

VRA 2101 –Fisiologia da Reprodução

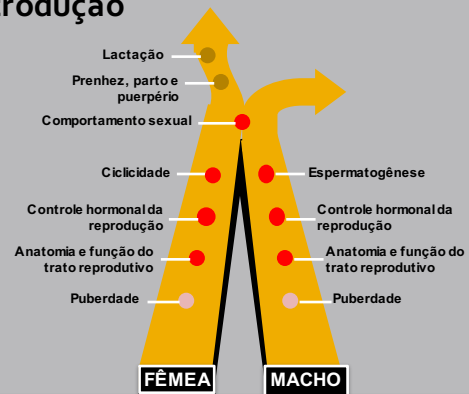
- Professores Responsáveis:
 - Prof. Dr. Guilherme Pugliesi
 - Prof. Dr. Ricardo José Garcia Pereira
- Alunos PAE
 - Raphaela Gabrielle Brito Souza
 - Laura Nataly Garcia Oliveros
 - Vitor Hugo Guilger Gonzaga
- Monitora: Juliana Vieira Paz
- Carga Horária: 60 horas

- Guilherme Pugliesi
- Ricardo José Garcia Pereira
- Camila Infantsi Vannucchi
- Eneiva Carla de Carvalho Celeghini
- Cristiane Schilbach Pizzutto
- Anneliese S Traldi
- Priscila Furtado
- Gisele Mouro

Introdução

- Importância
 - Base para entendimento dos processos fisiológicos reprodutivos
 - Base para entendimento das alterações (patologia)
 - Aplicações na produção animal e pesquisa
 - Desenvolvimento de tecnologias para assistência reprodutiva

Introdução



Programa 2020

DIA	TURMA	AULA	HORÁRIO	LOCAL	TEMA	PROFESSOR
03/02	TODA	TEÓRICA	14h00-18h00	C. DIDÁTICO Sala 02	Apresentação do Curso e bases fisiológicas do Comportamento Sexual	Guilherme Pugliesi / Ricardo Garcia
04/02	TODA	TEÓRICA	08h00-12h00	C. DIDÁTICO Sala 02	O Ciclo Ovariano: Foliogênese e Ovulação	Guilherme Pugliesi
04/02	TODA	TEÓRICA	14h00-18h00	C. DIDÁTICO Sala 02	O ciclo masculino: Fisiologia do Comportamento Sexual	Guilherme Pugliesi
05/02	TODA	TEÓRICA	08h00-12h00	C. DIDÁTICO Sala 02	Fisiologia Reprodutiva: Equinos	Guilherme Pugliesi
05/02	TODA	TEÓRICA	14h00-18h00	C. DIDÁTICO Sala 02	Fisiologia Reprodutiva: Pequenos Ruminantes	Anneliese de Souza Traldi
06/02	TODA	TEÓRICA	08h00-12h00	C. DIDÁTICO Sala 02	Fisiologia Reprodutiva do macho: da espermatogênese a fertilização	Eneiva Carla de Celeghini
06/02	TODA	TEÓRICA	14h00-18h00	C. DIDÁTICO Sala 02	Fisiologia Reprodutiva: Cadelas e Gatas	Camila Vannuchi
07/02	TODA	TEÓRICA	08h00-12h00	C. DIDÁTICO Sala 02	Fisiologia Reprodutiva: Aves	Ricardo Garcia

Programa 2020

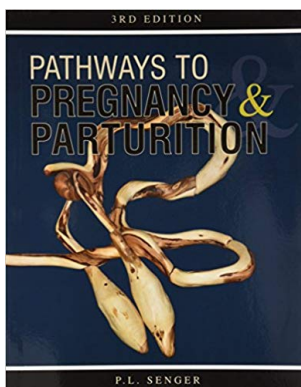
DIA	TURMA	AULA	HORÁRIO	LOCAL	TEMA	PROFESSOR
10/02	TODA	TEÓRICA	08h00-12h00	C. DIDÁTICO Sala 02	Fisiologia Reprodutiva: Animais Silvestres	Cristiane Schilbach
11/02	TODA	TEÓRICA	08h00-12h00	C. DIDÁTICO Sala 02	Fisiologia Reprodutiva: Suínos	Gisele Mouro
12/02	A	PRÁTICA	8h00-12h00	BLOCO VRA	Aspectos morfológicos do útero e ovário de ruminantes	Guilherme Pugliesi e Aluno PAE
	B	PRÁTICA		BLOCO VRA	Citologia Vaginal em cães	Camila Vannuchi e Aluno PAE
	C	PRÁTICA		Sala a definir	Atividade formativa em Ratos (VideoAula / Documentos Formais Técnicos e Aplicações)	Priscila Furtado
	D	PRÁTICA		BLOCO VRA	Prática Aves	Ricardo Garcia e Aluno PAE

Programa 2020

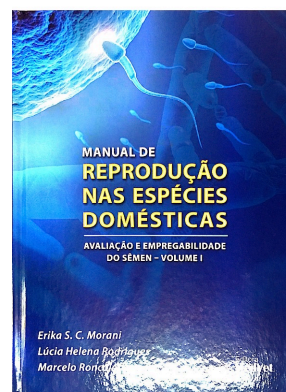
DIA	TURMA	AULA	HORÁRIO	LOCAL	TEMA	PROFESSOR
12/02	B	PRÁTICA		BLOCO VRA	Aspectos morfológicos do útero e ovário de ruminantes	Guilherme Pugliesi e Aluno PAE
	A	PRÁTICA	14h00-18h00	BLOCO VRA	Otologia Vaginal em ovinos	Camilla Vannudi e Aluno PAE
	D	PRÁTICA		Sala a definir	Atividade hormonal em Ratos (Videoaula) / Dosagens Hormonais / Técnicas e Aplicação	Priscila Furtado
	C	PRÁTICA		BLOCO VRA	Prática Aves	Ricardo Garcia e Aluno PAE
13/02	C	PRÁTICA		BLOCO VRA	Aspectos morfológicos do útero e ovário de ruminantes	Guilherme Pugliesi e Aluno PAE
	D	PRÁTICA	8h00-12h00	BLOCO VRA	Otologia Vaginal em ovinos	Camilla Vannudi e Aluno PAE
	A	PRÁTICA		Sala a definir	Atividade hormonal em Ratos (Videoaula) / Dosagens Hormonais / Técnicas e Aplicação	Priscila Furtado
	B	PRÁTICA		BLOCO VRA	Prática Aves	Ricardo Garcia e Aluno PAE

Programa 2020

DIA	TURMA	AULA	HORÁRIO	LOCAL	TEMA	PROFESSOR
14/02	D	PRÁTICA		BLOCO VRA	Aspectos morfológicos do útero e ovário de ruminantes	Guilherme Pugliesi e Aluno do PAE
	C	PRÁTICA	8h00-12h00	BLOCO VRA	Otologia Vaginal em ovinos	Camilla Vannudi e Aluno PAE
	B	PRÁTICA		Sala a definir	Atividade hormonal em Ratos (Videoaula) / Dosagens Hormonais / Técnicas e Aplicação	Priscila Furtado
	A	PRÁTICA		BLOCO VRA	Prática Aves	Ricardo Garcia e Aluno PAE
04/Março		Avaliação Escrita		C DIDÁTICO Sala 02		



1



10

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ)
Departamento de Reprodução Animal (VRA)

Bases biológicas e Controle Neuroendócrino da Reprodução

Guilherme Pugliesi

Objetivos

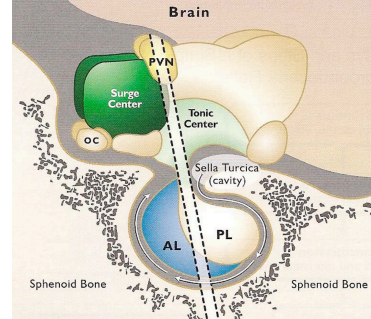
- Estudar os órgãos e tecidos secretores dos hormônios reprodutivos nas principais espécies de animais domésticos
- Compreender os mecanismos de síntese, secreção e ação dos hormônios reprodutivos
- Embasar o aluno para compreensão dos processos reprodutivos nas aulas subsequentes

Roteiro de Aula

- Introdução/Objetivos
- Principais estruturas anatômicas do controle neuroendócrino da reprodução animal
- Síntese, secreção e metabolismo dos Hormônios
- Papel dos principais hormônios Processos Reprodutivos
- Considerações Finais

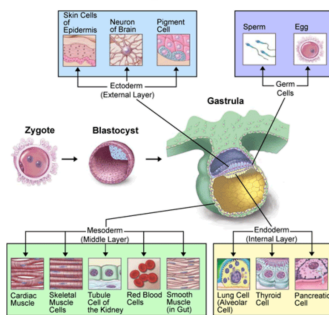
3

Vocês conhecem este personagem?



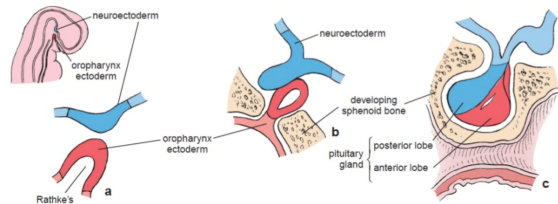
5

Hipotálamo e Hipófise: Qual a origem?



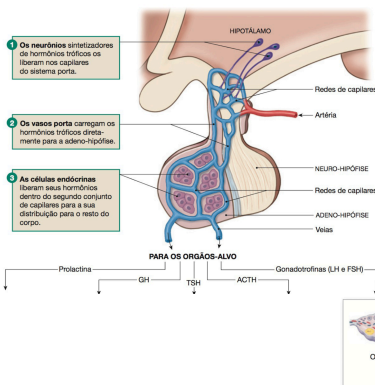
6

Origem na ectoderme

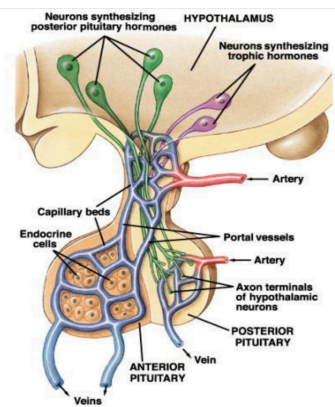


7

Eixo HHG



8



9

HIPOTÁLAMO

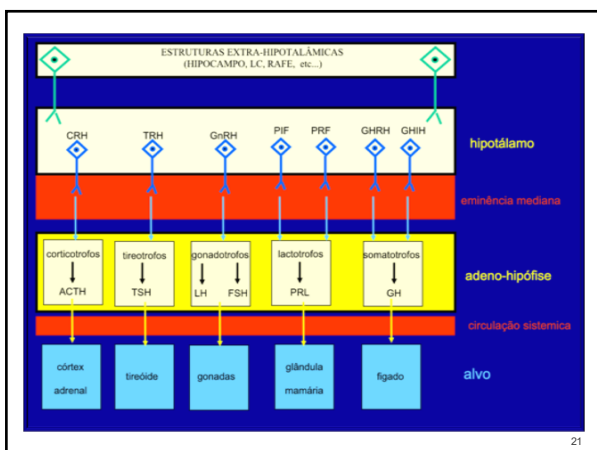
- GnRH: Hormônio liberador das gonadotrofinas;
- TRH: Hormônio liberador da tireotrofina;
- ACTH-RH: Hormônio liberador da adrenocorticotrofina;
- PIF: Fator inibidor da prolactina (Dopamina).

10

ADENO-HIPÓFISE (Anterior)

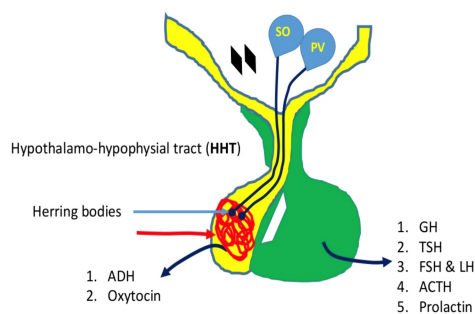
- FSH
- LH
- Prolactina
- GH ou STH
- TSH
- ACTH

11



21

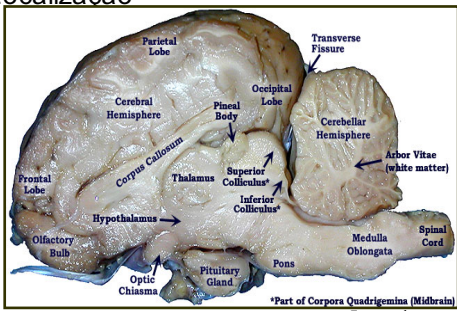
E a neuro-hipófise (Posterior)?



15

Hipotálamo

Localização



Hipotálamo

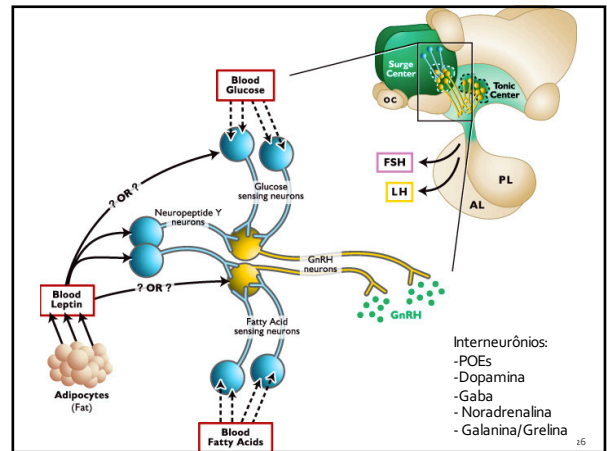
- Importância
- Eminência média
- Hormônios da reprodução - GnRH (hormônio liberador das gonadotropinas)

Centros hipotalâmicos de liberação de GnRH

Hypothalamus
anterior posterior
Pituitary Lobe

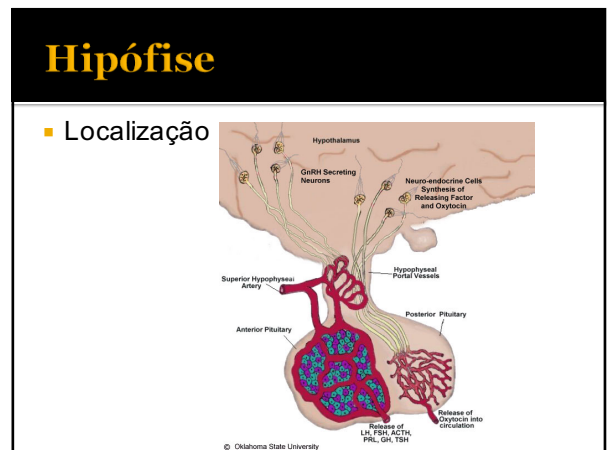
Legend:
AL = Anterior Lobe
OC = Optic Chiasm
PL = Posterior Lobe

Graphs:
- Provulatory GnRH Surge (0-25 hours)
- Tonic GnRH Release (0-10 hours)



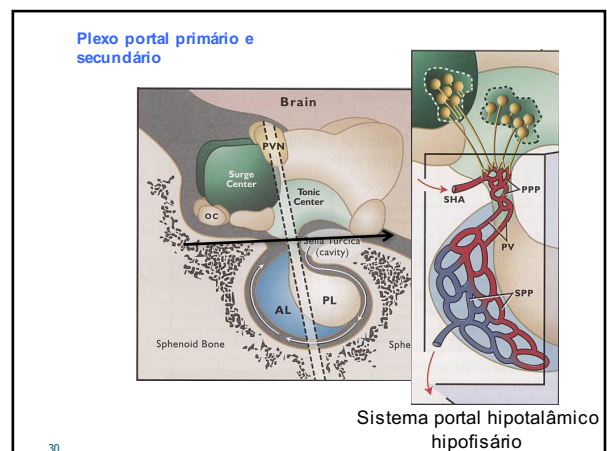
Hipófise

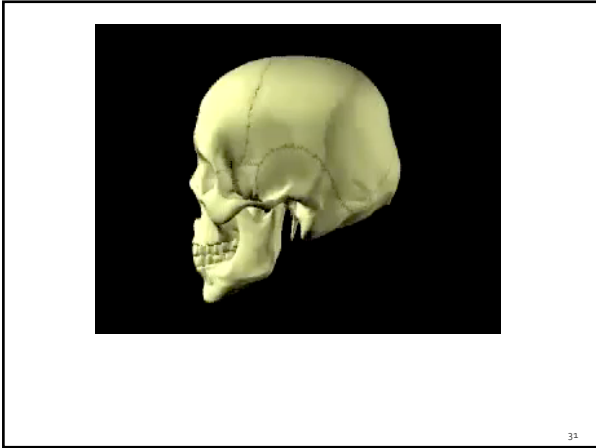
- Importância
- Hipófise anterior e hipófise posterior
- Hormônios da reprodução
 - FSH (hormônio folículo estimulante)
 - LH (hormônio luteinizante)
 - Prolactina
 - Ocitocina



Sistema Porta Hipotalâmico-hipofisário

Ação de Pequenas quantidades de hormônios (picogramas)





31

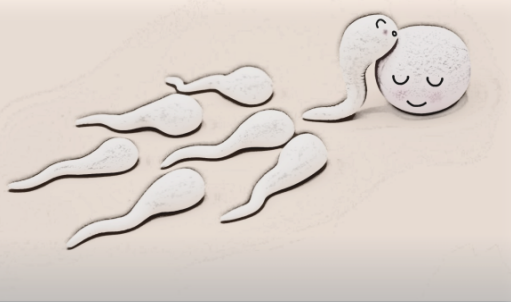
Diferenciação Sexual nos Mamíferos Superiores



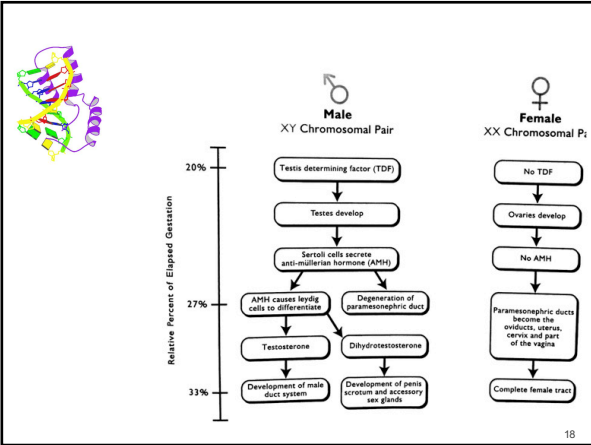
- Sexo Cromossômico
- Sexo Gonádico
- Sexo Psíquico
 - Sexo Cerebral ou Hipotalâmico
 - Sexo Somático (Puberdade)

16

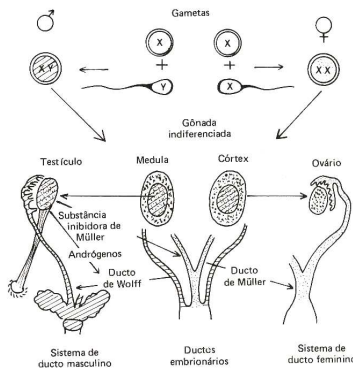
Quem é o culpado pelo sexo cromossômico?



17



18



19

Se tudo der certo... Como nascem os animais?

- Fêmeas com ovários, oviduto, útero, vagina, vulva;
- Machos com testículos, ductos deferentes, glândulas sexuais acessórias, pênis;



20

O Sexo Cerebral ou Hipotalâmico

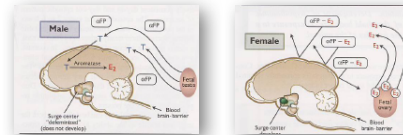
- “Marcação” do cérebro masculino x Feminino
- Período pré-natal → Momento crítico (“Androgenização hipotalâmica”)

CICLICIDADE x ACICLICIDADE

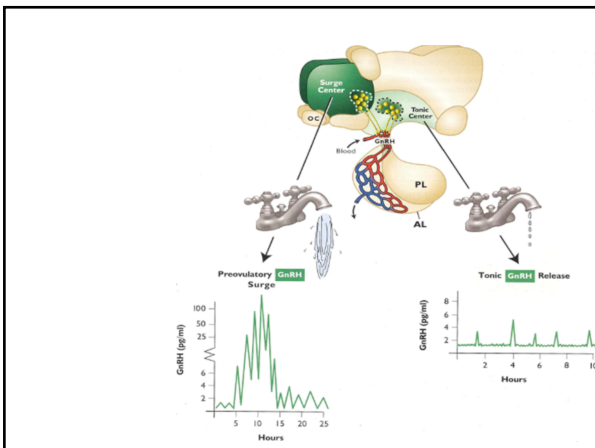
21

Qual a diferença entre machos e fêmeas?

- Alfa-fetoproteína (glicoproteína) - produzida inicialmente pelas células do saco vitelínico e depois pelo fígado;
- Têm função de regular a osmolaridade sanguínea do feto e carrear ácidos graxos;



22

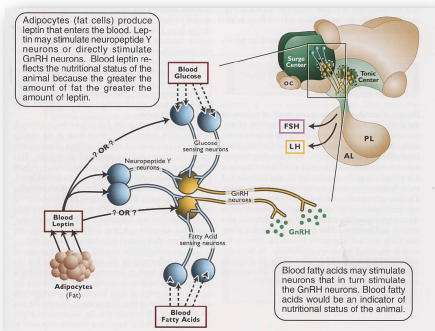


Puberdade

- **Machos:** Produção de espermatozoides
- **Fêmeas:** Primeira ovulação ou menarca
- Características sexuais secundárias

24

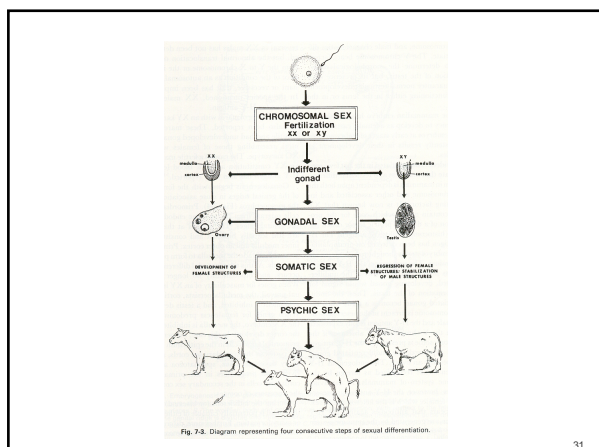
Mediadores Metabólicos: Leptina



28

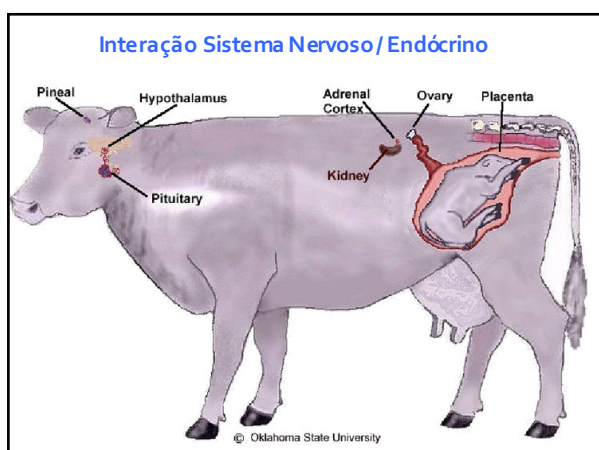


30



31

Hora do Café



Órgãos e tecidos para síntese hormonal

- Órgãos, glândulas endócrinas, células ou tecidos nervosos
- Principais:
 - Hipotálamo
 - Hipófise
 - Gonadas (ovário e testículo)
 - Pineal
 - Útero
 - Fígado
 - Glândula mamária
 - Centros cerebrais superiores (CCS)

O que tem além do Eixo HHGs???

- Fatores envolvidos:
 - Fatores externos
 - Visão
 - Olfacção
 - Tato/audição (amamentação)
 - Alimentação
 - Temperatura
 - Fatores internos
 - Status metabólico/nutricional
 - Patologia
 - Gestação/puerpério

51

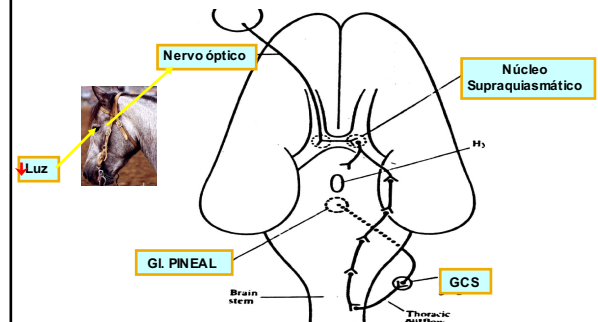
Outros componentes além do Eixo HHGs

- Útero e placenta
 - Prostaglandinas
 - Quase todas as células do corpo
 - PGF₂ alfa e PGE₁ e 2 (reprodução)
 - Útero e embrião
 - Progesterona
 - Lactogênio placentário, eCG, hCG
- Fígado
 - GH (IGFs)
- Glândula mamária
- Glândula Pineal

Glândula Pineal

- Controle da sazonalidade reprodutiva
 - Equinos, caprinos e ovinos
- Secreção de melatonina
- Luminosidade (duração do fotoperíodo)

Glândula Pineal



Controle Neuroendócrino

55

Quem produz hormônios reprodutivos?

- Hipotálamo;
- Hipófise:
- Gônadas (testículos e ovários)
- Útero e Placenta?
- Progesterona, testosterona, prostaglandina 2 alfa, inibina, relaxina...

32

Classificação dos hormônios da reprodução

57

Classificação dos hormônios reprodutivos

- Origem:
 - Hipotalâmicos, hipofisários, gonodais e outros tecidos (útero, placenta, fígado)
- Estrutura bioquímica
 - Peptídeos (GnRH)
 - Polipeptídeos - Glicoprotéicos (FSH, LH, eCG)
 - Esteroides (estradiol, progesterona e testosterona)
 - Eicosanoides (prostaglandinas F e E)
 - Aminas (melatonina)

Hormônios – Ciclo Estral

Produto	Síntese	Composição
GnRH	Hipotálamo	Peptídeo
FSH	Hipófise anterior	Glicoproteína
LH	Hipófise anterior	Glicoproteína
ocitocina	Hipotálamo/CL	Peptídeo
Estradiol	Folículo ovariano	Esteróide
Progesterona	CL/placenta	Esteróide
Inibina	Ovários	Proteína
IGF	Fígado	Polipeptídeo
Prostaglandinas	útero	Derivado do ác. araquidônico

59

1 - Hormônios peptídeos

- GnRH e ocitocina (**Neuropeptídeos**):
 - sintetizados por neurônios no hipotálamo
 - estrutura simples que depois de sequenciada permitiu a produção de potentes análogos agonistas e antagonistas (GnRH)
 - GnRH é produzido no hipotálamo, transportado por axônios até a eminência média onde é estocado.
 - o GnRH não é detectado na circulação periférica

60

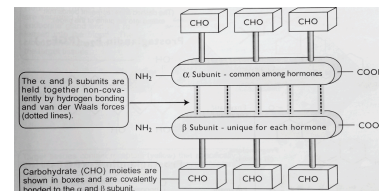
1.2 Ocitocina

- Sintetizada por neurônios no núcleo paraventricular e transportada por axônios para ser estocada na hipófise posterior.
- A estimulação de um reflexo neural apropriado promove sua liberação na circulação
 - estimula musculatura lisa no trato reprodutivo e glândulas mamárias
 - função bem definida na descida do leite, parto e transporte dos gametas no trato reprodutivo feminino
 - produzida por tecido luteal em ruminantes (luteólise)
 - usos clínicos: descida do leite, parto, involução uterina, expulsão de placenta, etc.

61

2 - Hormônios glicoprotéicos

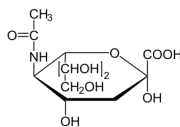
- **Gonadotróficos:**
 - todas as espécies produzem LH e FSH
 - gonadotrofinas placentárias: eCG (égua) e hCG (mulher)
 - duas subunidades α e β ligadas por forças não covalentes
 - na mesma espécie, a subunidade α é idêntica entre os hormônios
 - a atividade biológica é dependente da subunidade β



62

2 - Hormônios glicoprotéicos

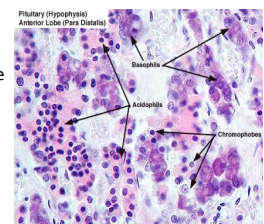
- **Gonadotróficos:**
 - Presença de ácido siálico
 - o tamanho das moléculas inviabilizam sua produção em laboratório, no entanto, a função não é espécie específica permitindo o uso de extratos de pituitária, soro e urina
 - Degradação no sistema digestório (não fornecer via oral)



63

2.1 FSH

- secretado pelas células basofílicas da hipófise anterior
- estimula o crescimento folicular, espermatogênese e a produção de estrógenos pela aromatização dos andrógenos nas células da granulosa e de Sertoli
- usado para estimular o crescimento folicular em superovulações e a também a ciclicidade fora da estação reprodutiva
- meia-vida curta exige repetidas aplicações



64

2.2 LH

- secretado pelas células basófilas da hipófise anterior
- ação primária é esteroideogênica: androgênica (células da teca e Leydig) e progesterona (CL)
- efeitos principais: ovulação, maturação folicular, formação e manutenção luteal
- secreções rápidas de LH podem ser conseguidas com o uso de GnRH

65

Table 2. Characteristics of Gonadotropic Hormones

Hormone	Molecular Weight	Carbohydrate	Sialic Acid	Half-Life
Luteinizing hormone (LH)	28–34,000	12–24%	1–2%	<30 min
Follicle-stimulating hormone (FSH)	32–37,000	25%	5%	2 hr
Human chorionic gonadotropin (hCG)	38,000	32%	9.5%	11 hr
Equine chorionic gonadotropin (eCG)	68,000	48%	10.4%	26 hr

66

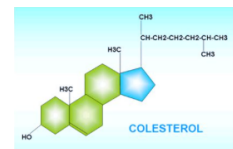
2.3 Outros hormônios glicoproteicos

- Inibina
 - Subunidades alfa e beta
 - Ação na hipófise anterior para inibir secreção de Estradiol
- Ativina
 - Fluido folicular
 - Duas subunidades Beta
- Folistatina
 - Fluido folicular
 - Inibição de FSH (ligação à ativina)

67

3 - Esteroides

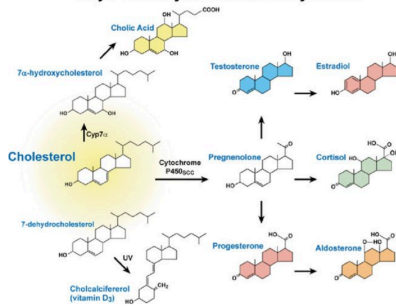
- Pequenos, lipofílicos, ligados a proteínas carreadoras no sangue (albumina, globulinas)
- Sintetizados com facilidade
- Núcleo Ciclopentanoperidrofenanteno
- Muito utilizados como anabolizantes
- Quatro famílias:
 - progestágenos
 - andrógenos
 - estrogênios
 - corticosteroides



68

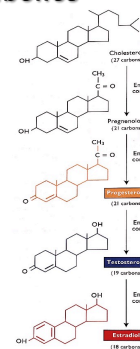
Biossíntese de esteroides

Major Pathways in Steroid Biosynthesis

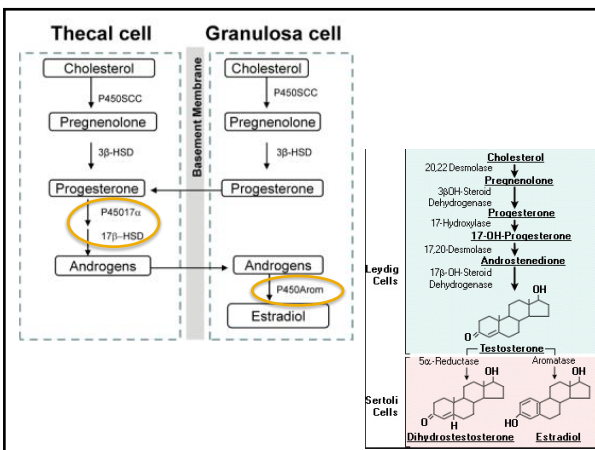
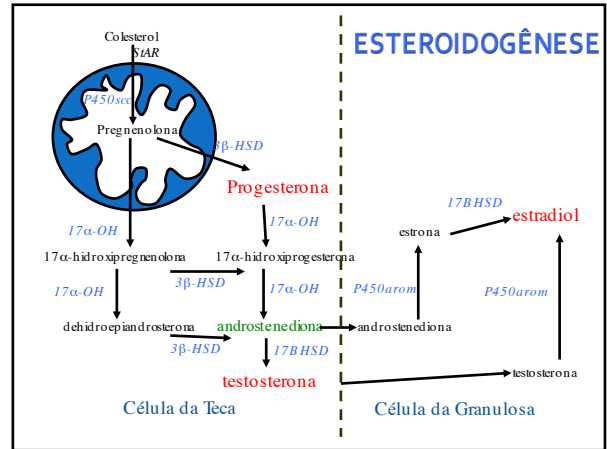
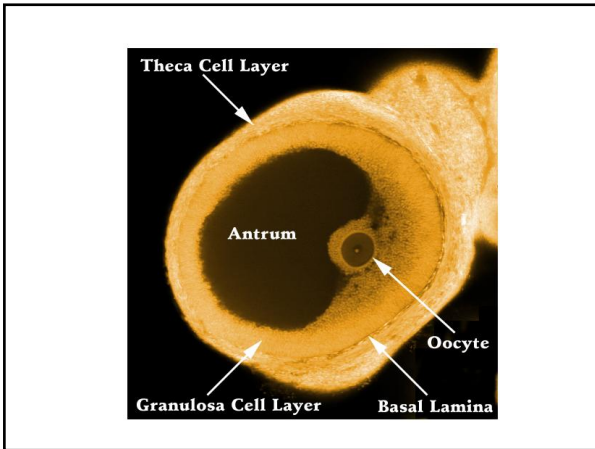


Classificação dos Hormônios de acordo com o número de carbonos

- 21 C: Progestacionais, Mineralocorticoides e Glicocorticoides (aldosterona e cortisol);
- 19 C: Androgênicos;
- 18 C: Estrogênicos



43



3.1 Progestágenos

- Progesterona:
 - principal e sintetizada no CL e placenta
 - função de "feedback" negativo durante o diestro
 - hormônio da prenhez
 - suprime a atividade miométrial
 - bloqueia o comportamento de estro
 - age sinergicamente com o estrógeno promovendo o crescimento do endométrio e glândulas mamárias
 - uso (natural e sintético): bloqueio de comportamento estral, sincronização de estro e ovulação

74

3.2 Andrógenos

- Andrógenos:
 - testosterona: principal e sintetizado pelas células de Leydig; função de manutenção da espermatogênese, glândulas sexuais e características sexuais secundárias
 - andrógenos são os precursores dos estrógenos

75

3.3 Estrógenos (estradiol, estriol e estrona)

- Estradiol-17β:
 - comportamento de estro, induz alterações na genitália, com a P₄ estimula o crescimento do útero e glândulas mamárias, estimula atividade miométrial e sensível
 - importante para a ovulação (indução do pico de LH)
 - uso para indução de comportamento de estro

76

3.4 Corticosteroides

- **Glicocorticoides:**
 - produzidos na córtex da adrenal e com importante papel na indução do parto
 - liberados em resposta ao stress
 - relacionados com disfunções reprodutivas como: anestro pós-parto e doença ovariana cística (mecanismos desconhecidos)

77

4. Feromônios (feromônios/feromonas)

- Secretados para o exterior do corpo
- Geralmente voláteis
- Detectadas pelo sistema olfatório (órgão vomeronasal)
- Respostas comportamentais e fisiológicas (início da puberdade)



78

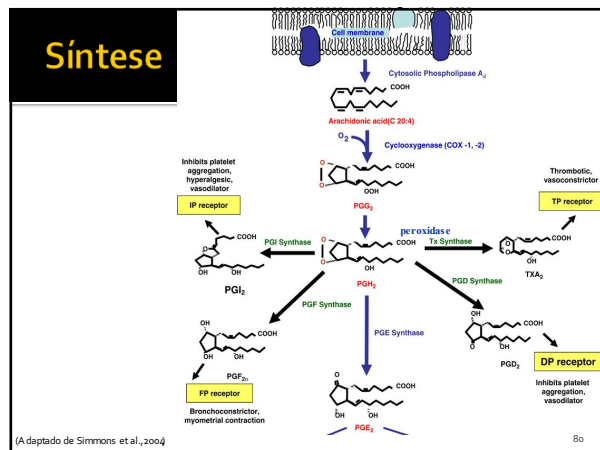
Eicosanoides

Prostaglandinas:

- Ácidos graxos insaturados
- Identificação: isoladas de líquidos de glândulas sexuais acessórias
- Síntese e secreção:
 - Quase todos tecidos do corpo (útero)
 - Estímulos fisiológicos, patológicos ou farmacológicos

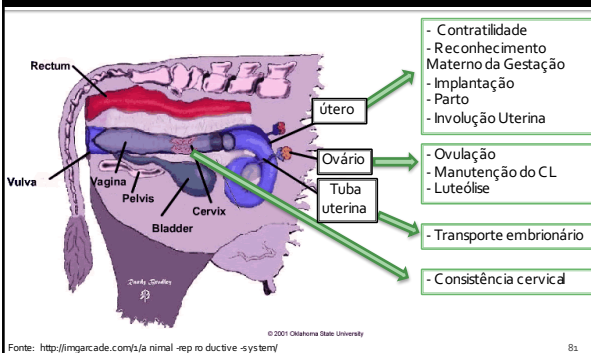
79

Síntese



80

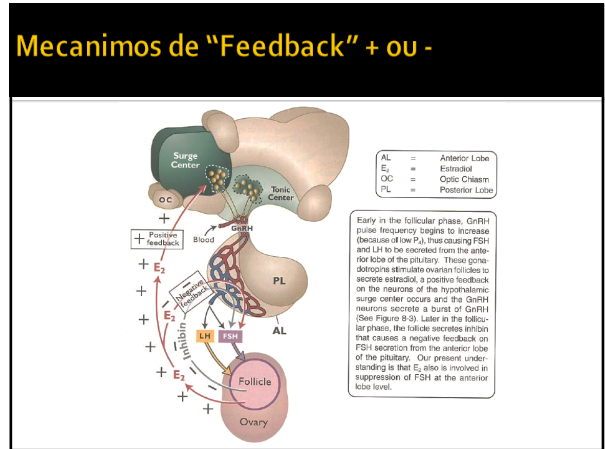
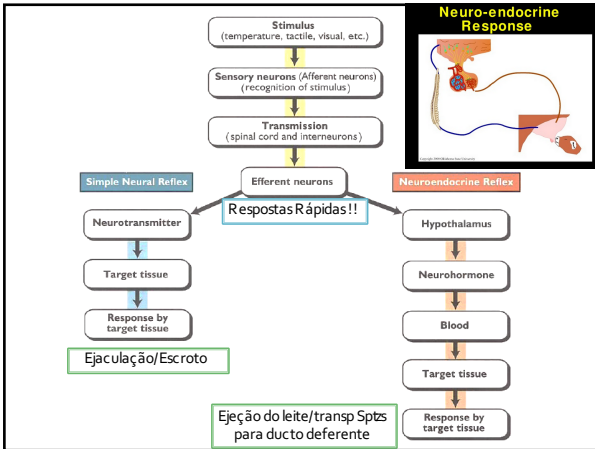
Papel nos Processos Reprodutivos



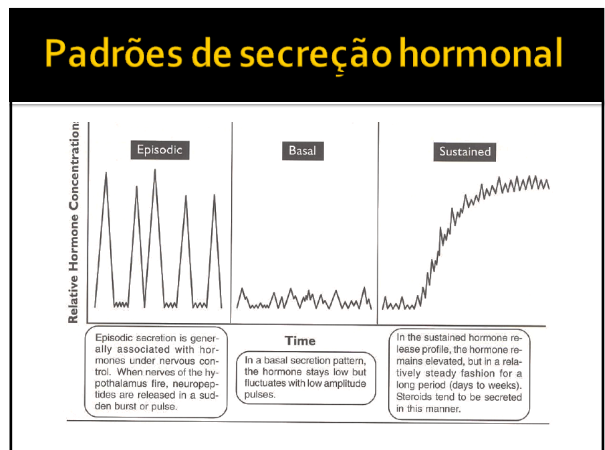
81

Interrelação Neuroendócrina

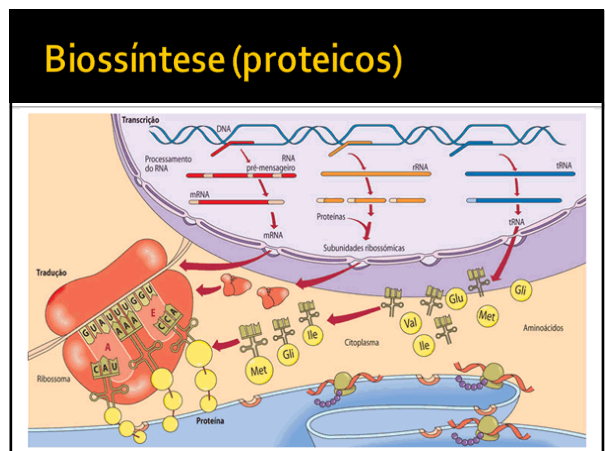
- Reflexos neurais
- Reflexos neuroendócrinos
- Controle Endócrino (resposta mais lentas e mais duradouras)

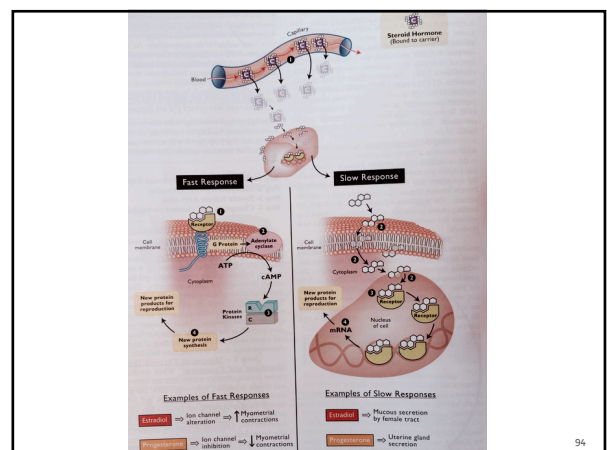
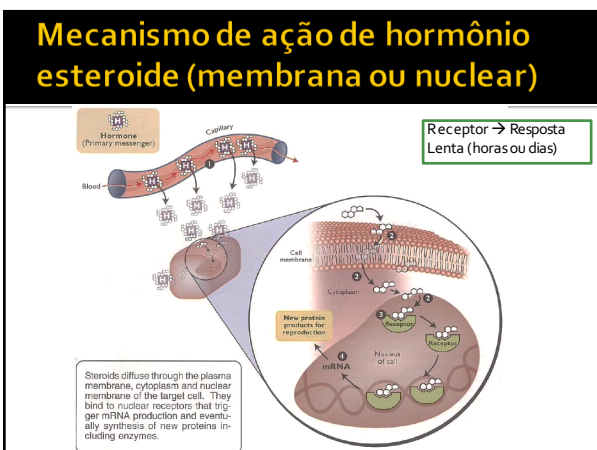
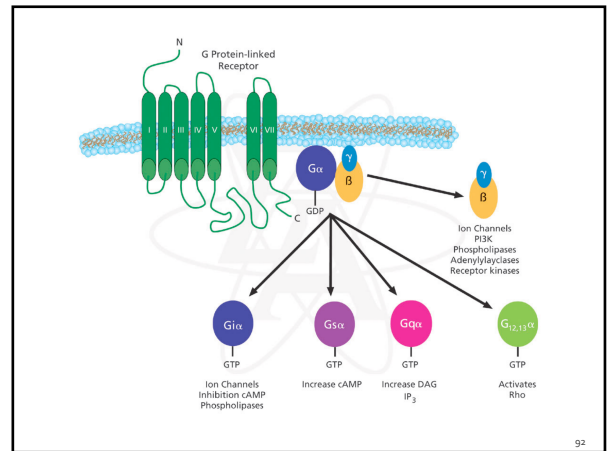
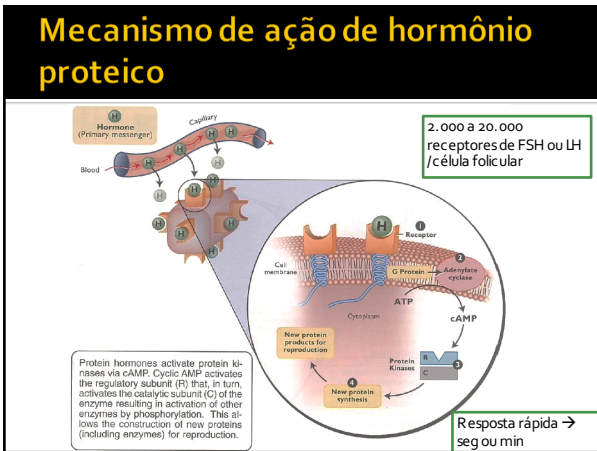


Mecanismo de Ação



- ## Mecanismos de ação
- **Interação com receptores**
 - Na membrana
 - Intracelular
 - **Ações**
 - **Metabolismo intracelular**
 - Abertura de canais de íons
 - Ativação de proteínas/enzimas
 - **Transcrição gênica**
 - Síntese proteica





- ### Transporte e metabolismo
- Esteroides não são armazenados
 - Circulam ligados a proteínas transportadoras hepáticas
 - CBG – transporta corticoides e progesterona
 - SHBG – transporta estradiol e testosterona
 - Esteroides livres são inativados no fígado (metabolizados para glucoronidas ou sulfatos)
 - Eliminados nas fezes (bile) ou urina
 - Maior metabolismo maior a degradação

- ### Síntese, secreção e metabolismo
- Metabolismo:
 - Curta ação, algumas formas nunca aparecem no sangue
 - Meia vida: <1 minuto
 - Algumas formas são degradadas ao passarem pelo fígado e pulmões
 - Bovinos: >95% metabolizado no pulmão
 - Equino: 70% metabolizado no pulmão
 - Metabolização da $PGF_{2\alpha}$: Concentrações de PGFM (13,14-dihidro-15- α - $PGF_{2\alpha}$ 1fa)
- 98

Bibliografia consultada

- SINGER, P.L. Pathways to Pregnancy and Parturition. Ed Current Conceptions. 3 ed. 2012. 381 p.
- YOUNGQUIST, R.; THRELFALL, W. **Large Animal Theriogenology**. 2 ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2007. 1061 p.
- McDONALD, L.E. **Veterinary endocrinology and reproduction**. 3.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989.

100

Contato:
gpugliesi@usp.br