por ex: coração, rins, tecido adiposo)
- ✓ podem tanto estimular quanto **inibir** as diferentes funções celulares
- **podem ou não utilizar o sangue** para atingir sua célula-alvo
 - efeitos endócrinos, parácrinos e autócrinos

Esteroides versus proteicos



Esteroides e hormônios derivados de aminoácidos simples – estrutura muito conservada ao longo da filogenia

Esteroides *versus* proteicos

Hormônios proteicos – estrutura menos conservada ao longo da filogenia

Alterações em tamanho e sequência de aminoácidos.

Alterações podem ocorrer na sequência de fragmentos ativos.

Alterações podem ocorrer em outros sítios, permitindo a clivagem de novos fragmentos que podem se tornar novos hormônios.

Duplicação gênica e modificação dos seus produtos de transcrição



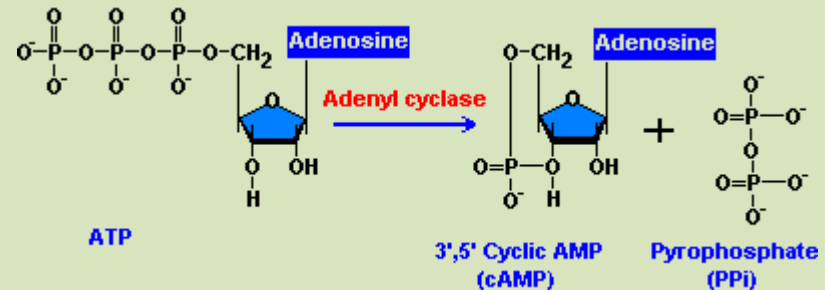
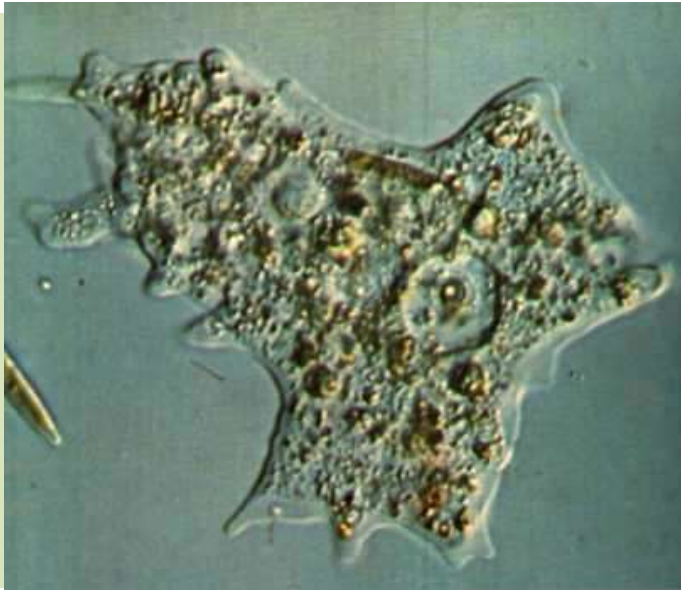
Famílias de hormônios

Sequência de aminoácidos de formas de GnRH conhecidos em Vertebrados e Urocordados

Animal	Aminoácidos												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Mamífero	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly	NH ₂		
Whitefish	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Met	Asn	Pro	Gly	NH ₂		
Salmon	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Trp	Leu	Pro	Gly	NH ₂		
Sea Bream	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Ser	Pro	Gly	NH ₂		
Pejerrey	pGlu	His	Trp	Ser	Phe	Gly	Leu	Ser	Pro	Gly	NH ₂		
Herring	pGlu	His	Trp	Ser	His	Gly	Leu	Ser	Pro	Gly	NH ₂		
Catfish	pGlu	His	Trp	Ser	His	Gly	Leu	Asn	Pro	Gly	NH ₂		
Dogfish	pGlu	His	Trp	Ser	His	Gly	Trp	Leu	Pro	Gly	NH ₂		
Chicken-II	pGlu	His	Trp	Ser	His	Gly	Trp	Tyr	Pro	Gly	NH ₂		
Lamprey-III	pGlu	His	Trp	Ser	His	Asp	Trp	Lys	Pro	Gly	NH ₂		
Lamprey-I	pGlu	His	Tyr	Ser	Leu	Glu	Trp	Lys	Pro	Gly	NH ₂		
Guinea Pig	pGlu	Tyr	Trp	Ser	Tyr	Gly	Val	Arg	Pro	Gly	NH ₂		
Chicken-I	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Gln	Pro	Gly	NH ₂		
Frog	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Trp	Pro	Gly	NH ₂		
Tunicata-1	pGlu	His	Trp	Ser	Asp	Tyr	Phe	Lys	Pro	Gly	NH ₂		
Tunicata-2	pGlu	His	Trp	Ser	Leu	Cyr	His	Ala	Pro	Gly	NH ₂		
Tunicata-3	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Glu	Phe	Met	Pro	Gly	NH ₂		
Tunicata-4	pGlu	His	Trp	Ser	Asn	Gln	Leu	Thr	Pro	Gly	NH ₂		
Tunicata-5	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Glu	Tyr	Met	Pro	Gly	NH ₂		
Tunicata-6	pGlu	His	Trp	Ser	Lys	Gly	Tyr	Ser	Pro	Gly	NH ₂		
Tunicata-7	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Ala	Leu	Ser	Pro	Gly	NH ₂		
Tunicata-8	pGlu	His	Trp	Ser	Leu	Ala	Leu	Ser	Pro	Gly	NH ₂		
Tunicata-9	pGlu	His	Trp	Ser	Asn	Lys	Leu	Ala	Pro	Gly	NH ₂		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
<i>Octopus vulgaris</i>	pGlu	Asn	Tyr	His	Phe	Ser	Asn	Gly	Trp	His	Pro	Gly	NH ₂
<i>Aplysia californica</i>	pGlu	Asn	Tyr	His	Phe	Ser	Asn	Gly	Trp	Tyr	Ala	Gly	NH ₂

Asp: ácido aspártico; Glu: ácido glutâmico; Arg: arginina; Lys: lisina; His: histidina; Asn: asparagina; Gln: glutamina; Ser: serina; Thr: treonina; Tyr: tirosina; Ala: alanina; Gly: glisina; Val: valina; Leu: leucina; Ile: isoleucina; Pro: prolina; Phe: fenilalanina; Met: metionina; Trp: triptofano; Cys: cisteína.

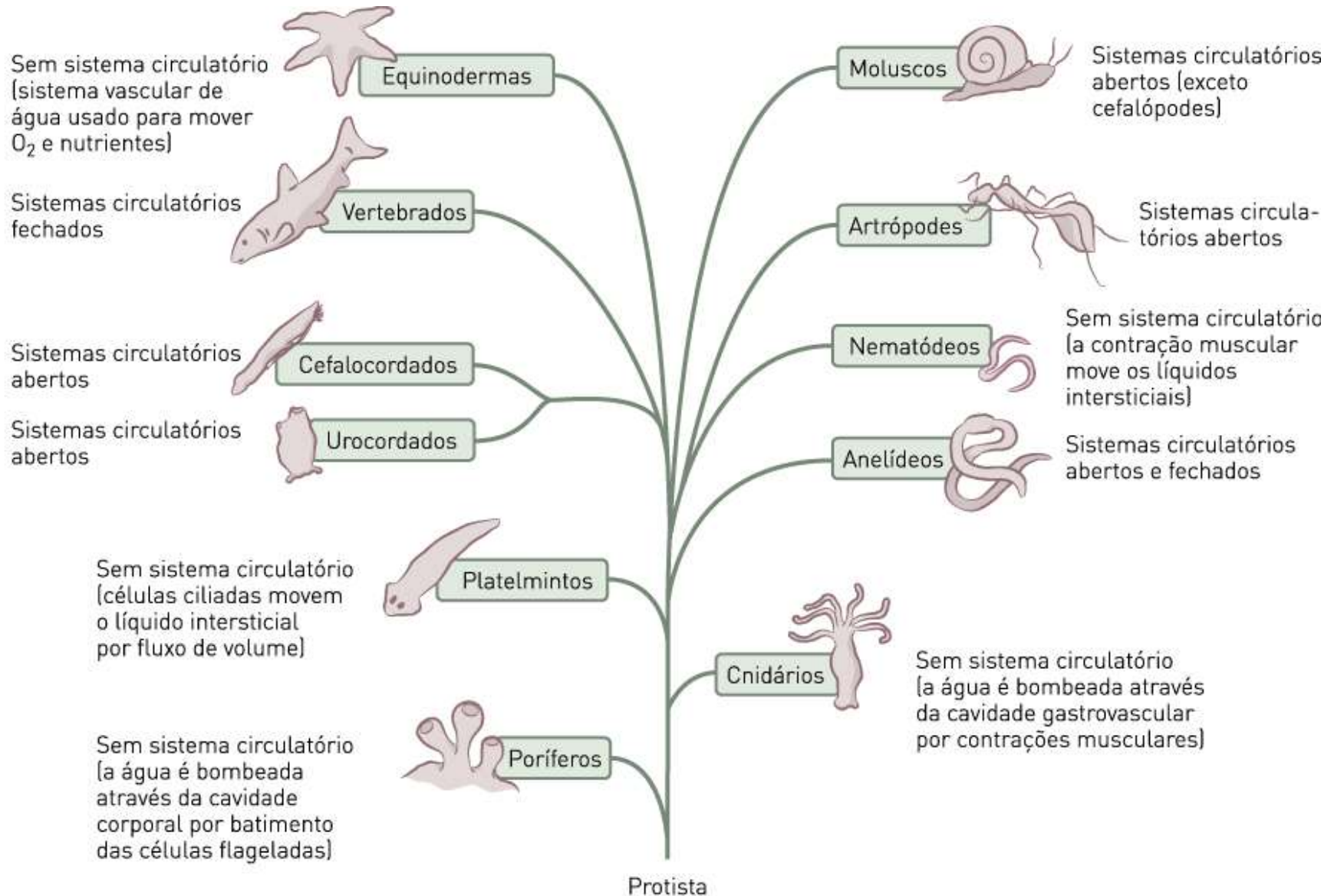
Mesmo organismos unicelulares apresentam mecanismos de sinalização química!



Comportamento de agregação de amebas estimulado pela presença de AMPc na água.

Diversas moléculas sinalizadoras similares ou idênticas aos hormônios típicos de vertebrados (moléculas semelhantes à insulina, somatostatina, TSH, neurotensina, ACTH, β – endorfina, calcitonina, entre outras), estão presentes em invertebrados e/ou seres unicelulares.

Relação entre surgimento múltiplo do sistema circulatório e endócrino e aumento concomitante de complexidade ao longo da filogenia.



Invertebrados

Vertebrados

Células neurosecretoras liberam alatotropina

Corpus allatum/ corpus cardiacum

Hormônio juvenil

Corpo graxo

Camada externa

Sinal central

Alvo periférico

Secreção hormonal

Vitelogênese

Transporte transfolicular

Captação do oócito

Processamento da vitelogenina

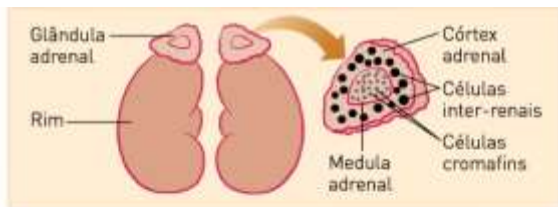
Hipotálamo libera GnRH para a hipófise, a qual secreta FSH

Células foliculares

Estrógeno

Fígado

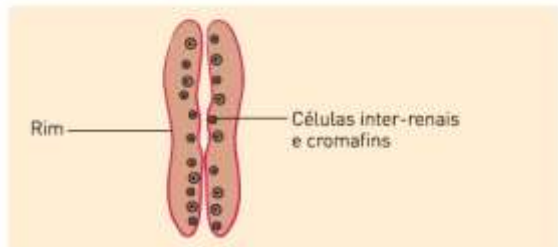
Mas a organização funcional encontra muitos paralelos...



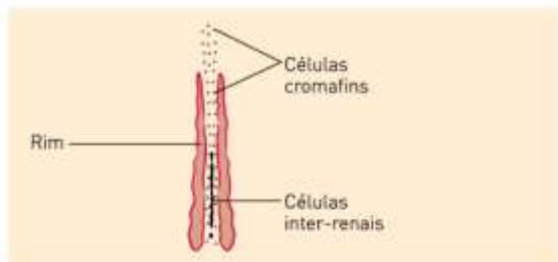
(a) Mamífero (homem)



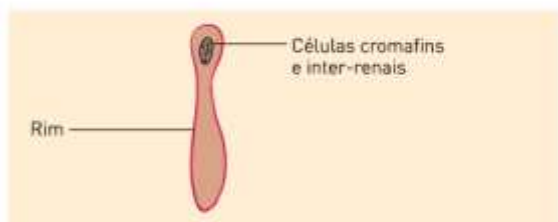
(b) Aves (gaivota *Larus argentatus*)



(c) Anfíbios (salamandra *Necturus maculosus*)



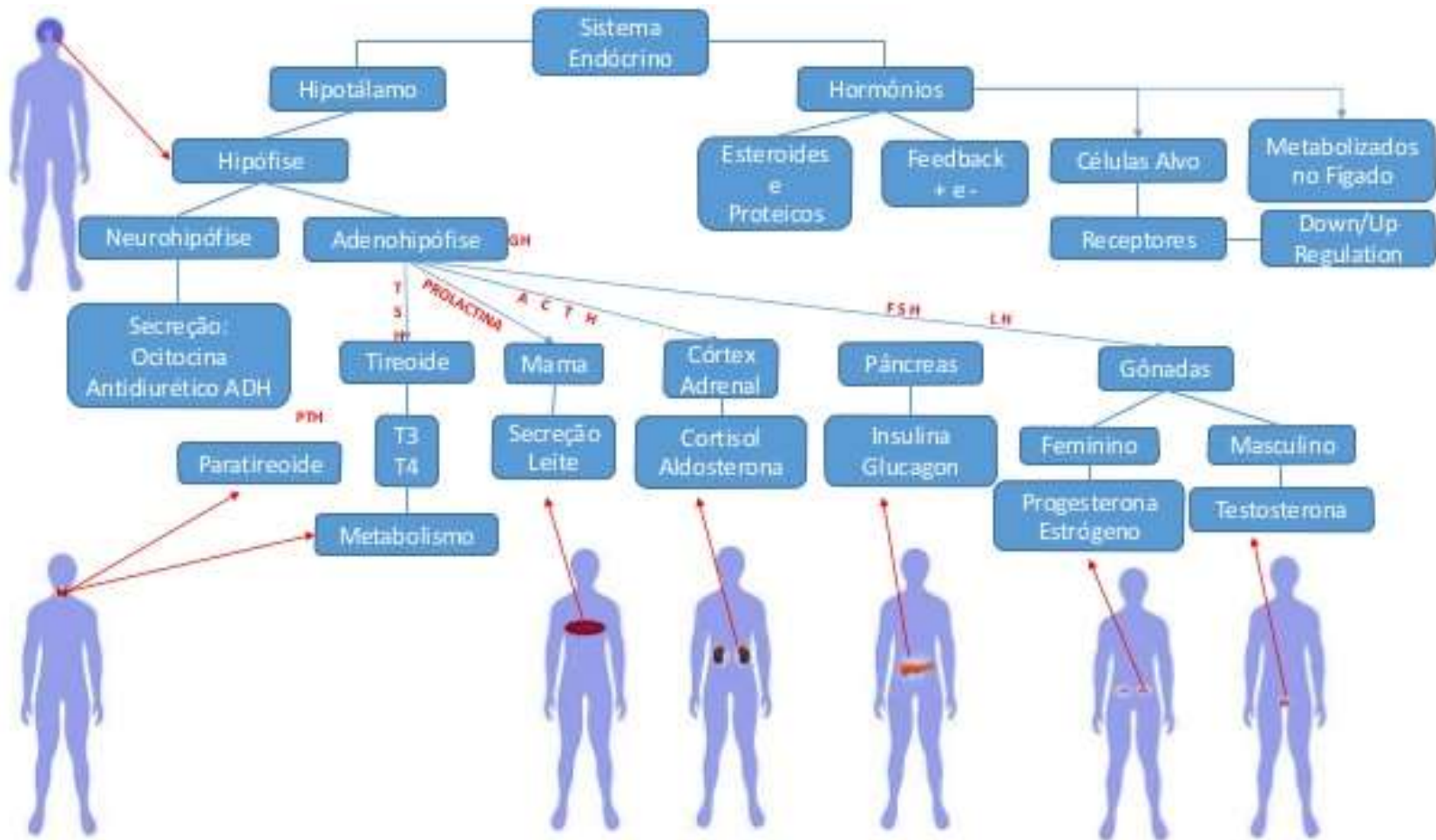
(d) Elasmobrânquios (tubarão)



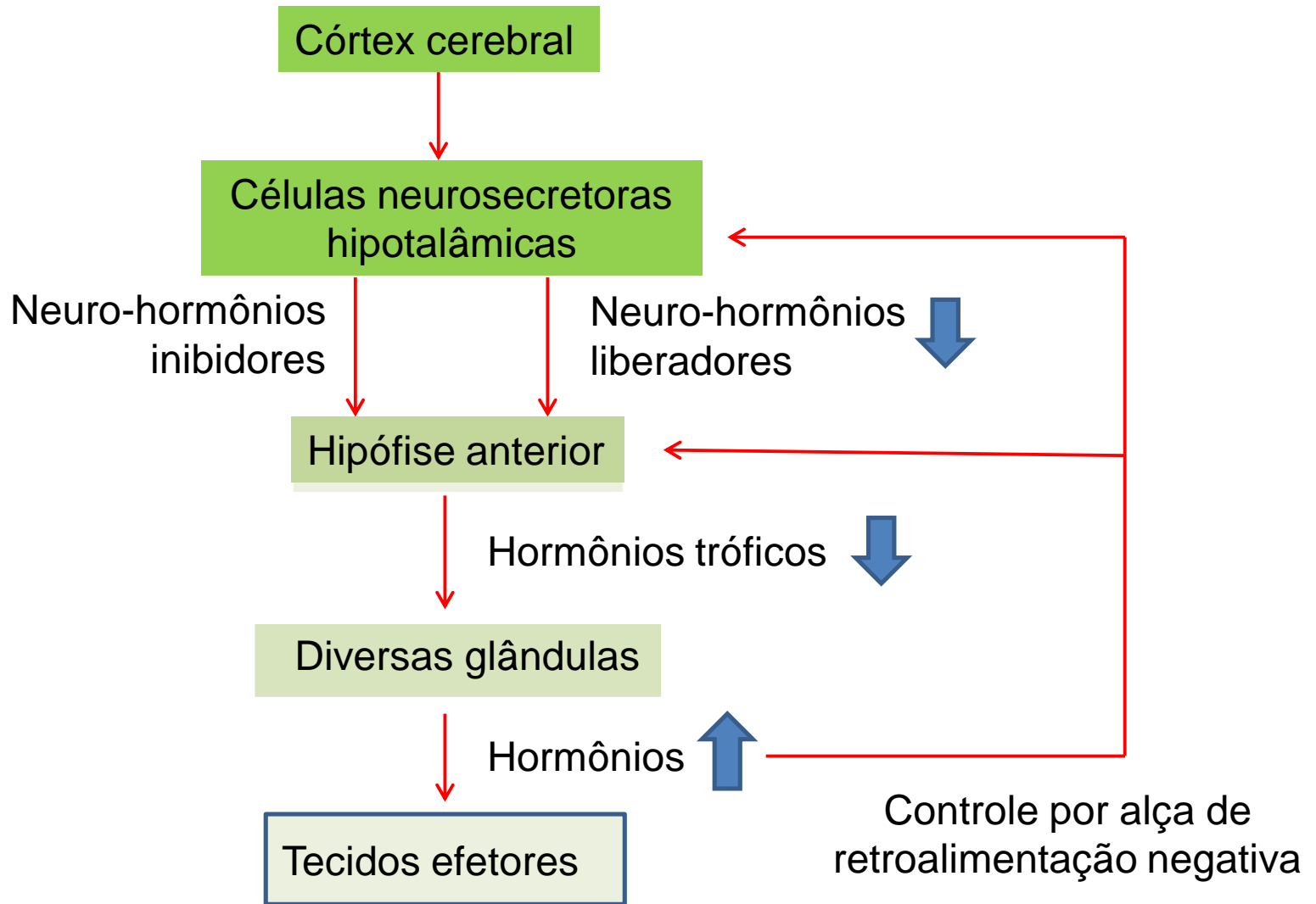
(e) Peixe ósseo (truta)

Existe grande diversidade na organização das estruturas secretoras de hormônios, mesmo quando são homólogas.

Mapa de Conceitos – Sistema Endócrino



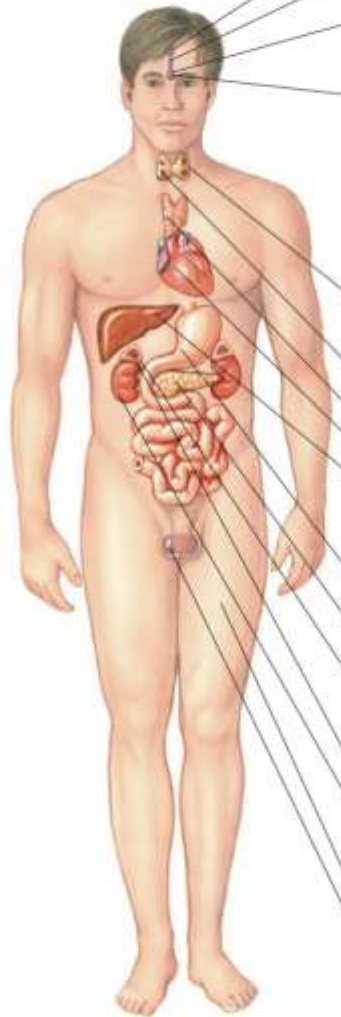
Controle hierárquico da secreção hormonal: o eixo hipotálamo-hipófise-glândulas periféricas



Existe também controle por alça de retroalimentação positiva...

RESUMO ANATÔMICO

HORMÔNIOS



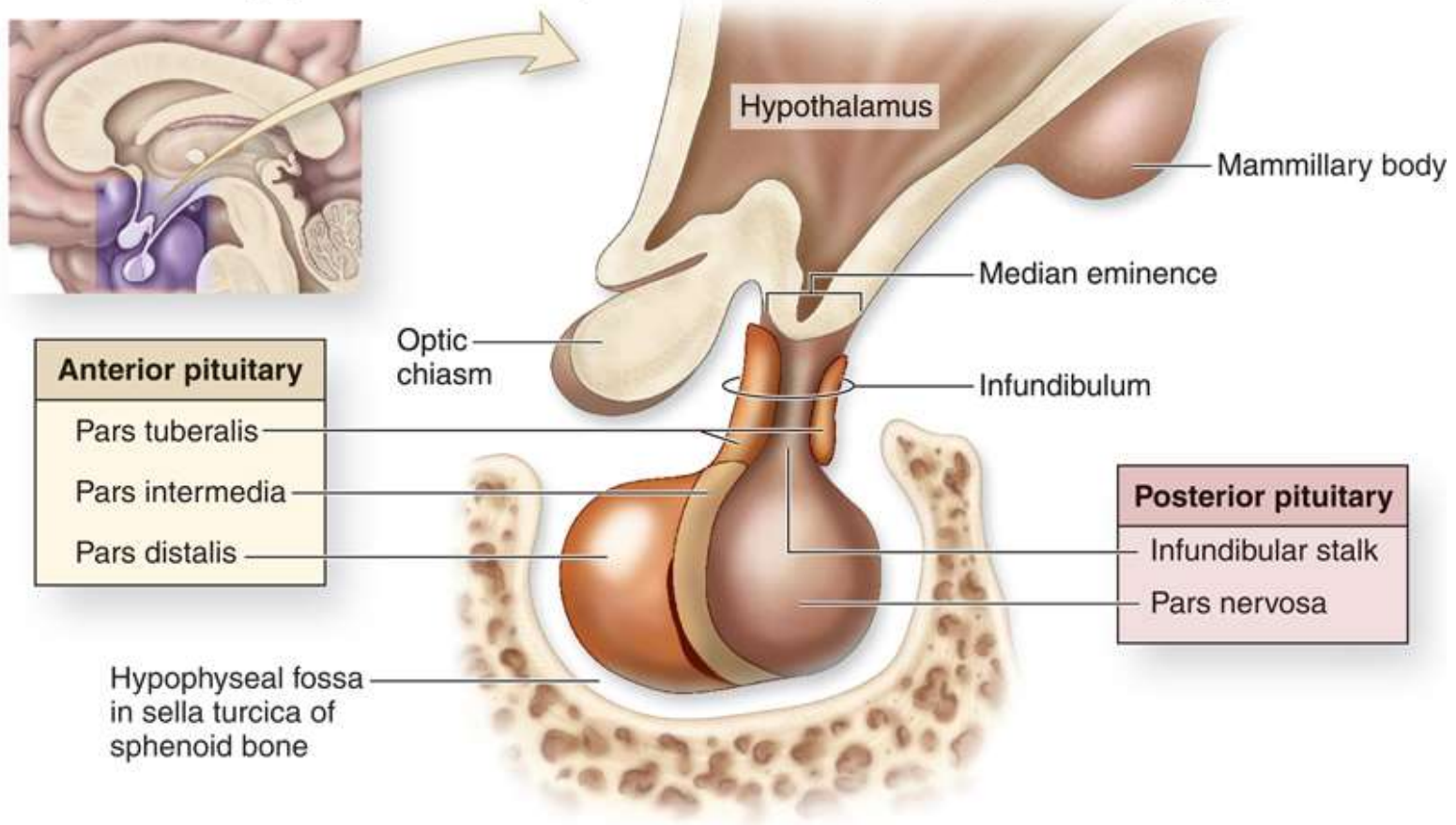
LEGENDA

- 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-hidroironina e tiroxina (T ₃ , T ₄) [A] Calcitonina (CT) [P]	Muitos tecidos Ossos
Paratireoide (G)	Hormônio da paratireoide (PTH) [P]	Ossos, rins
Timo (G)	Timosina, timopoietina [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, colecistocinina (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] Androgênicos [E]	Rins Muitos tecidos Muitos tecidos
Medula da suprarrenal (N)	Adrenalina, noradrenalina [A]	Muitos tecidos
Rim (C)	Eritropoietina [P] 1,25-di-hidroxivitamina D ₃ (calciferol) [E]	Medula óssea Intestino
Pele (C)	Vitamina D ₃ [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] Somatotrofina coriônica [P] Gonadotropina coriônica [P]	Muitos tecidos Muitos tecidos Corpo lúteo

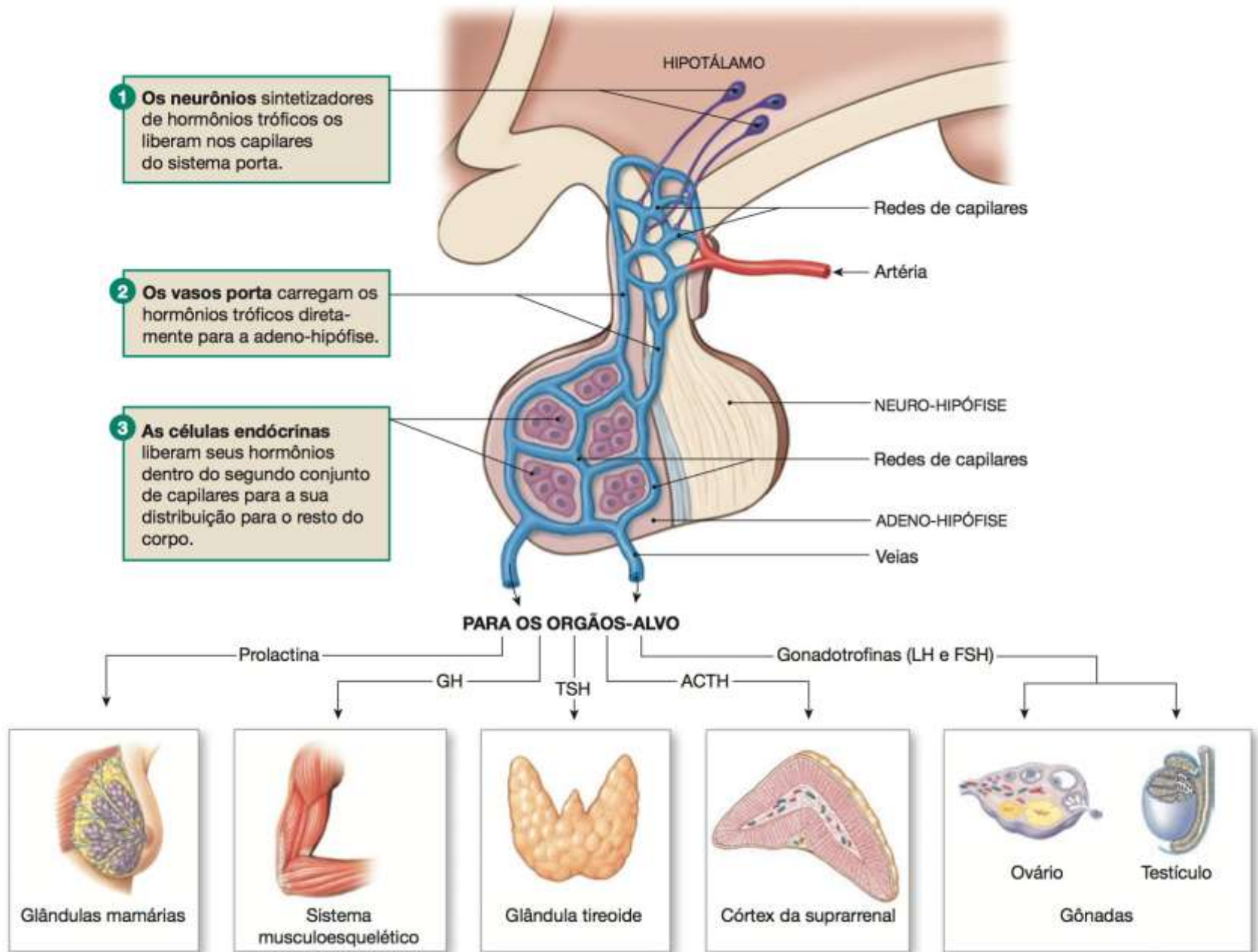
Eixo hipotálamo–hipófise: aspectos anatômicos

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



A hipófise é um amálgama de células glandulares produtoras de hormônios (adeno-hipófise – 80%) e células neurais com função secretória (neuro-hipófise).

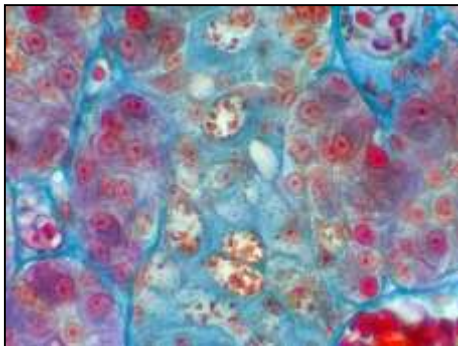
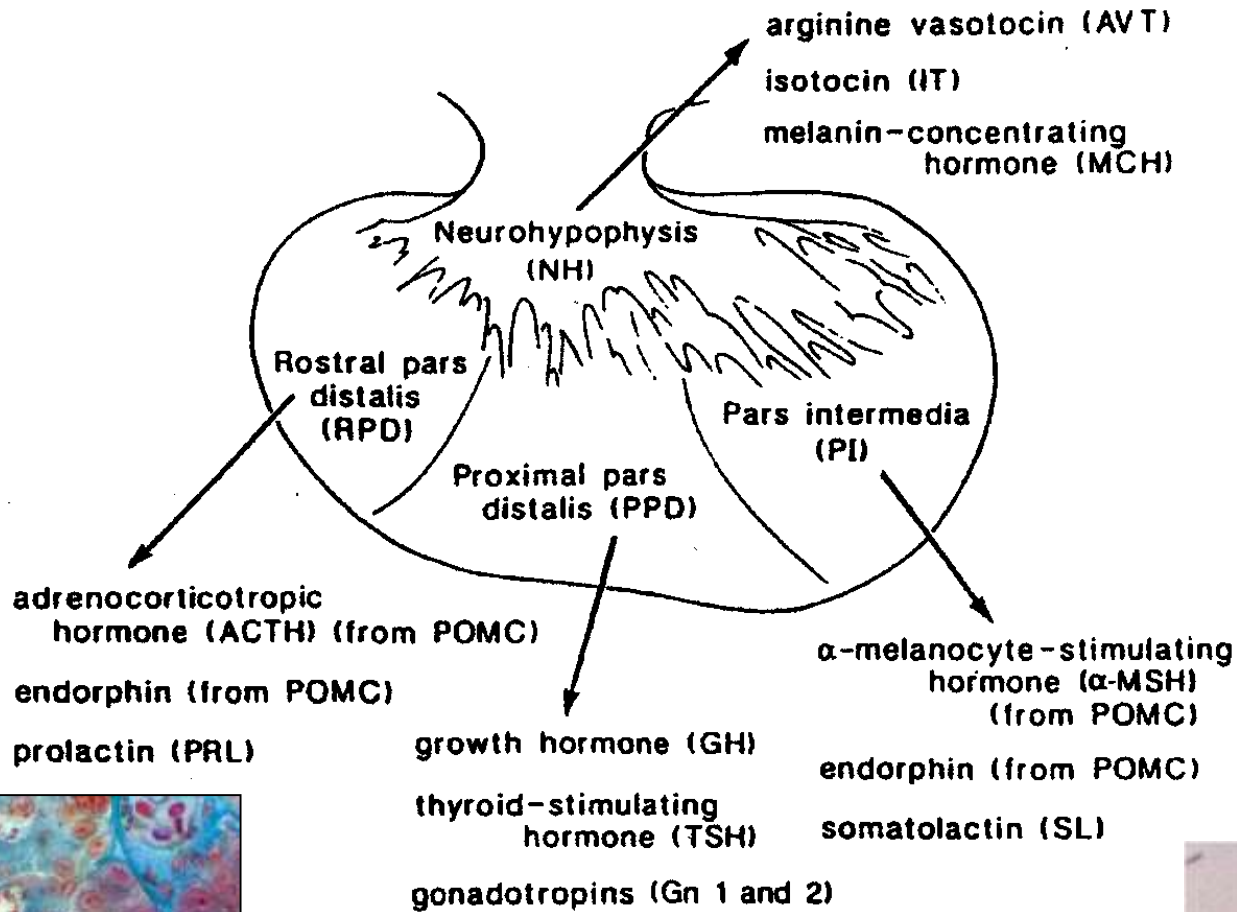
A adeno-hipófise origina-se a partir do epitélio da cavidade oral, enquanto a neuro-hipófise é derivada a partir de tecido neural do assoalho do terceiro ventrículo.



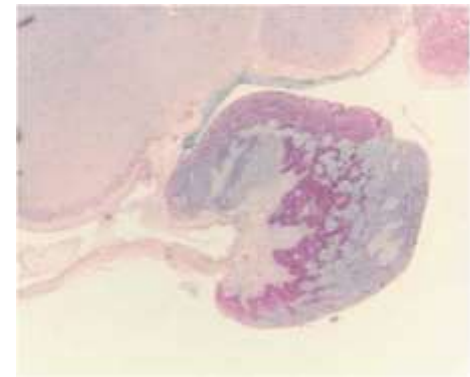
● **FIGURA 7-16** Sistema porta hipotálamo-hipófise.

(Silverthorn, 2010)

Hipófise dos teleósteos



Células gonadotrópicas



Evolução dos hormônios da neuro-hipófise

Quais são os hormônios da neuro-hipófise e quais as suas funções?

Peptídeos básicos	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Lisina conopressina (inv)	Cys	Phe	Ileu	Arg	Asn	Cys	Pro	Lys	Gly-NH2
Arginina conopressina (inv)	Cys	Ile	Ileu	Arg	Asn	Cys	Pro	Arg	Gly-NH2
Arginina vasotocina	Cys	Tyr	Ileu	Gln	Asn	Cys	Pro	Arg	Gly-NH2
Arginina vasopressina	Cys	Tyr	Phe	Gln	Asn	Cys	Pro	Arg	Gly-NH2
Lisina vasopressina	Cys	Tyr	Phe	Gln	Asn	Cys	Pro	Lys	Gly-NH2
Fenilpressina	Cys	Phe	Phe	Gln	Asn	Cys	Pro	Arg	Gly-NH2
Peptídeos neutros									
Ocitocina	Cys	Tyr	Ileu	Gln	Asn	Cys	Pro	Leu	Gly-NH2
Mesotocina	Cys	Tyr	Ileu	Gln	Asn	Cys	Pro	Ileu	Gly-NH2
Valitocina	Cys	Tyr	Ileu	Gln	Asn	Cys	Pro	Val	Gly-NH2
Isotocina	Cys	Tyr	Ileu	Ser	Asn	Cys	Pro	Ileu	Gly-NH2
Glumitocina	Cys	Tyr	Ileu	Ser	Asn	Cys	Pro	Gln	Gly-NH2
Aspartocina	Cys	Tyr	Ileu	Asn	Asn	Cys	Pro	Val	Gly-NH2

Evolução dos hormônios da neuro-hipófise

AVT também promove reabsorção de água nos néfrons de aves e répteis.

AVT também reduz as taxas de filtração glomerular em répteis.

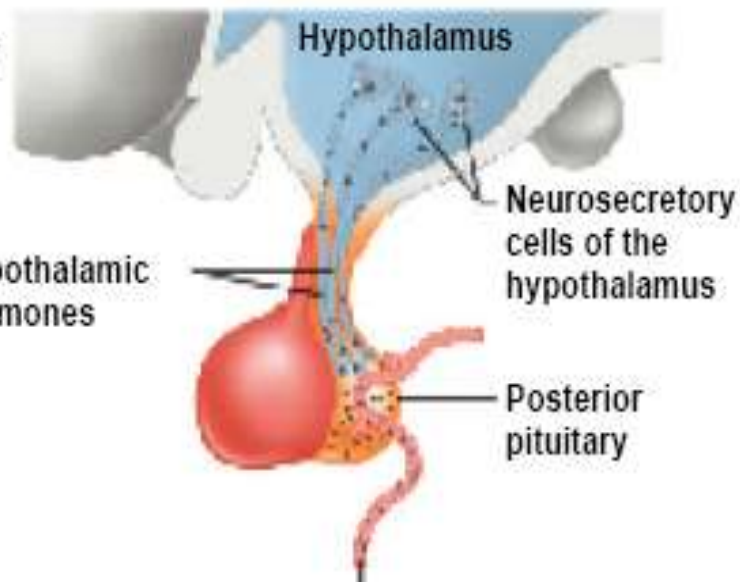


AVT tem pouco efeito em anfíbios aquáticos, mas estimula captação de água pela pele em anfíbios mais terrestres.

Em anfíbios, a permeabilidade à água da bexiga, que funciona como reservatório de água, também é controlada pelo AVT.

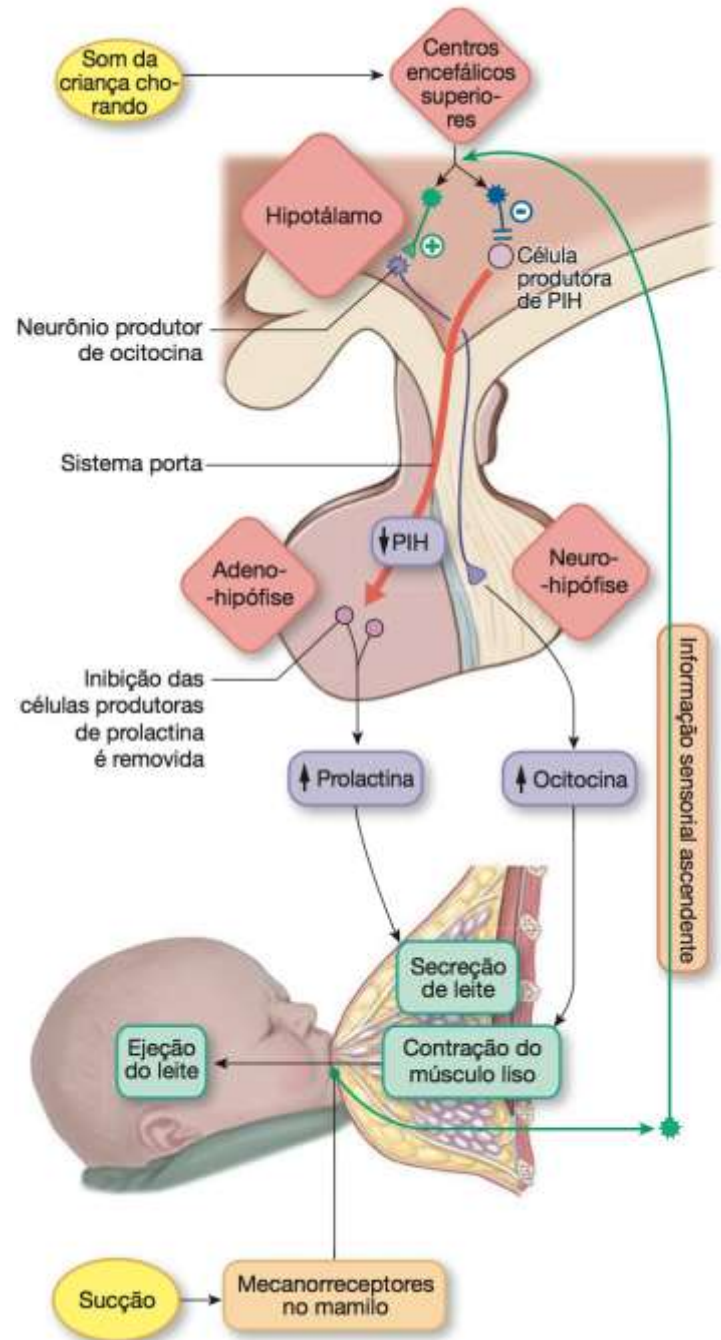
AVT também funciona como potente indutor de contração do oviduto e útero em anfíbios, répteis e aves, sendo importante na postura dos ovos e no parto.

The posterior pituitary



Hormone	ADH	Oxytocin
Target	Kidney tubules	Mammary glands, uterine muscles
Response	Aquaporins activated; H ₂ O reabsorbed	Eject milk during nursing; contraction during labor

Controle da lactação: hipotálamo, neuro e adeno-hipófise

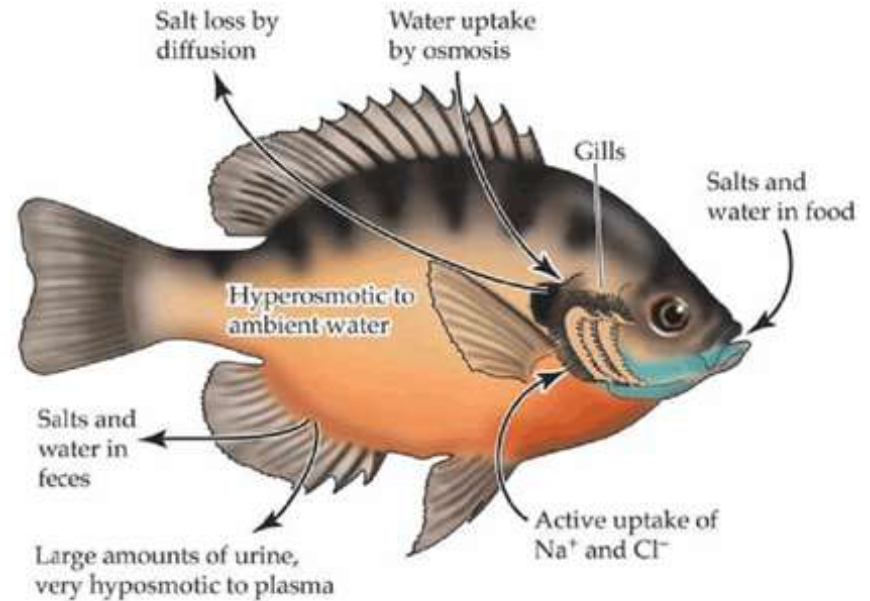
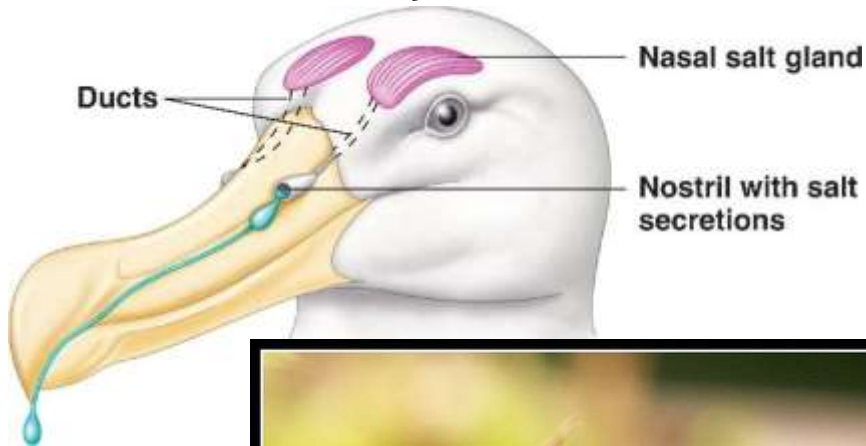


Evolução da prolactina

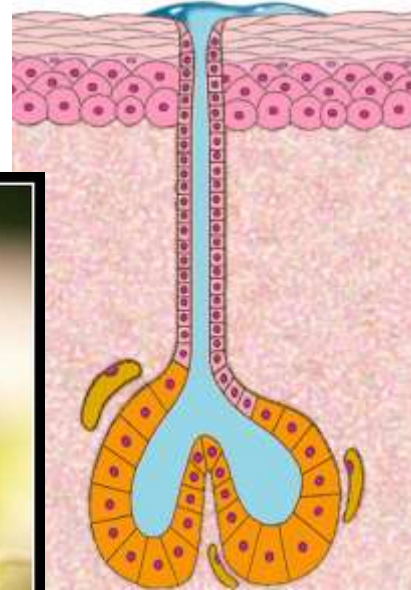
A prolactina tem mais de 300 ações diferenciadas em vertebrados!

Seis grandes categorias:

- 1) Balanço de água e eletrólitos
- 2) Crescimento e diferenciação
- 3) Metabolismo
- 4) Comportamento
- 5) Reprodução
- 6) Imunoproteção



ANIMAL PHYSIOLOGY Figure 35.7 (Part 1) © 2004 Sinauer Associates, Inc.



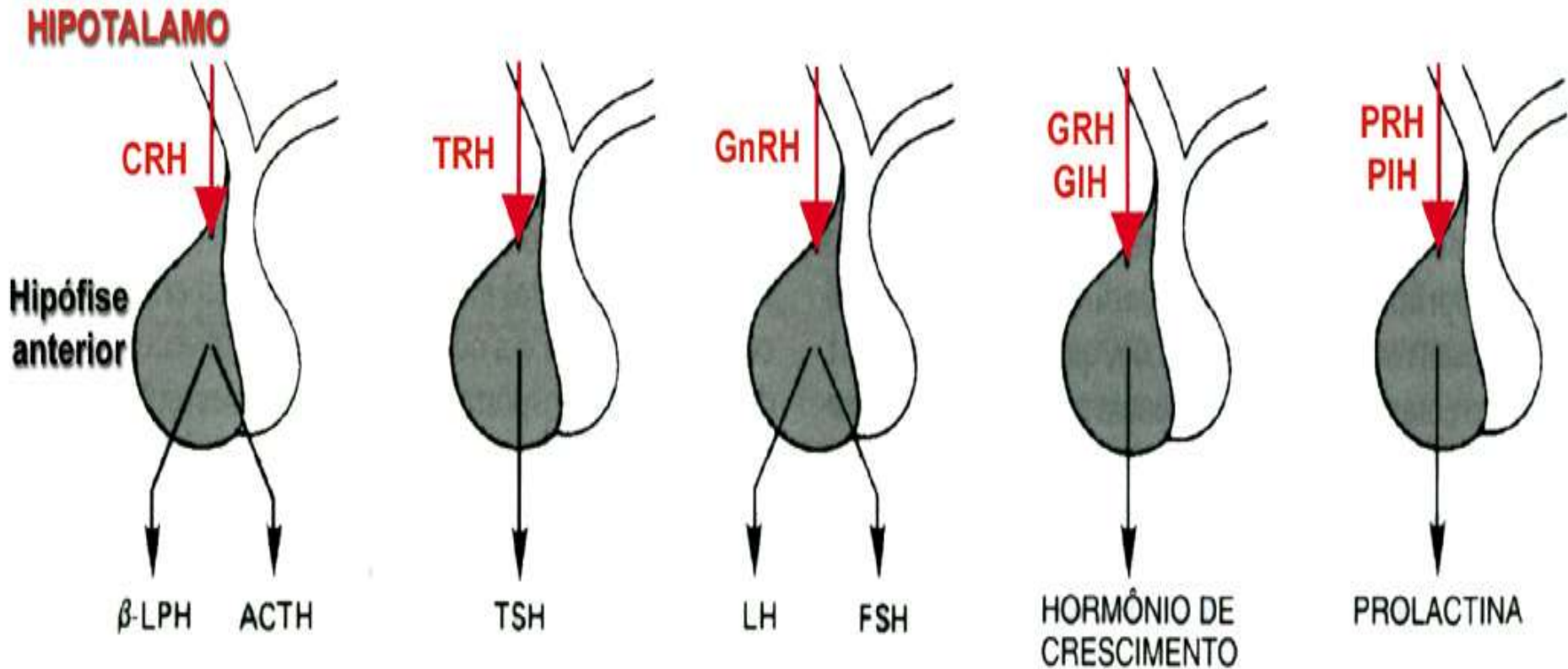
Evolução da prolactina

A prolactina tem mais de 300 ações diferenciadas em vertebrados!



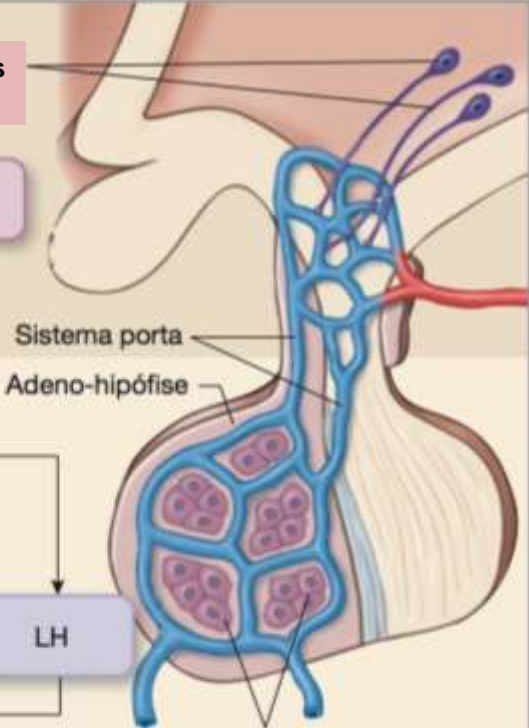
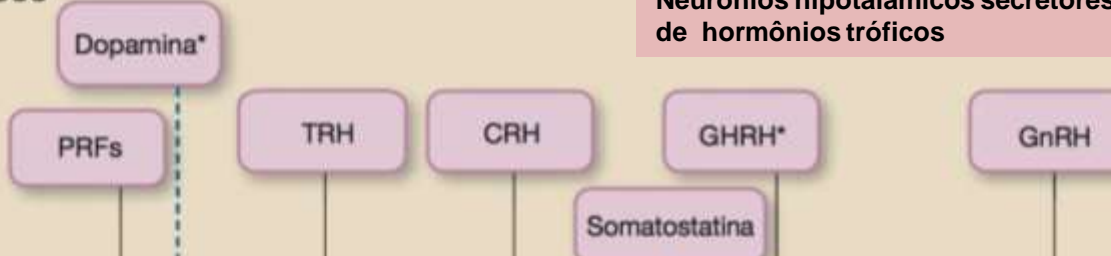
Os neuro-hormônios hipotalâmicos regulam a produção dos hormônios da hipófise anterior:

- efeitos estimulatórios – CRH, GHRH, GnRH, TRH
- efeitos inibitórios – somatostatina e dopamina

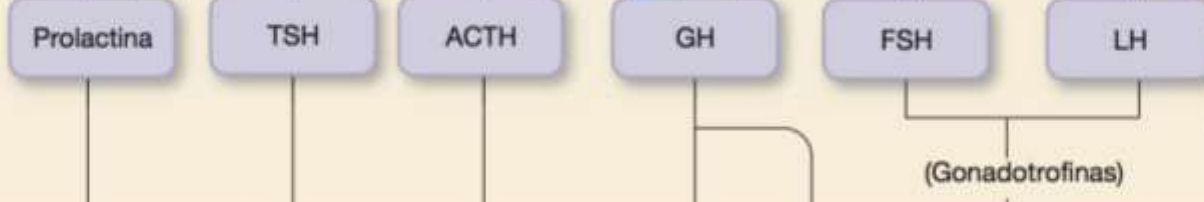


HORMÔNIOS HIPOTALÂMICOS

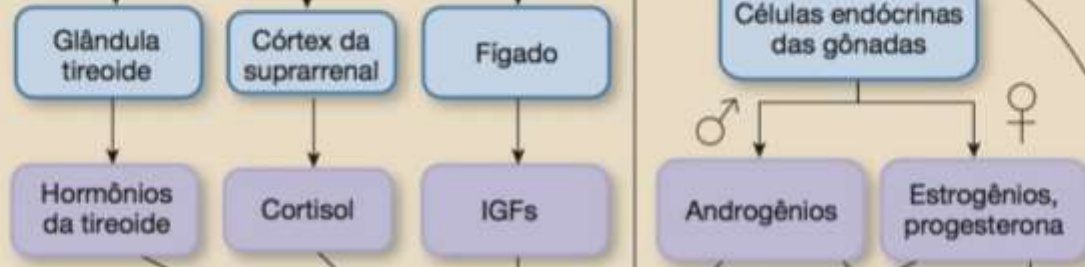
Neurônios hipotalâmicos secretores de hormônios tróficos



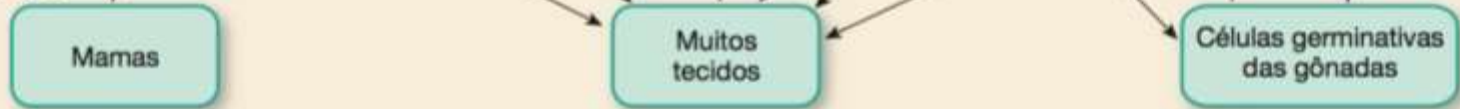
HORMÔNIOS DA ADENO-HIPÓFISE



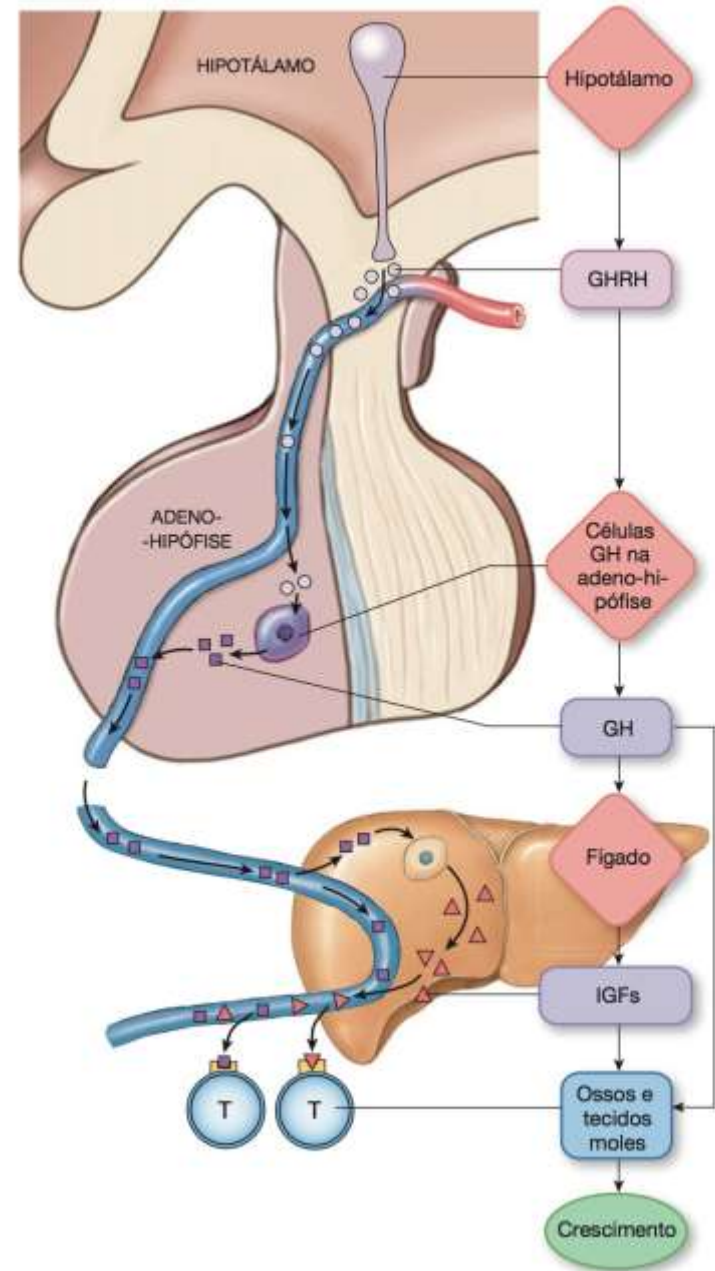
ALVOS ENDÓCRINOS E OS HORMÔNIOS QUE ELES SECRETAM



ALVOS NÃO ENDÓCRINOS

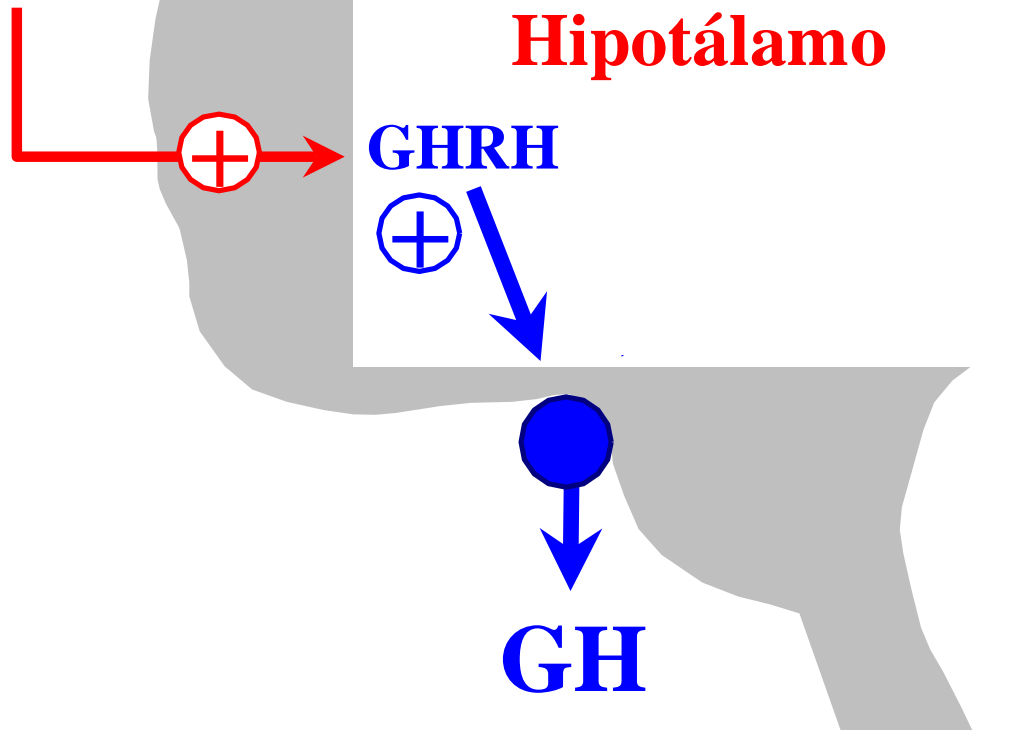


CONTROLE DA PRODUÇÃO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO



Hormônio do Crescimento (GH) regulação de sua secreção

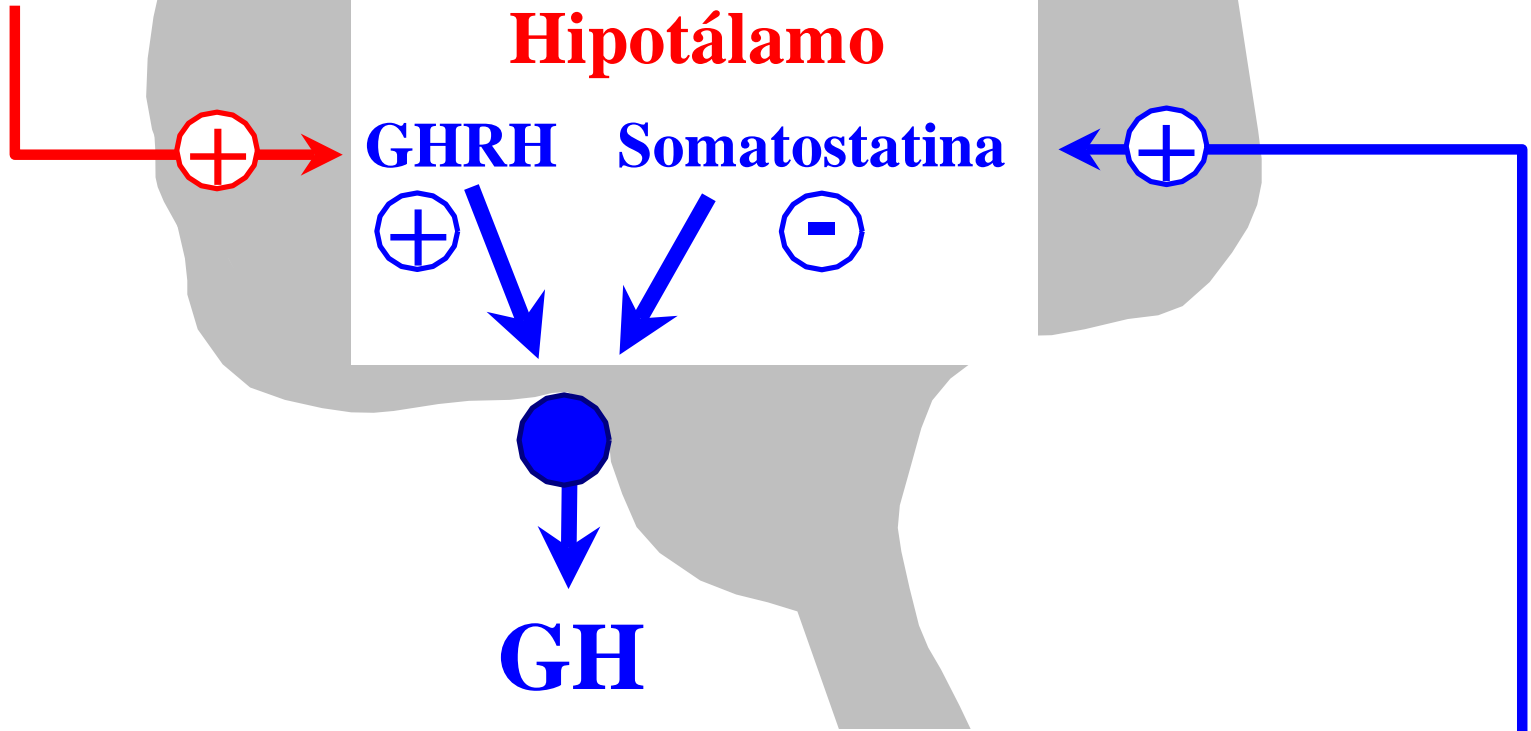
Sono, frio,
estresse,
↓ glicemia



GHRH: Horm. Liberador do GH
GH: Horm. do crescimento

Hormônio do Crescimento (GH) regulação de sua secreção

Sono, frio,
estresse,
↓ glicemia



GHRH: Horm. Liberador do GH
GH: Horm. do crescimento

somatomedinas
(fatores de crescimento)

Hormônio de Crescimento e deposição de proteínas

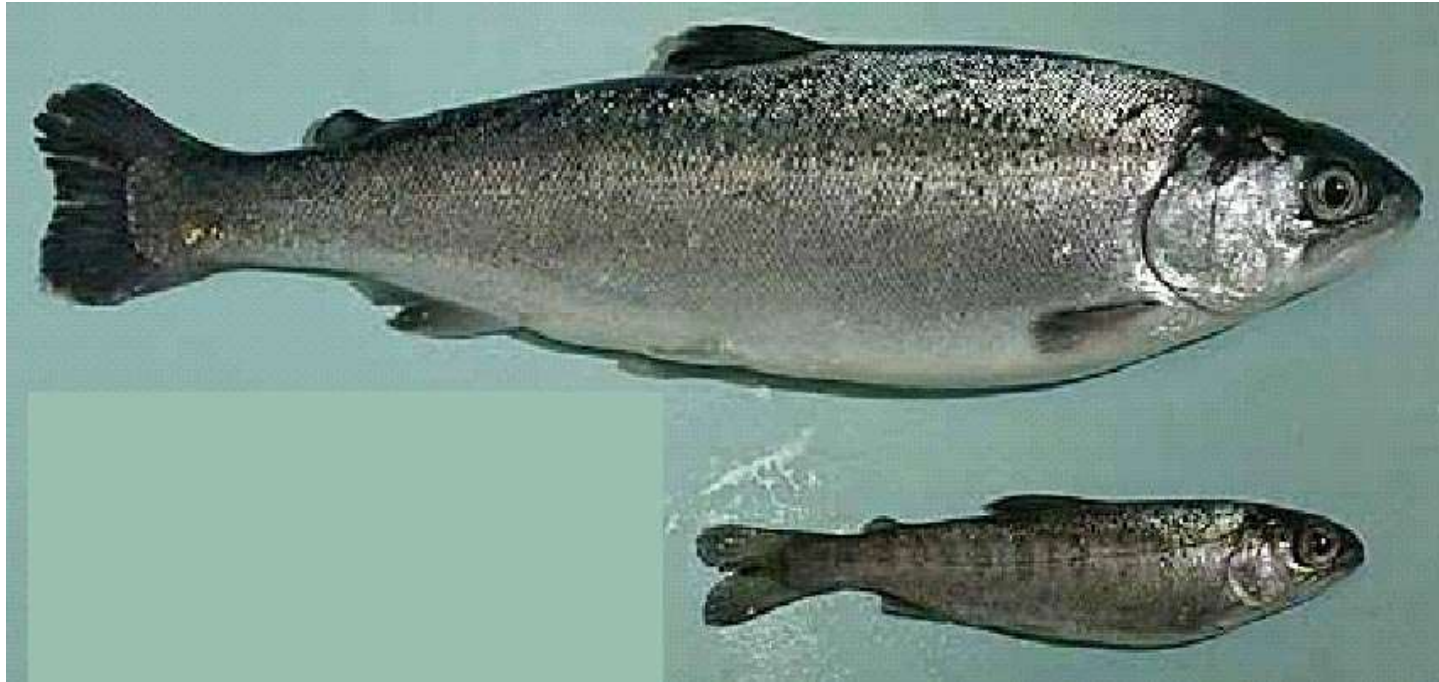
- Acentua o transporte de aminoácidos através das membranas celulares
- Acentua a tradução de RNA
- Aumenta a transcrição do DNA
- Diminui o catabolismo das proteínas

Função do GH nos vertebrados não-mamíferos

- Peixes
 - GH não foi ainda demonstrado nos Agnatha e Holostei.
- Comparando-se aos vertebrados em geral, a estrutura do GH em peixes apresenta grande variação entre as espécies. Ex: maior variação entre espécies de salmão, que entre salmão e humano.

EM TODOS OS GRUPOS, ESTIMULA A PRODUÇÃO DE SOMATOMEDINAS

Efeitos do GH – interesse econômico (peixes e aves)



Salmão transgênico

GH também tem um papel na osmorregulação

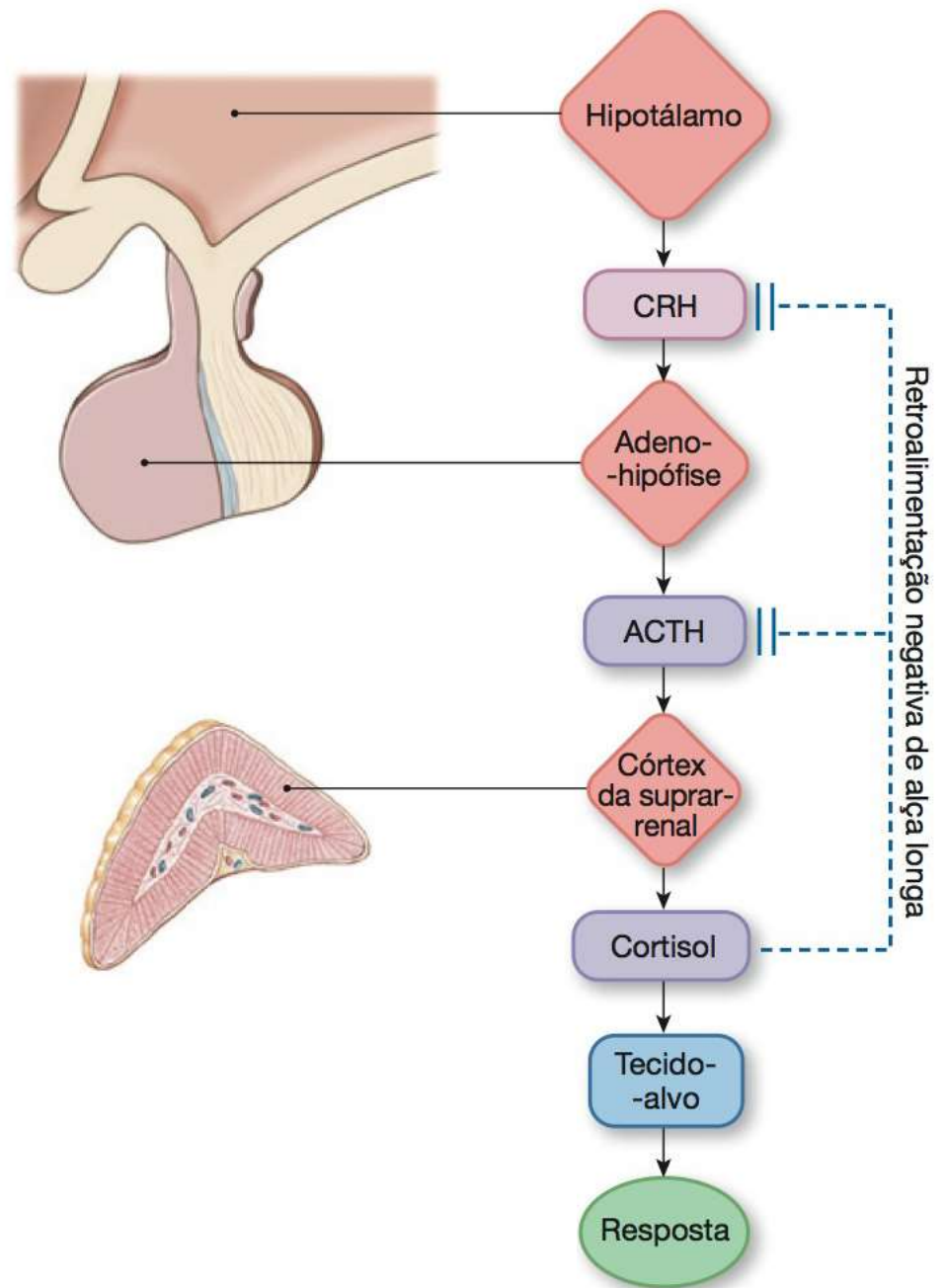
- Ajustes fisiológicos dos peixes anádromos à água salgada
- GH eleva-se na exposição de peixes à água salgada

EXCESSO DE SECREÇÃO DE GH NA INFÂNCIA: **GIGANTISMO**

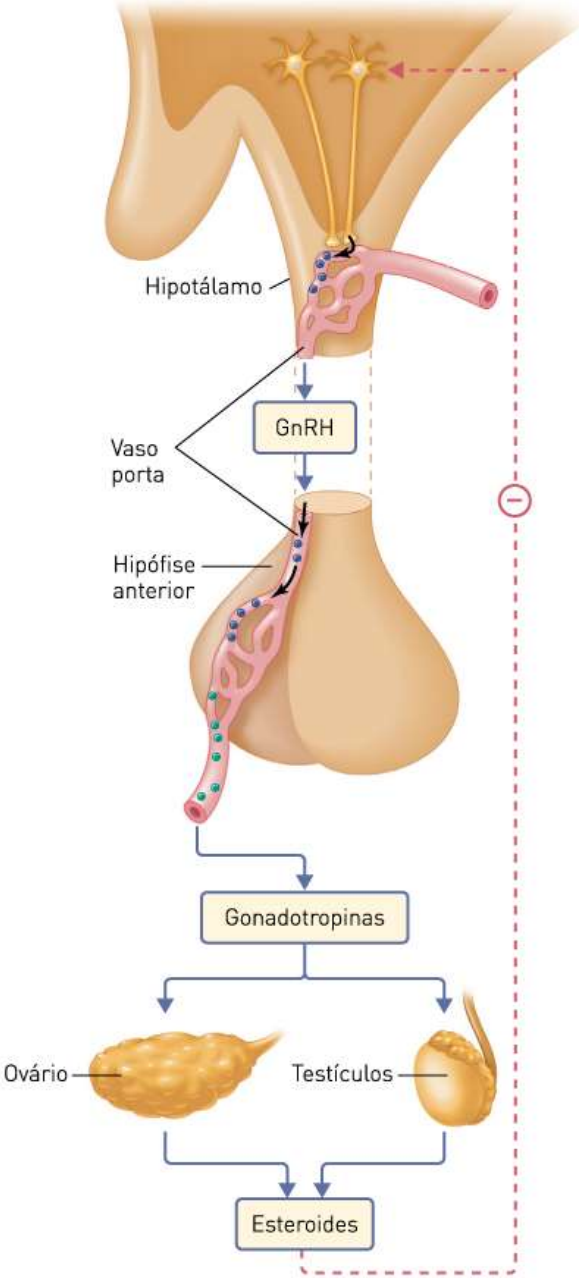
Aos 20 anos, ao lado da mãe.



CONTROLE DA PRODUÇÃO DE CORTICOSTEROIDES



CONTROLE DA PRODUÇÃO DE ESTEROIDES GONADAIS



(Moyes & Shulte, 2010)

CONTROLE DA PRODUÇÃO DE HORMÔNIOS DA TIREOIDE

