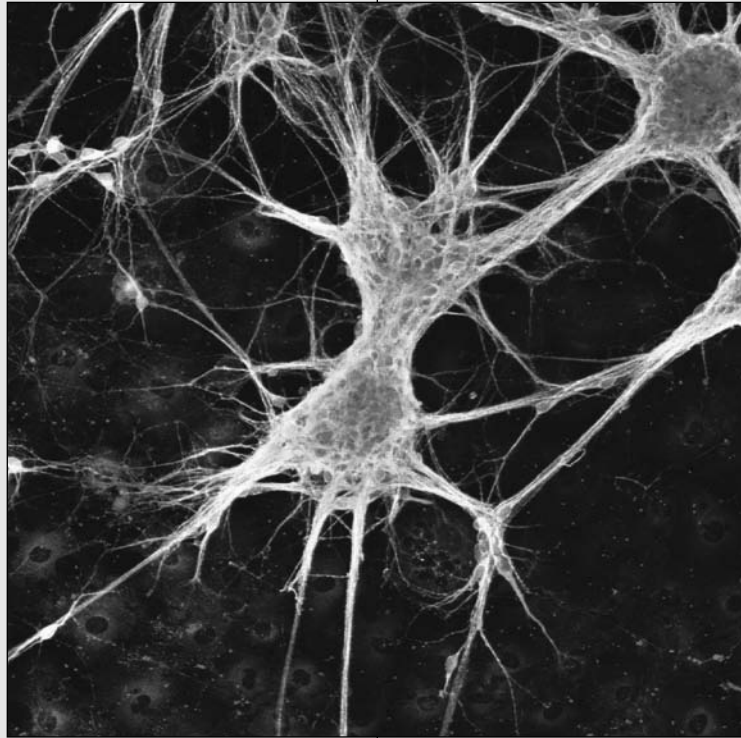


PARTE



Base Celular da Fisiologia Animal

Em um poema clássico, J. G. Saxe escreveu sobre seis homens cegos examinando um maravilhoso elefante. O primeiro homem toca o lado do animal e imagina uma parede, enquanto o próximo apalpa a presa e pensa que é uma lança. O terceiro toca a tromba, o que lhe lembra uma cobra, enquanto o quarto segura uma perna e imagina uma árvore. O quinto homem apalpa uma orelha e percebe um leque, e o último segura a cauda e imagina uma corda. O significado do poema é que a única maneira de entender problemas complexos é considerá-los a partir de várias perspectivas. Para entender a fisiologia, é necessário que ela seja investigada por meio de: física, química, matemática, engenharia, genética, biologia celular, ecologia e evolução. Uma segunda lição que pode ser tirada do poema, também relevante para fisiologistas, é que mesmo o traço mais incomum de um animal é, em vários pontos de vista, familiar. De fato, os homens cegos foram bastante perceptivos. O lado do elefante é realmente uma parede, sua tromba se move como uma cobra, sua presa é usada como uma lança, e a cauda, como uma corda. Os fisiologistas frequentemente usam analogias e comparações, para estruturas mecânicas e outros animais, para ajudá-los a entender a estrutura e a função dos animais. Uma das maravilhas da fisiologia é o paradoxo da unidade dentro da diversidade: até mesmo os traços mais incomuns têm ca-

racterísticas que compartilham semelhanças com traços de outros organismos.

A Parte I deste texto introduz como os processos celulares e moleculares constituem os pilares da fisiologia. Assim como um animal é formado a partir de uma única célula, a fisiologia é construída a partir de blocos celulares e moleculares. No Capítulo 1, introduziremos a ciência da fisiologia e discutiremos as origens da diversidade fisiológica. O Capítulo 2 revisa as essências da função celular: a influência das forças físicas e químicas sobre a função fisiológica e a base da bioquímica e da biologia celular. Embora várias características celulares sejam semelhantes entre as plantas, os fungos e os animais, a função celular animal difere de outros grupos taxonômicos eucariotes em três maneiras principais: comunicação celular, músculos e neurônios. No Capítulo 3, apresentaremos as maneiras complexas que as células e os tecidos animais usam para comunicar-se. Os neurônios (Capítulo 4) e as células musculares (Capítulo 5) são encontrados somente em animais e estão presentes em todos os sistemas fisiológicos. Nestes dois últimos capítulos desta seção, estabeleceremos os fundamentos para a função destas células animais únicas em sistemas fisiológicos complexos, mostrando como essas células trabalham e como as variações em suas propriedades levam ao desenvolvimento e à evolução.

CAPÍTULO

1



Introdução aos Princípios de Fisiologia

A pesquisa em fisiologia despontou nos anos de 1960 como resultado de vários eventos relacionados. Os avanços em diversas tecnologias, desde a medicina nuclear até a genética molecular, pavimentaram o caminho de novas abordagens para o estudo da diversidade animal. A população demográfica levou à contratação massiva de cientistas estabelecidos em universidades, criando uma massa crítica de pesquisadores interessados em entender a diversidade fisiológica dos animais. Tornou-se co-

mun grupos de pesquisadores internacionais trabalharem juntos como equipes multidisciplinares na análise de projetos, o que de outro modo seria inconcebível. Essa facilidade de viajar e o crescimento da comunidade de pesquisa pelo mundo inteiro criaram oportunidades para fisiologistas estudarem animais incomuns em lugares exóticos.

Foi durante esse período que o Dr. Per Scholander, fisiologista animal renomado e diretor do Scripps Insti-



Navio de pesquisa, *Alpha Helix*.

tute of Oceanography (University of California, San Diego), divulgou uma iniciativa que permitiu que grupos de pesquisadores internacionais trabalhassem juntos para estudar problemas biológicos em locais remotos. Após muitos anos de esforço e negociação com pesquisadores, universidades e agências do governo, o programa *Alpha Helix* foi lançado.

O *Alpha Helix* foi um navio de pesquisa oceânica batizado após a proposta do modelo de estrutura do DNA feita por Watson e Crick apenas 10 anos antes. Ele foi adquirido em 1964 pelo Scripps Institute of Oceanography por \$1,5 milhão doado pela Fundação de Ciência Nacional dos Estados Unidos. O navio foi construído com laboratórios tecnicamente sofisticados para serem utilizados por biólogos experimentais enquanto o navio explorava habitats naturais incomuns pelo mundo. Embora lançado e fundado pelo governo dos Estados Unidos, proporcionou pesquisas de cientistas americanos e internacionais. Na sua viagem de estreia em 1966, o *Alpha Helix* levou 12 tripulantes e 10 cientistas pelo mundo para uma "pesquisa de conhecimento médico e biológico". O programa *Alpha Helix* foi uma experiência de mudança de carreira que inspirou toda uma geração de fisiologistas animais.

O navio era um laboratório flutuante por três ou quatro vezes ao ano, reunindo grupos de cientistas com interesses complementares e perícia. A expedição inaugural do *Alpha Helix* foi uma viagem de seis meses para a Grande Barreira de Corais, onde os pesquisadores estudaram os recifes de corais, as florestas tropicais de manguezais e os animais que viviam no mar e na terra. Três meses após o retorno das águas australianas, uma nova expedição foi lançada para a América do Sul. O *Alpha Helix* viajou para o Rio Amazonas para estudar as características evolutivas e comportamentais dos peixes e animais terrestres neotropicais. O navio passou pelas Ilhas Galápagos, onde os pes-



Elefante marinho.

quisadores estudaram os mesmos animais estudados por Darwin um século antes. Os cruzeiros, pelos próximos 15 anos, levaram os pesquisadores de volta a esses mesmos locais e a outros, como Mar de Bering (peixes de água fria), Nova Guiné (animais tropicais), Ilha de Guadalupe (peixes e elefantes marinhos), Antártida (animais polares), Pacífico leste (animais de recifes, tubarões e baleias), Austrália (cobras marinhas), Haváí (peixes de águas profundas) e Filipinas (nautilus). Muitos desses animais nunca haviam sido estudados e as suas propriedades fisiológicas eram um mistério até então.

O *Alpha Helix* exemplificou a explosão de trabalhos em fisiologia animal que começou na década de 1960. O programa *Alpha Helix* continuou até 1980, até o momento que os fundos governamentais terminaram e a propriedade do navio foi transferida para a Fundação de Ciência Nacional. O navio permanece ativo, com base na Universidade do Alasca, sendo usado para pesquisa oceanográfica internacional. O programa *Alpha Helix* deu a centenas de pesquisadores a oportunidade de aprender, em primeira mão, sobre a diversidade do mundo natural e sobre como os organismos funcionam em ambientes variados.

Visão geral

Nas palavras do renomado fisiologista Knut Schmidt-Nielsen, a fisiologia animal é “o estudo de como os animais funcionam”. Os fisiologistas estudam a estrutura e a função de várias partes de um animal, e como essas partes trabalham juntas, permitindo aos animais desempenhar seus comportamentos normais e responder aos seus ambientes. Uma característica da fisiologia animal é a diversidade. Mais de um milhão de diferentes espécies de animais vive na Terra, cada uma tendo adquirido, através da evolução, incontáveis propriedades únicas. Cada processo fisiológico é o produto de atividades de tecidos, de órgãos e de sistemas complexos que podem surgir por meio de padrões complexos de regulação genética de inúmeras células.

Apesar dessa grande diversidade, há vários pontos em comum na fisiologia – temas unificadores que se aplicam a vários processos fisiológicos. Primeiro, os processos fisiológicos obedecem às leis físicas e químicas. Segundo, os processos fisiológicos são regulados para manter condições internas dentro de limites aceitáveis. Essa constância interna, conhecida como *homeostase*, é mantida por alças de retroalimentação que detectam as condições e acionam respostas adequadas. Terceiro, o estado fisiológico de um animal é parte de um *fenótipo*, que surge a partir de um conjunto genético, ou *genótipo*, e sua interação com o ambiente. Quarto, o genótipo é um produto das mudanças evolutivas em um grupo de organismos – populações ou espécies – após várias gerações.

A maioria dos estudos fisiológicos examina como vários processos afetam o fenótipo fisiológico de um animal (Figura 1.1). O genótipo de um organismo e seu ambiente interagem por meio do desenvolvimento para produzir o fenótipo do organismo adulto. O fenótipo é o produto de processos em vários níveis de organização biológica, incluindo os níveis bioquímico, celular, tecidual, orgânico e de sistemas de órgãos. Juntos esses processos interagem para produzir comportamentos complexos e respostas fisiológicas. O ambiente pode, em contrapartida, influenciar o fenótipo adulto. Os organismos

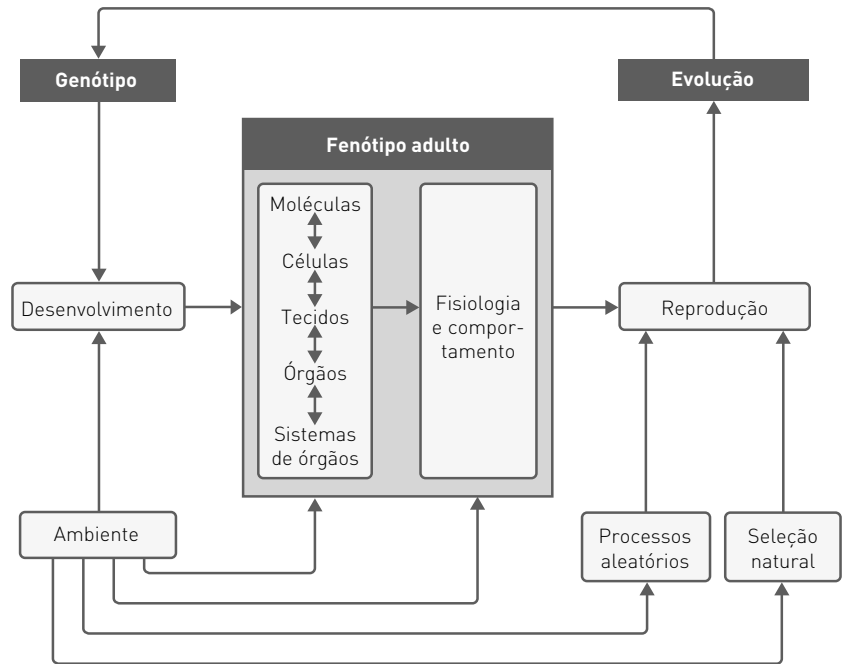


Figura 1.1 Uma visão geral dos fatores que influenciam o fenótipo de animais adultos.

podem mudar seu comportamento como resultado da aprendizagem, ou alterar suas respostas fisiológicas pela modificação dos seus fenótipos. Por fim, o fenótipo (morfologia, fisiologia e comportamento) de um animal influencia o seu sucesso reprodutivo. A diferente capacidade de sobrevivência dos organismos com fenótipos diferentes pode resultar em mudanças evolutivas no genótipo de uma população após várias gerações

Fisiologia: passado e presente

A fisiologia animal moderna é uma área interessada no amplo espectro de processos que afetam a função animal. Embora a fisiologia animal seja uma ciência experimental cujas raízes remontam a mais de dois milênios, para os antigos gregos, ela tem um papel importante na biologia moderna como uma “cola” intelectual que une diferentes campos da biologia.

Uma breve história da fisiologia animal

Embora os pensadores gregos, como Hipócrates (460 a aproximadamente 377 a.C., o pai da medicina) e Aristóteles (384-322 a.C., o pai da história natural), não tenham sido primariamente fisiologistas experimentais, a ênfase de Hipócrates na importância da observação cuidadosa no tratamento de doenças e

a ênfase de Aristóteles na relação entre estrutura e função os tornam figuras importantes na história da fisiologia. Claudius Galenus (129 a aproximadamente 199 d.C.), conhecido como Galeno, foi o primeiro a usar a sistemática e a desenhar cuidadosamente experimentos para testar as funções do corpo. Galeno fez uso extensivo da dissecação e da vivissecação de primatas não humanos, como os macacos Barbary (*Macaca sylvanus*) e outros mamíferos, para testar suas ideias fisiológicas. Por exemplo, Galeno fez experimentos nos quais ele amarrou os ureteres (os tubos que vão do rim até a bexiga) e observou que os rins incharam. A partir desta observação, ele concluiu que os rins são responsáveis pela formação da urina. Do mesmo modo, ele amarrou o nervo laríngeo (que vai até as cordas vocais) de um porco vivo até o momento em que o animal parou de guinchar. A partir deste experimento, ele concluiu que o cérebro e os nervos regulam a voz. Este trabalho experimental, combinado com o seu trabalho como médico dos gladiadores romanos, permitiu-lhe formular descrições detalhadas de anatomia e elucidar a base de vários processos fisiológicos. Embora muito do seu trabalho tenha tido fundamentação incorreta quando analisado do ponto de vista moderno, sua ênfase na observação minuciosa e experimentação fazem dele o fundador da fisiologia.

Durante a Idade Média, as tradições médicas dos gregos antigos foram praticadas e posteriormente desenvolvidas por médicos no mundo islâmico, destacando Ibn al-Nafis (1213-1288), o qual foi o primeiro a descrever corretamente a anatomia do coração, a circulação coronária, a estrutura dos pulmões e a circulação pulmonar. Ele também foi o primeiro a descrever a relação entre os pulmões e a aeração do sangue.

O Renascimento trouxe um novo ramo da pesquisa em fisiologia no mundo ocidental. Jean-Francois Fernal (1497-1558) delineou o estado de conhecimento atual da saúde e doença humana. Andreas Vesalius (1514-1564), autor do primeiro livro de anatomia moderna, mostrou que Galeno cometeu muitos erros, tanto em anatomia como em fisiologia. Muitos médicos da época se afastaram da pesquisa porque pensaram que Galeno havia feito tudo o que era necessário para entender o funcionamento do corpo. Assim, mostrando que Galeno não estava completamente correto, o trabalho de Vesalius estimulou o estudo moderno de anatomia e fisiologia.

William Harvey (1578-1657) identificou o caminho do sangue pelo corpo e mostrou que as contrações do coração são responsáveis pela circulação. Embora Harvey não pudesse ver os finos capilares

conectando artérias e veias usando as lentes grossas disponíveis na época, ele postulou que eles deveriam existir para formar a circulação fechada do sangue pelo corpo. Harvey mostrou como dissecações, observações precisas dos organismos vivos e experimentos cuidadosos poderiam ser combinados para ensinar sobre as funções do corpo.

Antes do século XVIII, os fisiologistas se enquadravam em um de dois campos. Os *iatroquímicos* acreditavam que a função corporal envolvia somente reações químicas, ao passo que os *iatrofísicos* acreditavam que somente processos físicos estavam envolvidos. No final do século XVII e início do século XVIII, um médico holandês, Hermann Boerhaave, e seu pupilo suíço, Albrecht von Haller, propuseram que as funções corporais eram uma combinação de processos físicos e químicos. Unindo estas duas abordagens, estes pesquisadores estavam entre os primeiros a estudar a fisiologia como ela é compreendida hoje.

No século XIX, os conhecimentos fisiológicos começaram a se acumular em uma velocidade rápida. Por exemplo, em 1838, Matthias Schleiden e Theodor Schwann formularam a “teoria celular”, que postula que os organismos são compostos de unidades chamadas de células, uma descoberta que pavimentou o caminho da fisiologia moderna. Claude Bernard (1813-1878) descobriu que a hemoglobina transporta o oxigênio, que o fígado contém glicogênio, que os nervos podem regular o fluxo sanguíneo e que as glândulas sem ducto produzem secreções internas (hormônios) que são transportadas no sangue e influenciam tecidos distantes. Uma das contribuições mais importantes de Bernard foi o conceito de **milieu interieur** (meio interno); ele postulou que os organismos vivos preservam um ambiente interno, apesar das mudanças no ambiente externo. Este conceito – a habilidade de manter um ambiente interno constante – foi desenvolvido mais tarde pelo fisiologista americano Walter B. Cannon (1871-1945), que cunhou o termo *homeostase*.

Até o século XX, os fisiologistas fizeram pouca distinção entre fisiologia animal e fisiologia médica. A maioria dos experimentos com animais foi realizada com o objetivo de melhorar o conhecimento sobre o corpo humano, tanto na saúde como na doença. Porém, no século XX, os biólogos tornaram-se interessados em aplicar novos conhecimentos fisiológicos emergentes em animais vivos em vários ambientes, assim como tentar entender a natureza da diversidade fisiológica.

Per Scholander (1905-1980) foi um dos primeiros e mais influentes desses fisiologistas comparati-

vos. Scholander estudou a notável diversidade das respostas fisiológicas, incluindo os mecanismos envolvidos em vertebrados mergulhadores, as respostas dos animais de sangue quente ao ambiente frio e como os peixes enchem suas bexigas natatórias (órgãos preenchidos com ar usados pelos peixes para boiar). Scholander também organizou expedições influentes do *Alpha Helix* no programa de pesquisa descrito no início deste capítulo.

As contribuições de C. Ladd Prosser (1907-2002) incluem a descoberta dos chamados **geradores de padrão central**. Esses grupos de neurônios coordenam vários comportamentos rítmicos, incluindo a respiração e a caminhada. Prosser também descobriu a relação entre o diâmetro do músculo e a velocidade de condução, e, durante a segunda guerra mundial, ele trabalhou com os efeitos da radiação sobre a vida animal, como parte do Projeto Manhattan.

Knut Schmidt-Nielsen (1915-2007) dedicou sua carreira ao entendimento de como os animais vivem em ambientes inóspitos e incomuns. No seu primeiro trabalho clássico sobre as adaptações do camelo à vida no deserto, ele mostrou que o nariz do camelo contém um trocador contracorrente que permite ao animal recapturar umidade a partir do ar expirado, resultando em quase 60% de redução da perda de água comparado a outros mamíferos.

George Bartholomew (1923-2006) é o fundador do campo da fisiologia ecológica, ou o estudo de como um organismo interage com o seu ambiente. Bartholomew combinou os estudos sobre comportamento animal, ecologia e fisiologia para entender o significado evolutivo dos ajustes ou adaptações dos animais aos seus ambientes. Ele identificou o indivíduo como a principal unidade de seleção natural e enfatizou a importância da variação na fisiologia.

Peter Hochachka (1937-2002) e George Somero (1941-) fundaram o campo da bioquímica adaptativa. Aplicando os conceitos e as técnicas de bioquímica às questões de fisiologia comparada, eles estenderam, em nível subcelular, o nosso conhecimento sobre como os animais se adaptam aos ambientes hostis, fornecendo esclarecimentos sobre os mecanismos bioquímicos que permitem que os animais vivem em habitats tão diversos, como os mares profundos, os oceanos da Antártida, os picos de altas montanhas e as florestas tropicais.

Qualquer tentativa de apresentar as maiores figuras da história da fisiologia animal exclui incontáveis outros pesquisadores que fizeram contribuições importantes nesse campo. À medida que prosseguimos com este livro, mencionamos vários outros im-

portantes nomes da fisiologia animal e discutimos suas contribuições específicas em detalhes.

Subáreas na pesquisa fisiológica

O conhecimento da fisiologia moderna é o produto dos esforços de vários cientistas com interesses e especialidades diversos. Normalmente, um fisiologista animal se especializa em uma ou duas subáreas da fisiologia, mantendo o interesse no tema central de outras subáreas relacionadas. Há três principais maneiras de categorizar as subáreas da fisiologia: pelo nível de organização biológica, pela natureza do processo que causa a variação fisiológica e pelos principais objetivos da pesquisa.

As subáreas da fisiologia podem ser diferenciadas pelo nível de organização biológica

Uma vez que a fisiologia está preocupada com a função biológica em vários níveis de organização (Figura 1.2), um dos meios mais comuns de diferenciar os ramos da fisiologia é pela referência a esses níveis.

- *Fisiologistas celulares e moleculares* estudam fenômenos que ocorrem no nível celular, embora estes efeitos tenham importantes consequências para níveis de organização mais altos. No grupo dos fisiologistas celulares e moleculares podem ser incluídos pesquisadores que estudam genética molecular, transdução de sinal, bioquímica metabólica ou biofísica da membrana.
- Vários fisiologistas têm como foco sistemas fisiológicos específicos. Um *fisiologista de sistemas* se interessa em como as células e os tecidos interagem para realizar funções específicas dentro do animal como um todo. De fato, cada um dos capítulos na Parte II deste livro apresenta um sistema fisiológico. Assim, há fisiologistas respiratórios, sensoriais, e assim por diante.
- Um *fisiologista de organismos* frequentemente está mais interessado no modo como um animal intacto se encarrega de um processo ou comportamento específico. Por exemplo, um fisiologista de organismos pode estudar mudanças na taxa metabólica em resposta a um estressor, como temperatura. Uma característica do organismo como a taxa metabólica é um produto de múltiplos sistemas fisiológicos interagindo de maneiras complexas. Alguns fisiologistas de organismos se especia-

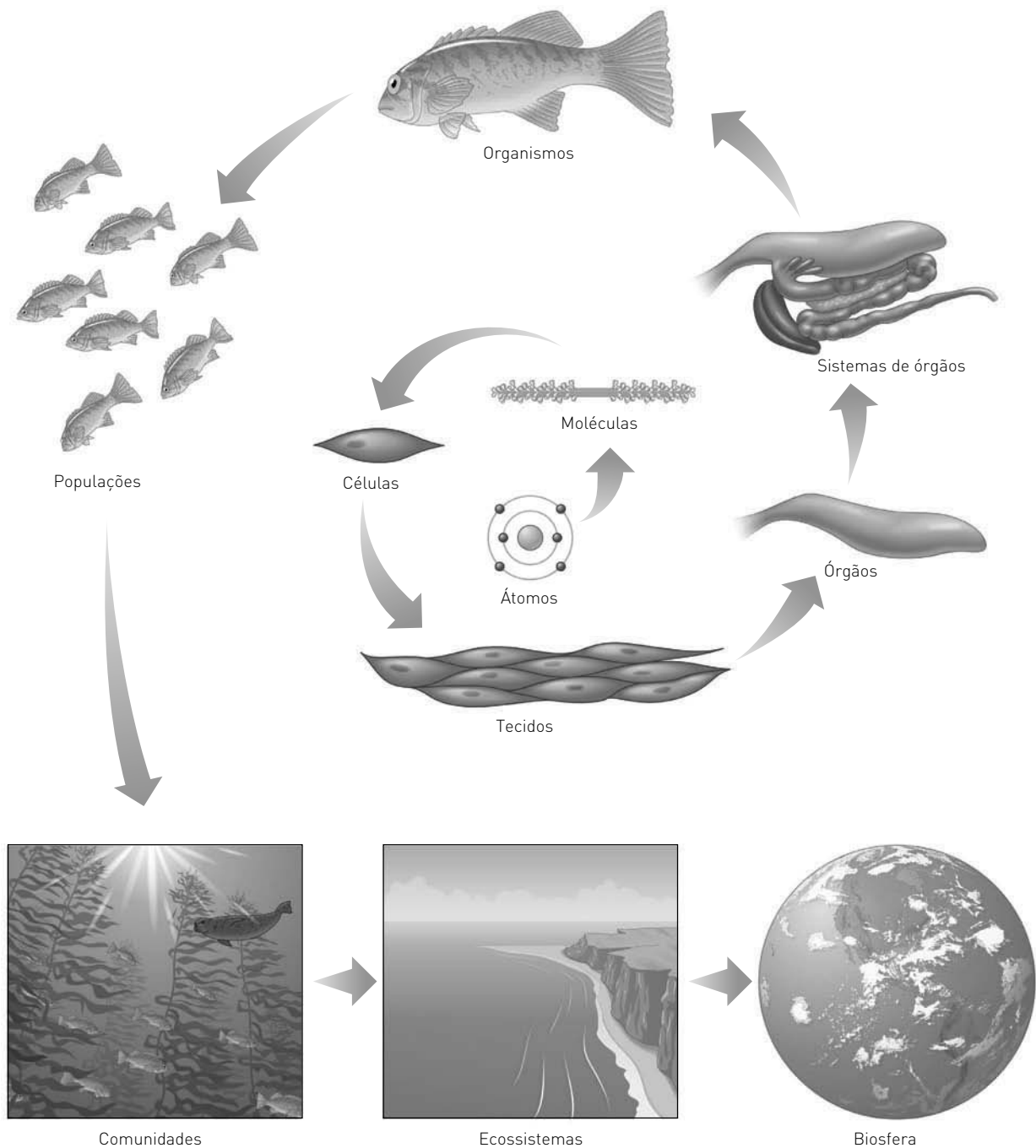


Figura 1.2 Níveis de organização biológica. Químicos e bioquímicos estudam as propriedades de átomos e moléculas. Biólogos moleculares estudam as propriedades de moléculas e células. Fisiologistas estudam as interações entre moléculas, células, tecidos e sistemas de órgãos para entender a estrutura e a função do organismo. Ecologistas estudam as interações entre organismos, populações e comunidades para entender as propriedades dos ecossistemas e fundamentalmente a biosfera.

lizam em grupos particulares de animais. Assim, há fisiologistas de mamíferos marinhos, fisiologistas de aves, fisiologistas de peixes, e assim por diante.

- Um *fisiologista ecológico* estuda como as propriedades de um animal influenciam na distribuição e na abundância de uma espécie ou população. Por exemplo, um fisiologista eco-

lógico pode estudar como a distribuição de nutrientes no ambiente influencia na taxa de crescimento de um animal. Enquanto os fisiologistas de organismos direcionam suas pesquisas a um grupo de animais de interesse, os fisiologistas ecológicos estão mais preocupados em como um ambiente de interesse afeta diversos animais presentes nele.

- Um *fisiologista integrativo* se preocupa com o entendimento de processos fisiológicos em uma variedade de níveis de organização biológica e em múltiplos sistemas fisiológicos. Por exemplo, um fisiologista integrativo pode estudar como a variação nos genes da hemoglobina contribui para as diferenças na entrega de oxigênio e como a diferença na habilidade de extrair oxigênio do ambiente contribui para a distribuição geográfica da espécie.

É claro que há uma grande sobreposição entre essas subáreas, e fazer distinções entre elas frequentemente é difícil. De fato, poucos pesquisadores fisiologistas se dedicam exclusivamente a investigar um único nível de organização biológica. Frequentemente, um fisiologista interessado em um processo em um nível de organização também estuda sua função no próximo nível mais baixo. Esta abordagem, conhecida como **reduccionismo**, assume que podemos aprender sobre um sistema estudando a função de suas partes. Embora uma abordagem reducionista possa ser extremamente elucidativa, sendo a base de várias descobertas biológicas, muitos processos têm características que não são aparentes pelo simples exame das partes que os compõem. Esta característica dos sistemas complexos é chamada de **emergência**, a qual é apenas outro modo de dizer que o todo frequentemente é maior que a soma de suas partes. As propriedades emergentes de um sistema se devem às interações das partes componentes do sistema, e pode ser difícil prevêê-las estudando cada parte isoladamente. Os fisiologistas normalmente estão interessados nestas propriedades emergentes e, assim, estudam como moléculas, células e tecidos interagem para produzir o sistema complexo que é o organismo.

As subáreas da fisiologia podem ser distinguidas pelo processo que gera a variação

Muitos fisiologistas estão interessados em como as funções biológicas mudam com o tempo ou em res-

posta às mudanças no ambiente. Assim, a fisiologia pode ser dividida com base nos mecanismos a partir dos quais surgem mudanças ou diferenças nos processos fisiológicos.

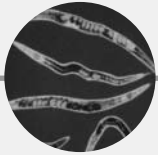
- Um *fisiologista do desenvolvimento* estuda como as estruturas e as funções mudam à medida que os animais passam pelos vários estágios da vida, a partir do embrião até a maturidade sexual, até a velhice e a morte. Estas vias de desenvolvimento transformam células-tronco onipotentes em células especializadas, formando tecidos multicelulares e sistemas fisiológicos. Para entender a diversidade da morfologia e da função animal, é importante observar como estas estruturas surgem durante o desenvolvimento.
- Um *fisiologista ambiental* estuda como os animais organizam suas respostas fisiológicas mediante desafios do ambiente. Por exemplo, mudanças na temperatura têm a capacidade de afetar vários sistemas fisiológicos de modo complexo. Um fisiologista ambiental preocupa-se com a maneira como o animal organiza ou reorganiza sua fisiologia para sobreviver ao desafio ambiental.
- Um *fisiologista evolutivo* preocupa-se principalmente em explicar como traços fisiológicos específicos surgem em linhagens ao longo de várias gerações. Assim, os fisiologistas evolutivos podem se interessar pelas origens das variações nas populações de uma única espécie, ou pela base das diferenças entre grupos de animais intimamente relacionados.

A fisiologia animal pode ser uma ciência pura ou aplicada

O pesquisador em fisiologia pode ser com base no seu objetivo principal. A pesquisa do *fisiologista aplicado* tem a intenção de atingir um objetivo prático, específico. Por exemplo, os fisiologistas estudam alguns animais por causa de sua importância econômica. Assim, a veterinária tem como base a pesquisa fisiológica para melhorar a saúde de animais de pequeno e grande portes. Do mesmo modo, outras pesquisas em fisiologia têm como objetivo entender o corpo humano. Embora o objetivo principal seja entender a doença humana, a fisiologia utiliza-se de outras espécies como sistemas-modelo (ver Quadro 1.1).

Ao contrário do fisiologista médico, que usa animais para entender a condição humana, um *fisiologista comparativo* estuda animais para explorar as origens e a natureza da diversidade fisiológica. A

fisiologia animal comparada prospera com a diversidade fisiológica, enquanto busca por temas unificadores.



QUADRO 1.1 MÉTODOS E MODELOS DE SISTEMAS Modelos de August Krogh em fisiologia animal

Uma espécie-modelo é um organismo estudado por uma grande comunidade de pesquisadores porque (1) tem características que são adequadas para a experimentação, e (2) o entendimento de um processo no modelo proporciona soluções sobre como o processo funciona em outras espécies de interesse. Cada espécie-modelo tem sido escolhida por demonstrar uma combinação de características que a tornam adequada para alguns estudos, ainda que não todos os estudos. Esta abordagem do uso de um modelo animal com características favoráveis a um estudo científico é conhecida como o **princípio de August Krogh**: *Para cada problema biológico existe um organismo no qual é mais conveniente realizar o estudo.*

A importância dos modelos de sistemas específicos muda com o passar do tempo, à medida que a tecnologia avança e os bancos de dados genômicos se expandem. Um animal que foi inconveniente para estudo no passado pode ser muito mais fácil de ser estudado agora. Por exemplo, os camundongos se tornaram um modelo útil na fisiologia do desenvolvimento quando as tecnologias dos camundongos transgênicos se tornaram disponíveis.

O conhecimento ganho a partir dos modelos de sistemas animais somente é útil se a informação é relevante para outras espécies. Na maioria das vezes, um modelo era originalmente escolhido devido aos paralelos traçados com a biologia humana. Embora a maioria dos modelos animais seja diferente em aparência, muito da sua genética e maquinaria estrutural que fundamenta o desenvolvimento é semelhante entre os animais. Os primeiros padrões de desenvolvimento embrionário são semelhantes na maioria dos vertebrados, como peixe-zebra, galinhas, camundongos e humanos. Entretanto, sempre há considerações sobre distância filogenética entre modelos de sistemas. Por isso, cada táxon tem uma ou mais espécies que foram escolhidas como modelo.

Alguns animais são modelos úteis porque têm características anatômicas incomuns. Talvez o exemplo mais famoso de tal modelo seja o axônio gigante de lula. A lula é um animal relativamente simples que tem alguns axônios grandes o suficiente para serem facilmente vistos e prontamente manipulados. Os oócitos da rã africana (*Xenopus laevis*) são úteis como modelos para a expressão de proteínas exógenas. Devido aos oócitos de

Xenopus serem grandes, os cientistas podem facilmente introduzir RNA exógeno por microinjeção. O RNA é então traduzido, e a proteína é enviada ao local apropriado. Por exemplo, a microinjeção de RNAs que codificam proteínas de membrana causa a tradução e a inserção da proteína na membrana do oócito onde as suas funções podem ser acessadas.

Vários animais são modelos úteis por causa de seu desenvolvimento biológico. Os nematódeos são animais pequenos compostos por apenas poucos milhares de células. O desenvolvimento a partir do ovo fertilizado até o estágio adulto tem sido estudado a ponto de o destino de cada célula já ter sido mapeado. Os pesquisadores podem microinjetar substâncias em uma determinada célula em um estágio de desenvolvimento específico, sabendo que a célula específica se dividirá e se diferenciará em um tecido ou órgão específico. O peixe-zebra é um modelo útil porque seu desenvolvimento embrionário é rápido e porque ele permanece transparente em muitos estágios do desenvolvimento inicial. Isto permite aos pesquisadores acompanhar as mudanças celulares complexas nos animais vivos. Tais estudos são aprimorados por transfecção de genes que codificam para proteínas fluorescentes que podem ser monitoradas mais facilmente.

Um fator importante que determina a utilidade de um modelo de uma espécie é a facilidade com que os genes podem ser modificados. A habilidade de gerar mutações que resultam em ganho ou perda de uma função permite aos fisiologistas explorar a importância de características estruturais. Por muitos anos, a mutagenese aleatória era a única maneira de gerar mutantes. Durante este período, invertebrados e peixes pequenos eram utilizados porque era possível conduzir projetos de mapeamento em larga escala para identificar mutantes interessantes. Mais recentemente, abordagens genéticas à fisiologia têm sido facilitadas por dois aspectos. Primeiro, a proliferação de técnicas para mutagenese marcada facilitou o trabalho em animais com gerações mais longas, pois o mapeamento em larga escala não é necessário. Segundo, há um rápido crescimento no número de espécies sobre as quais temos informação genômica. Os modelos se tornaram muito mais convenientes para serem usados em estudos genéticos quando conhecemos seu genoma inteiro.

REVISÃO DE CONCEITOS

1. Como você definiria fisiologia?
2. Quem foram as principais figuras em fisiologia antes do século XX?
3. Como os fisiologistas do século XX diferem dos primeiros fisiologistas?
4. Quais são as subáreas da fisiologia?
5. Como algumas outras ciências nos ajudam a entender os processos fisiológicos?

Temas unificadores em fisiologia

Apesar da vasta e diversa natureza da fisiologia animal, vários temas e princípios unificadores se aplicam a todas as subáreas (Tabela 1.1). Com este livro, retomamos esses temas à medida que examinamos os animais em nível celular e em nível de sistemas.

Física e química: a base da fisiologia

Para entender fisiologia, você precisa de um conhecimento básico de química e física. Os animais são formados a partir de materiais naturais e, assim, obedecem às mesmas leis que se aplicam a tudo que nos rodeia. A temperatura, por exemplo, exerce seu efeito sobre a fisiologia alterando a natureza das ligações químicas em biomoléculas ou a solubilidade dos gases em solução. Os fisiologistas frequentemente

te obtêm conceitos e técnicas a partir das ciências físicas e químicas, incluindo engenharia, para ajudá-los a entender como os animais funcionam.

A teoria mecânica nos ajuda a entender como o organismo funciona

Cada material tem propriedades físicas que são úteis em alguns contextos, e em outros, não. Seria um erro se um engenheiro construísse um arranha-céu a partir de um isopor, ou uma pandorga de concreto. Do mesmo modo, materiais biológicos ou biomateriais – proteínas, carboidratos e lipídeos – também têm propriedades físicas características que os tornam úteis para alguns processos, mas não para outros. Por exemplo, algumas proteínas são rígidas e inflexíveis, ao passo que outras são facilmente deformáveis. As características físico-químicas desses biomateriais são determinadas por suas propriedades moleculares. Por exemplo, uma rede de proteínas pode ser formada de maneira mais rígida por ligações adicionais de proteínas cruzadas unidas. As células usam reações enzimáticas para ajustar as propriedades físicas das macromoléculas. As macromoléculas se combinam para formar as células, que juntas formam os tecidos. Dessa forma, as propriedades mecânicas de um tecido, como o osso, são conferidas pelas propriedades moleculares dos componentes das células formadoras do osso, pela natureza das conexões entre as células e pelas interações entre os tecidos.

Tabela 1.1 Temas unificadores em fisiologia animal

Tema unificador	Exemplos
Processos fisiológicos obedecem às leis da física e da química.	As regras da engenharia mecânica se aplicam às propriedades físicas dos animais. As leis da química, incluindo os efeitos da temperatura, governam as interações entre as moléculas biológicas. As leis da eletricidade descrevem a função das membranas de todas as células, incluindo as células excitáveis. O tamanho do corpo afeta vários processos fisiológicos.
Processos fisiológicos geralmente são regulados.	A homeostase é a manutenção do equilíbrio do meio interno. As alças de retroalimentação negativa ajudam na manutenção da homeostase. As alças de retroalimentação positiva geram uma resposta explosiva.
O fenótipo fisiológico é um produto do genótipo e do ambiente.	Mesmo os genótipos idênticos podem gerar fenótipos diferentes. O fenótipo se modifica com o desenvolvimento normal. O fenótipo se modifica com os desafios ambientais e fisiológicos. A plasticidade fenotípica é a habilidade do fenótipo de mudar em resposta às condições do ambiente.
Um genótipo é o produto da evolução, atuando sobre a seleção natural e outros processos evolutivos.	A definição de adaptação é dependente do contexto. No senso evolutivo estrito, adaptação se refere a um traço que confere um aumento no sucesso reprodutivo. Adaptação pode também referir-se a mudanças fenotípicas que melhoram o desempenho de um sistema fisiológico, sem produzir uma mudança evolutiva. Nem todas as diferenças fisiológicas são adaptações.

Além das propriedades mecânicas, outros conceitos de física, como fluxo, pressão, resistência, estresse e força, têm um papel importante na fisiologia. Um engenheiro, ao construir um sistema de bombeamento de água de locais profundos, considera fatores como o gradiente de pressão, a dinâmica de fluidos, a força da bomba e a resistência ao bombeamento. Um fisiologista cardiovascular tem as mesmas preocupações ao tentar entender como o coração leva sangue aos vasos sanguíneos.

Potenciais elétricos como um conceito fisiológico fundamental amplamente conhecido

Da mesma forma que a eletricidade é utilizada como fonte de energia para as máquinas funcionarem, os animais usam a eletricidade para as atividades celulares. As células estabelecem uma diferença de cargas através das membranas celulares movendo íons e moléculas para criar gradientes iônicos e eletrônicos. Todas as células e várias organelas dentro das células dependem dessa diferença de potencial, ou potencial de membrana, para realizar processos que são necessários para sua sobrevivência. Os animais também utilizam mudanças nos potenciais elétricos para enviar sinais dentro e entre as células, ajudando a coordenar os processos complexos do corpo. As células musculares e os neurônios, dois tipos celulares encontrados somente em animais, utilizam mudanças no potencial de membrana para enviar sinais. Assim, a teoria da eletricidade tem tido um papel importante em ajudar os fisiologistas a entender a maneira como os neurônios e os músculos funcionam.

Os padrões bioquímicos e fisiológicos são influenciados pelo tamanho corporal

Desde os minúsculos zooplânctons, pesando menos de um miligrama, até as baleias azuis, pesando mais de 100.000 kg, os animais diferem amplamente em tamanho corporal, e essa diferença tem efeitos profundos sobre os processos fisiológicos. Uma das razões é que a taxa de área da superfície corporal em relação ao volume muda em função do tamanho corporal. Considere o formato de um animal como uma esfera. Com um raio r , sua massa ou volume (V) = $(4/3)\pi r^3$ e sua área de superfície corporal (A) = $4\pi r^2$. Uma vez que a área de superfície aumenta na segunda potência e o volume aumenta na terceira potência, a área de superfície corporal é proporcional ao volume na potência de 2/3, ou $V^{0,67}$. Essa relação entre área de superfície e volume corporal tem importante influência na termorregulação. O calor é

produzido pelo metabolismo celular, e assim a taxa metabólica do animal como um todo depende da massa dos tecidos. O calor produzido pelo metabolismo é perdido através da superfície corporal. Uma vez que a produção de calor varia com a massa corporal e a perda de calor varia com a área de superfície corporal, um animal maior tem mais dificuldade de dissipar calor do que um animal menor.

Há muito tempo já se sabe que a taxa metabólica dos animais não aumenta proporcionalmente com a massa corporal. Animais que diferem 10 vezes em tamanho corporal diferem menos de 10 vezes em taxa metabólica (Figura 1.3). No final do século XIX, Max Rubner relatou que a taxa metabólica de cães de vários tamanhos era constante quando a área de superfície corporal foi considerada. Por vários anos, pensou-se que a relação entre massa corporal e taxa metabólica estava relacionada à taxa de área de superfície em relação ao volume. Na década de 1930, Max Kleiber examinou a influência do tamanho corporal sobre a taxa metabólica de aves e mamíferos. Com base nestes dados, ele formulou a equação de **escala alométrica**, relacionando massa corporal (M) e taxa metabólica (y)

$$y = aM^b$$

onde a é o coeficiente de normalização e b é o **coeficiente da escala**. O trabalho de Kleiber sugeriu que o valor para b era mais próximo de 0,75 (3/4) do que de 0,67 (2/3), o valor esperado a partir dos estudos de Rubner. Estes dados, e de muitos outros desde então, sugerem que a escala alométrica do metabolismo não é fácil de ser explicada por simples diferenças na taxa

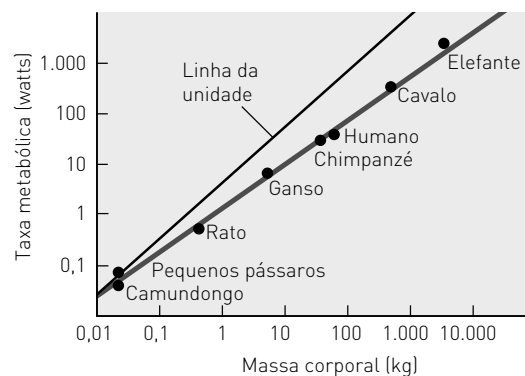


Figura 1.3 A taxa metabólica de vários pássaros e mamíferos relacionada com o peso corporal em uma escala logarítmica dupla. A linha da unidade mostra a relação que seria esperada na ausência da escala alométrica. Nesta figura, um animal que é 10 vezes maior do que outro tem uma taxa metabólica que é apenas aproximadamente sete vezes maior.

(Fonte: Adaptada de Schmidt-Nielsen, 1984)

de área de superfície em relação ao volume. Apesar da complexidade das propriedades fisiológicas dependentes do tamanho, ou talvez devido à complexidade, a escala alométrica permanece sendo um dos temas dominantes em fisiologia animal comparada. Normalmente, alguns fisiologistas apresentam argumentos animados e às vezes exagerados sobre o exato valor de b e sobre os mecanismos subjacentes.

Regulação fisiológica

A maioria dos organismos enfrenta variações ambientais. A temperatura, a disponibilidade de alimento e o ambiente físico e químico ao redor do animal podem mudar com a hora do dia, com a estação do ano ou com o movimento do animal no ambiente. Animais multicelulares podem ser classificados de acordo com as estratégias que eles usam para suportar as condições de mudança.

Os **conformadores** permitem que as suas condições internas mudem quando enfrentam variações nas condições externas. Por exemplo, a temperatura corporal de um peixe será baixa em água fria e alta em água quente. Assim, cada uma das células no corpo de um peixe deve enfrentar os efeitos das mudanças na temperatura externa.

Os **reguladores** mantêm as condições externas relativamente constantes apesar das mudanças nas condições do ambiente externo. É esperado que sua temperatura corporal seja de aproximadamente 37°C tanto em uma sala aquecida como fora em um dia muito frio. Seu corpo tem mecanismos para manter sua temperatura interna, e assim a grande maioria das células em seu corpo não tem de enfrentar os efeitos das mudanças na temperatura do ambiente.

Cada estratégia tem seus custos e benefícios. Vis-to que as respostas fisiológicas demandam energia metabólica, a conformação é mais econômica do que a regulação. Entretanto, as mudanças ambientais podem ter efeitos deletérios sobre a fisiologia, e assim a regulação proporciona um ambiente interno muito mais estável. Os animais podem ser reguladores em relação a um parâmetro interno, mas conformadores em relação a outro parâmetro. Por exemplo, lagartos são conformadores em relação à temperatura externa, mas são reguladores em relação à concentração de sais dentro de uma estreita faixa de valores.

Homeostase é a manutenção da constância interna

A manutenção das condições internas frente às perturbações ambientais é chamada de **homeostase**. A palavra *homeostasia* não implica que não há mudança no organismo, mas que o animal inicia respostas

específicas para controlar ou regular uma variável em particular. Por exemplo, a temperatura corporal do ser humano permanece relativamente constante somente porque numerosos processos fisiológicos mudam ativamente, ajustando as taxas de produção e de perda de calor. Por exemplo, quando você fica parado no frio, seus músculos podem tremer para produzir calor e para substituir o calor perdido para o ambiente. Assim, a atividade muscular muda para manter constante a temperatura corporal.

A natureza da resposta fisiológica a uma mudança ambiental depende de vários fatores. Os desafios de curto prazo frequentemente podem ser enfrentados com o uso de sistemas fisiológicos já existentes. Quando um cachorro está com calor, ele se move para um local mais frio ou ofega. Estes são comportamentos eficazes de curto prazo e abordagens fisiológicas para reduzir o estresse por calor. Entretanto, não são estratégias de longo prazo eficazes. Um cão em uma sombra não pode ir em busca de alimento, e ofegar dificulta a entrega de oxigênio durante a corrida. Em vez disso, os cães enfrentam mudanças de temperatura de longo prazo, como ciclos das estações do ano, com crescimento do pelo no outono e perda de pelo na primavera.

Este exemplo ilustra vários princípios que governam as mudanças fisiológicas. Primeiro, algumas estratégias fisiológicas são eficazes a curto prazo, mas menos úteis a longo prazo. Prender a respiração pode ser bom para mergulhar até o fundo de um lago, mas não irá ajudá-lo a suportar baixos níveis de oxigênio enquanto você escala o Monte Everest. Segundo, algumas estratégias requerem um investimento significativo em recursos e precisam de mais tempo para ter efeito. O crescimento de cabelo, por exemplo, é um processo relativamente lento que requer energia metabólica. Terceiro, alguns estressores são suficientemente previsíveis a ponto de os animais remodelarem sua fisiologia antecipadamente ao estressor e, frequentemente, em ciclos previsíveis. Vários processos fisiológicos mudam diariamente, mostrando um **ritmo circadiano**. Algumas mudanças são sazonais, como o crescimento e a perda de pelo. Outros padrões, como ciclos reprodutivos humanos, estão relacionados ao ciclo lunar. Em alguns casos, mudanças fisiológicas cíclicas procedem sem qualquer estímulo, mas geralmente surgem em resposta a questões ambientais específicas, como temperatura e fotoperíodo.

As alças de retroalimentação controlam as funções fisiológicas

Para manter a homeostase, os animais devem (1) detectar as condições externas e (2), se necessário,

iniciar respostas compensatórias que (3) mantenham áreas vitais tampoadas contra mudanças desfavoráveis. Os animais frequentemente mantêm a homeostase utilizando uma **via de controle reflexo**. Uma mudança no ambiente interno ou externo proporciona um estímulo. O estímulo, então, causa uma resposta. Por exemplo, quando você pisa no acelerador do seu carro (o estímulo), o carro acelera (a resposta). Se você tira o pé do acelerador (remove o estímulo), o carro irá desacelerar.

Os animais ajustam as respostas fisiológicas pelo uso de **controles antagonistas**: reguladores independentes que exercem efeitos opostos sobre uma etapa ou via completa. Na analogia com o carro descrita anteriormente, o acelerador e o freio são exemplos de controles antagonistas. Você pode desacelerar o seu carro tirando o pé do acelerador ou pisando no freio, mas a resposta do carro será maior se houver a combinação de ambos. Os animais controlam a temperatura corporal regulando tanto a produção como a dissipação de calor (Figura 1.4). Os hormônios medeiam vários controles antagonistas. Como discutido no Capítulo 3, a insulina e o glucagon são controladores antagonistas dos níveis de glicose no sangue.

As alças de retroalimentação negativa mantêm a homeostase

Em uma **alça de retroalimentação negativa**, a resposta envia um sinal de volta ao estímulo, reduzindo a intensidade do estímulo. Por exemplo, quando você come, a comida que está sendo ingerida causa a distensão do estômago. A mudança no volume estomacal e os primeiros produtos da digestão acionam uma alça de retroalimentação negativa, agindo através do cérebro para reduzir o apetite.

Muitos sistemas fisiológicos têm um **ponto de ajuste**, um estado fisiológico preferencial mantido por alças de retroalimentação. A temperatura corporal tem um ponto de ajuste de aproximadamente 37°C. Quando a temperatura aumenta, o corpo humano pode suar para se resfriar, enquanto uma diminuição na temperatura corporal pode acionar o tremor para aquecer o corpo de volta ao seu ponto de ajuste. Embora o ponto de ajuste para a tempe-

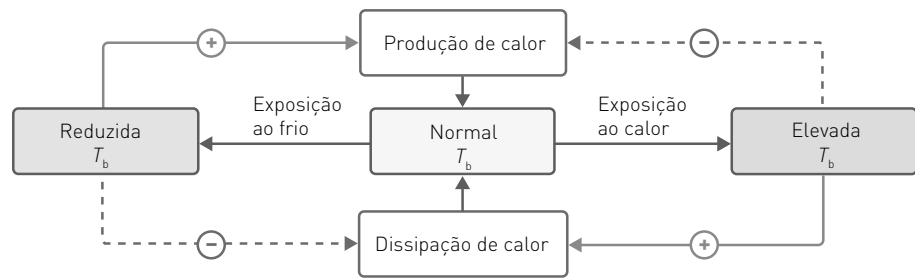


Figura 1.4 Controles antagonistas. A temperatura corporal humana é mantida relativamente constante por alças antagonistas. Se o frio causa uma diminuição na temperatura corporal, isso causa um aumento na produção e uma redução na dissipação do calor. Quando a temperatura corporal aumenta, a produção de calor é inibida e as vias de dissipação do calor são estimuladas, corrigindo a temperatura corporal.

ratura corporal humana seja de aproximadamente 37°C, o ponto de ajuste exato da temperatura corporal varia entre indivíduos diferentes e também ao longo do dia.

As alças de retroalimentação positiva causam respostas explosivas

Alguns sistemas fisiológicos são controlados por **alças de retroalimentação positiva**. Ao contrário da retroalimentação negativa, que minimiza as mudanças na variável regulada, as alças de retroalimentação positiva maximizam as mudanças na variável regulada. Por exemplo, os músculos no estômago normalmente são regulados para contrair e relaxar em um padrão regular para misturar a comida suavemente. Entretanto, quando uma toxina é detectada, uma alça de retroalimentação positiva é acionada para induzir contrações forçadas para propelir a comida de volta ao esôfago, induzindo o vômito. As vias envolvendo as alças de retroalimentação positiva começam devagar, mas rapidamente aumentam em intensidade. Em uma alça de retroalimentação positiva também deve haver um sinal que permite ao animal parar o processo no momento apropriado, de modo que a ação não se torne uma espiral fora de controle.

Fenótipo, genótipo e ambiente

As propriedades fisiológicas de um animal são aspectos do **fenótipo** do animal. Os traços fisiológicos, assim como outras características dos animais, são determinados em grande parte pelos genes de um genoma – o **genótipo** –, mas também são influenciados pela maneira como esses genes são regulados, particularmente em resposta às condições externas. O genótipo de um indivíduo tem a capacidade de produzir variações consideráveis nas propriedades

celulares. Embora os mesmos genes sejam encontrados em cada célula, eles são regulados em combinações que permitem aos animais desenvolver tecidos diferentes. Durante este processo de formação dos tecidos, chamado de *morfogênese*, redes de genes são ativadas e desativadas em padrões precisos para criar o fenótipo apropriado. Por exemplo, quando o ovo fertilizado de uma rã se desenvolve em um girino, um programa de desenvolvimento é ativado para produzir brânquias e cauda. Quando o girino sofre metamorfose, outro programa é ativado, resultando na formação de pulmões e pernas e na morte das células das brânquias e da cauda. Além da orquestração do programa de desenvolvimento normal, o genótipo controla a maneira como o animal pode alterar seu fenótipo em resposta às condições fisiológicas e ambientais. Por exemplo, mudanças na expressão de genes permitem aos músculos humanos mudar o tamanho e a força em relação ao treinamento do exercício. A diferença dos genótipos entre os animais é importante para a variação fenotípica sobre a qual atua a seleção natural. Todo genótipo de um indivíduo tem a capacidade de diferir em complexidade, frequentemente de modo imprevisível por causa do modo como os genes respondem às condições externas.

Um único genótipo resulta em mais de um fenótipo

Um único genótipo pode resultar em múltiplos fenótipos, dependendo das condições do ambiente que o animal experimenta. Por exemplo, se gêmeos idênticos são criados em lugares diferentes, é possível que um dos gêmeos fique mais alto que o outro devido às diferenças na dieta. Esta habilidade de um genótipo de gerar mais de um tipo de fenótipo, dependendo das condições do ambiente, é chamada de **plasticidade fenotípica**. Observamos este fenômeno mais comumente em termos de população, onde indivíduos com genótipos semelhantes podem ter fenótipos diferentes dependendo das condições do ambiente. O termo *plasticidade fenotípica* engloba uma larga faixa de mudanças do fenótipo, algumas reversíveis e algumas irreversíveis. A plasticidade do desenvolvimento, ou **polifenismo**, é uma forma de plasticidade fenotípica na qual o desenvolvimento sob condições diferentes resulta em um fenótipo alternativo no organismo adulto que não pode ser revertido por mudanças subsequentes no ambiente. O conceito similar de uma **reação normal**, ou a gama de fenótipos produzidos por um genótipo particular em diferentes ambientes, aplica-se aos fenótipos que existem de modo contínuo. Por exemplo, quando as

pulgas d'água (*Daphnia pulex*) são criadas em presença de predadores (ou mesmo extratos químicos de predadores), elas desenvolvem cabeças grandes em forma de capacete e longas caudas pontudas. Quando são criadas na ausência de predadores, elas desenvolvem cabeças bem menores e uma cauda mais curta e menos pontuda (Figura 1.5). As pulgas d'água mantêm essas morfologias mesmo se os extratos dos predadores são removidos da água.

Aclimação e aclimatização resultam em mudanças fenotípicas reversíveis

A maioria dos animais é capaz de remodelar sua maquinaria fisiológica em resposta às condições externas. Os fisiologistas usam os termos relacionados **aclimação** e **aclimatização** quando se referem aos processos que causam mudanças reversíveis no fenótipo de um organismo em resposta a uma mudança no ambiente. A palavra *aclimação* se refere ao processo de mudança em resposta a uma variável ambiental controlada (geralmente ajustada em laboratório), e a palavra *aclimatização* se refere ao processo de mudança em resposta a uma variação ambiental natural. Por exemplo, se você tira

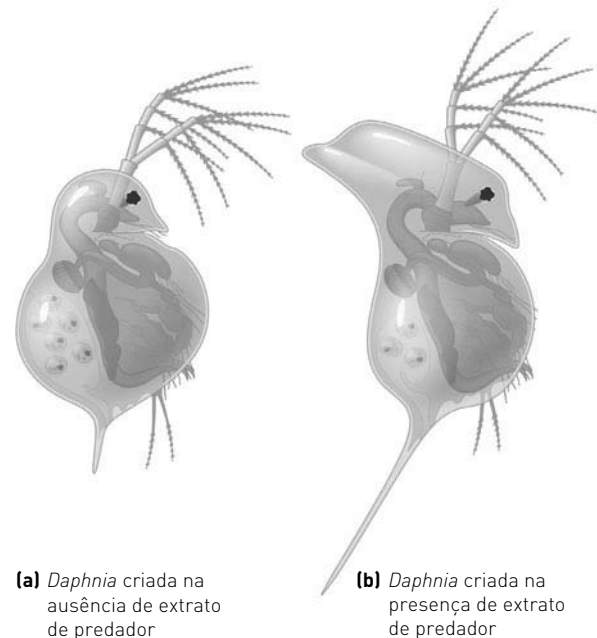


Figura 1.5 A plasticidade do fenótipo e o polifenismo. Formas alternativas da pulga d'água *Daphnia pulex*. Quando indivíduos geneticamente idênticos são criados na ausência de extrato de predadores, as características citadas a seguir estão ausentes. Quando são criados na presença de extrato químico de predadores, a *Daphnia pulex* apresenta uma cabeça grande em forma de capacete e uma longa cauda pontuda.

um peixe da água a 15°C e o coloca na água a 5°C, você observará uma variedade de mudanças na bioquímica muscular, na taxa metabólica e em outros parâmetros fisiológicos. Este processo será referido como aclimatação. Ao contrário, se você compara um peixe que você capturou no verão em um lago com temperatura média de 15°C com um peixe que você capturou no inverno em um lago a 5°C, você observa muito das mesmas variações, mas, neste caso, o processo será chamado de aclimatização. A aclimatização pode ser o resultado não só da mudança de temperatura, mas também da duração do dia, da disponibilidade de alimento e de qualquer outro parâmetro ambiental que varia entre o inverno e o verão. Em geral, tanto a aclimatação quanto a aclimatização são mudanças fisiológicas reversíveis.

Fisiologia e evolução

Um dos desafios fundamentais da fisiologia animal é entender e explicar a grande diversidade das formas de corpo dos animais e das estratégias que os animais usam para lidar com o seu ambiente. Considere o pescoço da girafa, o qual, em relação ao seu tamanho corporal, é muito mais longo do que o pescoço do seu parente vivo mais próximo, o okapi. Quando um fisiologista pensa no pescoço da girafa, qual a primeira questão que lhe vem à mente? Um fisiologista respiratório pode pensar: Como a girafa pode respirar com um pescoço tão longo? Um fisiologista cardiovascular pode perguntar: Como o coração de uma girafa bombeia sangue para a sua cabeça? Estas questões mecânicas são respondidas pelos métodos experimentais da fisiologia e podem ser acessadas usando várias técnicas e abordagens conceituais discutidas neste livro. Ao contrário, um fisiologista evolutivo pode pensar: Por que a girafa tem o pescoço longo? Esta questão, na realidade, engloba dois tipos diferentes de pensamento. Se desejamos chegar à **causa aproximada** do pescoço longo da girafa, podemos examinar os genes que são específicos para o tamanho ou o número de vértebras do esqueleto. De modo alternativo, podemos desejar entender a **causa fundamental** do pescoço longo da girafa: se pescoços longos proporcionam uma vantagem evolutiva em relação aos ancestrais da girafa. Para chegar a estas questões fundamentais, precisamos considerar o impacto da mudança evolutiva e do significado adaptativo dos traços fisiológicos que estudamos.

O que é adaptação?

Adaptação tem dois significados diferentes dentro do contexto da fisiologia. O uso mais comum se refe-

re ao produto dos processos da evolução por seleção natural, ou seja, uma mudança em uma população ou em um grupo de organismos através do tempo de evolução. Vários biólogos evolutivos argumentam que a palavra *adaptação* deveria ser usada *somente* neste contexto. Entretanto, os fisiologistas frequentemente usam a palavra *adaptação* como sinônimo da palavra *aclimatação*. Um uso está no contexto da plasticidade fenotípica: uma mudança benéfica na fisiologia de um indivíduo que ocorre ao longo de sua vida. Por exemplo, um fisiologista médico pode discutir as adaptações ao exercício: as mudanças nos músculos e no coração que ocorrem durante o treinamento. Neste livro, *adaptação* é utilizada no contexto de adaptação evolutiva, mas é importante que você aprenda a fazer distinção entre a definição e a maneira que o termo é usado por outros cientistas e pela comunidade.

Para um fisiologista evolutivo, uma adaptação é um traço que surgiu por um processo como a seleção natural e que leva a um aumento no sucesso reprodutivo. Assim, uma adaptação evolutiva é o resultado do processo que ocorre ao longo do curso de várias gerações, em vez de dentro do período de vida de um único indivíduo. A evolução da resistência aos inseticidas em insetos fornece um excelente exemplo dos princípios da adaptação evolutiva. Nos últimos 50 anos, inseticidas químicos têm sido utilizados para matar insetos que prejudicam colheitas ou transmitem doenças. Por exemplo, os organofosforados têm sido usados por décadas para controlar populações de insetos, como o mosquito doméstico comum *Culex pipiens*. Os organofosforados matam os mosquitos por inibir a acetilcolinesterase, uma enzima vital para a transmissão neuronal. Os inseticidas matam todos ou a maioria dos mosquitos suscetíveis, mas aqueles poucos e raros indivíduos com mutações benéficas sobrevivem e se reproduzem. Esta sobrevivência diferencial muda a estrutura da população.

As populações resistentes de *Culex pipiens* têm evoluído de duas maneiras. Alguns mosquitos têm mutações no gene da acetilcolinesterase, a qual torna a enzima mais tolerante ao inseticida. Outros mosquitos têm cópias extras do gene da *esterase*, a qual codifica uma enzima que converte o organofosforado em uma forma menos tóxica. Estas mutações são vitais para a sobrevivência na presença do inseticida, mas na ausência dele os indivíduos que carregam estas mutações estão em desvantagem. Aqueles que superproduzem esterase usam energia que poderia servir para outras funções fisiológicas; aqueles com mutação na acetilcolinesterase têm uma enzima que não funciona tão bem como aquela sem

mutação (ou *tipo selvagem*). Assim, estes genótipos são superiores ao tipo selvagem somente em presença do inseticida.

Podemos listar vários princípios gerais sobre o processo de adaptação evolutiva a partir da evolução da tolerância ao inseticida em mosquitos:

1. Para a evolução ocorrer, deve haver variação entre os indivíduos no traço considerado.
2. O traço deve ser hereditário – geneticamente determinado e passado para a prole.
3. O traço deve aumentar o desempenho – o sucesso reprodutivo dos indivíduos que têm o traço.
4. O desempenho relativo dos diferentes genótipos depende do ambiente. Se o ambiente mudar, o traço pode não ser mais benéfico.

Nem todas as diferenças são adaptações evolutivas

Nem toda evolução é adaptativa. Por exemplo, **deriva genética**, ou mudanças aleatórias na frequência de alguns genótipos em uma população com o passar do tempo, pode resultar em diferenças substanciais no fenótipo de duas populações, independentemente de qualquer adaptação evolutiva. A deriva genética ocorre mais em populações pequenas, sendo um resultado do acaso, não de diferenças no desempenho. Se um incêndio em uma floresta mata a maioria dos indivíduos de uma população, os poucos sobreviventes podem apresentar uma frequência genotípica diferente da população ancestral. Depois de um número de gerações, a população derivada pode diferir da população ancestral, mas não por qualquer razão relacionada à seleção natural no desempenho. Este exemplo de deriva genética é conhecido como **efeito fundador**.

As relações evolutivas influenciam a morfologia e a fisiologia

Embora seja fácil ser surpreendido pela diversidade na forma e na função dos animais, os biólogos empenham-se em entender a natureza dessa diversidade.

Uma das melhores maneiras de compreender como um animal funciona é estabelecer de que modo o animal é semelhante aos outros organismos. Alguns traços dos animais são compartilhados entre todos os organismos, e alguns entre animais relacionados (linhagens). Outros traços são verdadeiramente únicos da espécie estudada.

Quando uma nova espécie de inseto é descoberta dentro do coração da floresta amazônica, já conhecemos várias de suas características. Como todos os organismos eucariotos, terá um genoma de DNA, proteínas formadas com os mesmos 20 aminoácidos e membranas com fosfolípidos. Como outros animais, suas células serão conectadas com proteínas como colágeno e elastina e terá nervos e músculos que permitem que perceba o mundo à sua volta e se mova de um local para outro. Como outros invertebrados, não terá medula espinal. Como outros artrópodes, terá um exoesqueleto de quitina. Como outros insetos, terá seis pernas e um par de asas. Podemos razoavelmente ter certeza destas características porque novas espécies de insetos têm uma história evolutiva que inclui, em algum ponto no último bilhão de anos, ancestrais que as compartilham com outros insetos, invertebrados, metazoários e, finalmente, com todos os organismos eucariotos. Assim, espécies que são intimamente relacionadas parecem compartilhar mais características em comum do que espécies pouco relacionadas. Ao longo deste livro, iremos nos referir às relações filogenéticas ilustradas nas guardas.

REVISÃO DE CONCEITOS

6. Quais são os principais temas unificadores em fisiologia?
 7. O que é homeostase?
 8. Compare e diferencie retroalimentação negativa e retroalimentação positiva.
 9. O que é um fenótipo?
 10. Quais são algumas das maneiras pelas quais o fenótipo de um indivíduo pode mudar?
-

Resumo

Fisiologia: passado e presente

- Ao longo da história, os avanços da fisiologia têm acontecido devido às observações detalhadas de animais vivos e mortos, junto com experimentos planejados cuidadosamente para elucidar como os animais funcionam.
- Os avanços em fisiologia têm acompanhado os avanços em física, química e biologia molecular, os quais têm permitido aos fisiologistas adquirir um crescente entendimento da estrutura e da função animal.
- A fisiologia pode ser dividida em várias subáreas. Ela pode ser dividida com base no nível de organização biológica que o pesquisador estuda, no tipo de variação fisiológica que o pesquisador estuda, ou no propósito da pesquisa.
- Os processos fisiológicos podem ser reduzidos às partes componentes do nível mais baixo de organização biológica, e cada parte pode ser estudada separadamente. As propriedades emergentes do sistema resultam de interações destas partes e nem sempre são evidentes quando as partes são estudadas isoladamente.

Temas unificadores em fisiologia

- Um número importante de temas unificadores se aplica a todas as subáreas da fisiologia. (1) Os processos fisiológicos obedecem a leis da física e da química. (2) Os processos fisiológicos frequentemente são regulados. (3) Genótipo e fenótipo estão relacionados. (4) Os fenótipos são o produto da evolução.
 - Os processos fisiológicos obedecem a leis da física e da química, e os fisiologistas frequentemente usam teorias da física, da química, da bioquímica e da biologia molecular para ajudá-los a compreender como os organismos funcionam.
- O tamanho corporal pode ter uma profunda influência sobre a fisiologia animal.
 - Os conformadores permitem que seu meio interno mude, e os reguladores mantêm seu meio interno relativamente constante frente às mudanças externas.
 - A homeostase é a manutenção do meio interno constante ou dentro de limites toleráveis.
 - A homeostase é mantida por vias de controle reflexo que incluem controle antagonista, retroalimentação negativa e retroalimentação positiva.
 - As alças de retroalimentação negativa tendem a minimizar a mudança na variável regulada, ao passo que as alças de retroalimentação positiva tendem a ampliar a mudança.
 - O fenótipo dos animais é o resultado de interações complexas entre seu genótipo e seu ambiente. Por causa da plasticidade fenotípica, um genótipo pode produzir muitos fenótipos, dependendo dos efeitos do ambiente.
 - O polifenismo é um tipo de plasticidade fenotípica no qual o ambiente onde um organismo se desenvolve influencia no fenótipo do adulto. Estas mudanças geralmente são irreversíveis.
 - A aclimatação e a aclimatização são tipos de plasticidade fenotípica nos quais o ambiente causa mudanças reversíveis no fenótipo do organismo.
 - O genótipo de um animal é o resultado dos processos evolutivos, incluindo adaptação e deriva genética.

Questões de síntese

1. Os sistemas de aquecimento de casas com ar condicionado são regulados por retroalimentação negativa. Descreva como tal sistema funciona.
2. Um herpetologista (um biólogo que estuda os répteis e os anfíbios) traz duas rãs para o laboratório. Uma rã é azul, e a outra é verde. Para cada uma das principais subáreas que foram descritas neste capítulo, destaque os tipos de investigação que você pode fazer para ajudar o herpetologista a entender a natureza desta variação.
3. Quais considerações físicas, químicas e fisiológicas podem levar à escala alométrica?
4. Por que os fisiologistas precisam entender a evolução?
5. Compare e diferencie a evolução adaptativa e a deriva genética.

Leituras recomendadas

Veja Referências Adicionais no final do livro para leituras complementares relacionadas aos tópicos deste capítulo.

Fisiologia: passado e presente

Os quatro artigos seguintes são ensaios sobre a história das subáreas mais importantes da fisiologia. Cada um fornece esclarecimento sobre as principais questões e sugestões para o futuro da área.

- Costa, D. P. e B. Sinervo. 2004. Field physiology: Physiological insights from animals in nature. *Annual Review of Physiology* 66:209-238.
- Feder, M. E., A. F. Bennett e R. B. Huey. 2000. Evolutionary physiology. *Annual Review of Ecology and Systematics* 31:315-341.
- Somero, G. N. 2000. Unity in diversity: A perspective on the methods, contributions, and future of comparative physiology. *Annual Review of Physiology* 62:927-937.
- Tracy, C. R. e J. S. Turner. 1982. What is physiocal ecology: A collection of commentaries by noted physiological ecologists. *Bulletin of the Ecological Society of America* 63:340-346.

Estes dois livros resumem a história da fisiologia médica e de alguns dos mais importantes contribuintes para o seu desenvolvimento.

- Franklin, K. J. 1949. *A short history of physiology*. London: Staples Press.
- Leak, C.D. 1956. *Some founders of physiology*. Washington, DC: American Physiological Society.

Esta autobiografia interessante fornece um olhar pessoal rápido sobre a vida e o trabalho de um dos maiores fisiologistas do século XX.

Schmidt-Nielsen, K. 1998. *The camel's nose: Memoirs of a curious scientist*. Washington, DC: Island Press/Shearwater Books.

Temas unificadores em fisiologia

Os seguintes trabalhos resumem alguns dos mais importantes temas unificadores em fisiologia animal.

- Feder, M. E., A. F. Bennett, W. W. Burggren e R. B. Huey. 1987. *New directions in ecological physiology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Mangum, C. P. e P. W. Hochachka. 1998. New directions in comparative physiology and biochemistry: Mechanisms, adaptations, and evolution. *Physiological Zoology* 71:471-484.

Este livro fascinante chama a atenção para a unificação de áreas não relacionadas da biologia do desenvolvimento e da evolução. Ele possui vários temas importantes que são relevantes em fisiologia animal.

- Gerhart, J. e M. Kirschners. 1997. *Cells, embryos and evolution: Toward a cellular and developmental understanding of phenotypic variation and evolutionary adaptability*. Malden, MA: Blackwell Science.

Este livro sobre os ensaios coletados de J.B.S. Haldane inclui seu famoso experimento sobre problemas da escala biológica.

Haldane, J. B. S. 1985. *On being the right size and other essays*, J.M. Smith, ed. Oxford: Oxford University Press.

Estes trabalhos se referem ao conceito de plasticidade fenotípica a partir de uma variedade de pontos de vista.

Piersma, T. e J. Drent. 2003. Phenotypic flexibility and the evolution of organismal design. *Trends in Ecology and Evolution* 18:228-0233.

Pigliucci, M. 2001. *Phenotypic plasticity-Beyond nature and nurture*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.

West-Eberhard, M. J. 2003. *Developmental plasticity and evolution*. Oxford: Oxford University Press.

Esta breve revisão apresenta os mecanismos da resistência dos mosquitos aos inseticidas.

Raymond, M. C. Berticat, M. Weill, N. Pasteur e C. Chevillon. 2001. Insecticide resistance in the mosquito *Culex pipiens*: What have we learned about adaptation? *Genetica* 112-113:287-296.

Este livro muito agradável discute as implicações fisiológicas do tamanho dos animais.

Schmidt-Nielsen, K. 1984. *Scaling: Why is animal size so important?* Cambridge: Cambridge University Press.

Este livro fornece uma introdução ampla sobre os princípios da física e da engenharia aplicados à fisiologia.

Vogel, S. 1988. *Life's devices*. Princeton, NJ: Princeton University Press.