

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 06/06/2017.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Botucatu



ESTUDO DA DISTRIBUIÇÃO DAS PROTEÍNAS  
RELACIONADAS ÀS TENEURINAS NO SISTEMA NERVOSO  
CENTRAL DE PRIMATAS NÃO-HUMANOS (*Sapajus spp*) E  
RATOS (*Rattus norvegicus*)

**KELLY REGINA TORRES DA SILVA**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,  
Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção  
do título de Doutor no Programa de Pós-  
Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área  
de concentração *Biologia Celular Estrutural e  
Funcional*.

*Prof. Dr. Cláudio Aparecido Casatti*

**BOTUCATU – SP  
2016**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“Júlio de Mesquita Filho”  
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

ESTUDO DA DISTRIBUIÇÃO DAS PROTEÍNAS  
RELACIONADAS ÀS TENEURINAS NO SISTEMA NERVOSO  
CENTRAL DE PRIMATAS NÃO-HUMANOS (*Sapajus spp*) E  
RATOS (*Rattus norvegicus*)

**KELLY REGINA TORRES DA SILVA**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,  
Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção  
do título de Doutor no Programa de Pós-  
Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área  
de concentração *Biologia Celular Estrutural e  
Funcional*.

*Prof. Dr. Cláudio Aparecido Casatti*

**BOTUCATU – SP  
2016**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Silva, Kelly Regina Torres da.

Estudo da distribuição das proteínas relacionadas às teneurinas no sistema nervoso central (SNC) de primatas não-humanos (*Sapajus spp*) e ratos (*Rattus norvegicus*) / Kelly Regina Torres da Silva. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu  
Orientador: Cláudio Aparecido Casatti  
Capes: 20100000

1. Macaco. 2. Primatas não humanos. 3. Ratos. 4. Sistema nervoso central. 5. Proteínas - Pesquisa.

Palavras-chave: Macaco; Rato; Sistema nervoso central; Teneurina.

## **KELLY REGINA TORRES DA SILVA**

ESTUDO DA DISTRIBUIÇÃO DAS PROTEÍNAS RELACIONADAS ÀS TENEURINAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE PRIMATAS NÃO-HUMANOS (*Sapajus spp*) E RATOS(*Rattus norvegicus*)

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de Concentração *Biologia Celular Estrutural e Funcional*.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Aparecido Casatti

### **Comissão examinadora:**

---

Prof. Dr. Cláudio Aparecido Casatti

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Odontologia de Araçatuba-UNESP/Araçatuba.

---

Prof. Dr. Edilson Ervolino

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Odontologia de Araçatuba-UNESP/Araçatuba.

---

Prof. Dr. Rogério Leone Buchaim

Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru- USP/Bauru.

---

Prof. Dr. José de Anchieta de Castro e Horta Júnior

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências- UNESP/Botucatu.

---

Profa. Dra. Camila Contin Diniz de Almeida Francia

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências- UNESP/Botucatu.

## *Dedicatória*

### *À Deus*

*Dedico toda a minha vida, pois sem Ele nada existiria.*

### *Aos meus pais*

*Dedico esta conquista aos meus queridos pais Osmar Torres, exemplo de força e coragem, e a minha mãe Sônia Ap. J. Torres, exemplo de fé e doçura, que sempre estiveram ao meu lado oferecendo o melhor da vida: o amor. Em especial dedico a minha mãezinha que infelizmente não está mais conosco, mas tenho certeza que todas as conquistas que tive e terei sempre foram e serão regadas das suas preciosas orações e interseções que me fazem caminhar ao lado de Deus. Por meio dela Deus me concedeu a vida que foi expressa pelo meu primeiro suspiro e através do seu último suspiro Deus me permitiu vê-la partir. Saudades para sempre.*

### *Ao meu esposo*

*Ao meu amado esposo André V. da Silva presente nas etapas mais importantes da minha vida, sejam elas repletas de alegria ou tristeza. Sem seu carinho, amor, ajuda e paciência sei que não conseguiria alcançar muitos dos nossos sonhos. Obrigada por cada momento de nossas vidas.*

## *Agradecimentos*

*À minha família que é o alicerce de tudo. Em especial ao meu irmão Cléber, cunhada Maria Lucia e sobrinha Isabella por todo apoio, incentivo e amor e a minha sogra Terezinha e meu sogro Sebastião por todo carinho.*

*À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por ter proporcionado o auxílio à pesquisa (2012/03067-6) e a bolsa de estudo (2012/08833-9) para o desenvolvimento deste projeto de pesquisa.*

*Ao programa de Pós-graduação em Biologia Geral e Aplicada do Instituto de Biociências de Botucatu (IBB) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).*

*Ao meu orientador prof. Dr. Cláudio Aparecido Casatti. Palavras não serão suficientes para agradecer toda a ajuda e aprendizado oferecido. Por meio de seus conhecimentos consegui completar o ciclo acadêmico da graduação ao doutorado e através da sua compreensão e apoio pude enfrentar os obstáculos que apareceram no decorrer destas etapas. Muito obrigada.*

*Aos professores e funcionários do departamento de Ciências Básicas da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, em especial prof. Dr. Edílson Ervolino, prof. Dr. José Américo de Oliveira e a profa. Dra. Alaíde Gonçalves e aos técnicos Eliseide, Sandra, André e Arnaldo pela sincera amizade que se iniciou desde a minha graduação. Destaco meus agradecimentos ao prof. Dr. José Américo de Oliveira pela contribuição neste trabalho e pelo zelo e esforço para manter o núcleo de procriação de macacos-prego da referida Faculdade.*

*Ao professor do Instituto de Biociências de Botucatu (IBB) prof. Dr. José de Anchieta e a professora da Faculdade de Medicina de Botucatu profa. Dra. Patrícia Reis por sempre nos oferecerem ajuda através de sugestões e uso do laboratório.*

*Aos funcionários do Instituto de Biociências de Botucatu (IBB) em especial ao David Muller da secretaria de pós-graduação obrigada pela eficiência e prestatividade e a Shelly Carvalho do Centro de Microscopia Eletrônica muito obrigada pelo auxílio durante o uso do Confocal.*

*À Casa de Estudantes mantida pela Associação Botucatuense de Cultura Japonesa zelosamente administrada pela Sra. Raquel e Juliana. Muito obrigada pela acolhida durante as estadias necessárias para o desenvolvimento deste trabalho e pelas agradáveis companhias dos moradores: Laura, Stéphaní, Juliana, Vanessa e Catarine.*

*Aos alunos de graduação da Faculdade de Odontologia de Araçatuba que me acompanharam nesta trajetória Luan, Hayumi, Isabella e Camila e aos amigos de pós-graduação do Instituto de Biociências de Botucatu Gestter e Nicole muito obrigada pela força, companheirismo e pelos bons momentos de convivência.*



## *Epígrafe*

*“Há pessoas que desejam saber só por saber, e isso é curiosidade; outras, para alcançarem fama, e isso é vaidade; outras, para enriquecerem com a sua ciência, e isso é um negócio torpe; outras, para serem edificadas, e isso é prudência; outras, para edificarem os outros, e isso é caridade”.*

*Santo Agostinho*

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes”.*

*Marthín Luther King*

## RESUMO

**Estudo da distribuição das proteínas relacionadas às teneurinas no sistema nervoso central de primatas não-humanos (*Sapajus spp*) e ratos (*Rattus norvegicus*).** Tese (Doutorado) - Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

As teneurinas (TENs) representam uma família de proteínas transmembrana preservada entre as espécies, presente principalmente no sistema nervoso central (SNC). Nos vertebrados essa família é composta por quatro homólogos, denominados de teneurina-1 a -4 (Ten-1, Ten-2, Ten-3 e Ten-4). Estudos mostraram a presença das TENs em vias motoras, olfatórias e visuais, especialmente durante a neurogênese em aves e roedores. A análise da distribuição neuroanatômica das TENs em primatas poderia ampliar o conhecimento destas proteínas, contribuindo com achados funcionais recentes. Portanto, os propósitos deste estudo foram: 1) avaliar a distribuição dos neurônios que exibem imunorreatividade relacionada às TENs-“like immunoreactivity” (TENs-LI), em particular Ten-2-LI, Ten-3-LI e Ten-4-LI no SNC do primata não-humano (*Sapajus spp*); 2) realizar análise comparativa dos sítios de distribuição da proteína Ten-3 entre o SNC de primatas (*Sapajus spp*) e roedores (*Rattus norvegicus*), uma vez que a Ten-3 apresentou distribuição significativa no SNC de primatas; 3) correlacionar a distribuição das TENs com seus ligantes endógenos denominados de latrofilinas (LPHNs-1, 2 e 3) em áreas do SNC de primatas. Para isso, cortes coronais do SNC de macacos (n=3) e de ratos (n=4) foram submetidos à técnica de imuno-histoquímica e analisados em microscopia de luz ou confocal. Os resultados demonstraram a distribuição de neurônios e fibras nervosas exibindo TENs-LI em todo o neuroeixo de primatas. Neurônios exibindo Ten-2-LI estiveram principalmente no tronco encefálico, como notado nos núcleos facial, oculomotor e coclear. Neurônios exibindo Ten-4-LI foram evidentes no tronco encefálico como núcleo de Edinger-Westphal, núcleo oculomotor e núcleos vestibulares; entretanto, a distribuição de fibras Ten-4-LI foi significativa em alguns tratos do tronco encefálico, tais como no trato solitário e trato espinal do nervo trigêmeo. A distribuição dos neurônios e fibras nervosas Ten-3-LI foram difusamente distribuídas ao longo do SNC, sendo que esta imunomarcagem se assemelhou a neuropeptídios secretores nos neurônios e fibras nervosas presentes nos núcleos hipotalâmicos, tais como no núcleo paraventricular e supra-óptico. Os resultados para Ten-3-LI em ratos foram em sua maioria correspondentes aos verificados em primata embora sendo neste último mais abrangente. A correlação da distribuição entre LPHNs e TENs em territórios do SNC de primatas evidenciou que a LPHN-1 e Ten-3-LI estiveram em áreas e neurônios correspondentes como núcleo paraventricular, supra-óptico e medula espinal. Estes resultados demonstraram que as TENs estão conservadas no SNC de primatas, apresentando imunomarcagens associadas a membrana plasmática, assim como similar a neuropeptídios secretores, sugerindo que esta família de proteínas seja capaz de exercer outras funções, além da interação intercelular. As áreas que apresentaram correlação entre TENs e LPHNs no SNC de primatas reforçam a possível interação destas proteínas como tem sido sugerido na literatura e contribui para futuras perspectivas funcionais.

Palavras-chave: Sistema Nervoso Central; Macaco; Ratos; Teneurinas.

## ABSTRACT

**Distribution of teneurin-related proteins in the central nervous system of non-human primates (*Sapajus spp*) and rats (*Rattus norvegicus*).** Thesis (Doctoral degree) – Botucatu Biosciences Institute, São Paulo State University, Botucatu, 2016.

Teneurins (TENs) represent a transmembrane protein family preserved along animal species, mainly in the central nervous system (CNS). This protein family is constituted by four homologues, named as teneurin 1 to 4 (Ten-1, Ten-2, Ten-3 and Ten-4). Previous studies pointed out presence of TENs in motor, olfactory and visual systems in chicken and rodents, especially during neurogenesis. The neuroanatomic distribution analysis of TENs in the primate brain could provide additional information on this protein system, as well as support functional data from recent studies. Therefore, the purposes of the present study were: 1) to evaluate the distribution of neurons exhibiting TENs-like immunoreactivity (TENs-LI), in particular, Ten-2-LI, Ten-3-LI and Ten-4-LI in the CNS of non-human primates (*Sapajus spp*); 2) to comparatively analyze the main brain regions exhibiting Ten-3-LI between primates (*Sapajus spp*) and rodents (*Rattus norvegicus*), since Ten-3-LI showed significant distribution in the CNS of primates; 3) To correlate TENs-LI neurons with latrophilins (LPHNs-1, 2 and 3), an endogenous TENs ligand, in the CNS of primates. For this purpose, coronal histological sections of the CNS of non-human primates (n=3) and rats (n=4) were submitted to immunohistochemistry techniques and analyzed under light or confocal microscopes. Neurons and nerve fibers exhibiting TENs-LI were observed in all parts of the CNS in primates. Neurons showing Ten-2-LI were present mainly in the brainstem, such as facial, oculomotor and cochlear nuclei. Neurons exhibiting Ten-4-LI were evident in the brainstem such Edinger-Westphal nucleus, oculomotor and vestibular nuclei; whereas immunoreactive nerve fibers were significant in the brainstem tracts, such as solitary and trigeminal nerve tracts. The distribution of neurons and nerve fibers exhibiting Ten-3-LI were widely distributed in the CNS and a particular immunolabeling pattern similar to a secretory neuropeptide was present in hypothalamic nuclei, especially in paraventricular and supraoptic nuclei. Ten-3-LI distribution in the rat CNS was quite similar to that in primates; however, the latter showed a more pronounced and exuberant immunolabeling. In relation to LPHNs and TENs colocalization in the CNS of primates, the main data showed LPHN-1 and Ten-3-LI colocalization in neurons from paraventricular and supraoptic nuclei as well as in the spinal cord. These data demonstrated that TENs are preserved in the CNS of non-human primates, showing immunolabeling associated with the plasmatic membrane or similar to secretory neuropeptides, suggesting that the TENs system can exert other functions besides cellular interaction among neurons. The colocalization between TENs and LPHNs in the CNS of primates reinforces the possible interaction of these proteins, as suggested in recent studies.

Keywords: central nervous system; monkeys; rats; teneurins.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b> ANÁLISE DO MODELO ESTRUTURAL DAS TENEURINAS (TENS). . . . .	19
<b>FIGURA 2.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CORPOS NEURONAIS COM IMUNORREATIVIDADE RELACIONADA À TEN-2 (TEN-2-LI) ATRAVÉS DOS ANTICORPOS COMERCIAIS R&D SYSTEMS® E SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY® NA REGIÕES HIPOCAMPAIS E CEREBELARES DO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	37
<b>FIGURA 3.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CORPOS NEURONAIS COM IMUNORREATIVIDADE RELACIONADA À TEN-3 (TEN-3-LI) ATRAVÉS DOS ANTICORPOS COMERCIAIS NOVUS BIOLOGICALS® E SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY® NAS REGIÕES HIPOCAMPAIS E CEREBELARES DO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	38
<b>FIGURA 4.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CORPOS NEURONAIS E FIBRAS COM IMUNORREATIVIDADE RELACIONADA À TEN-4 (TEN-4-LI) ATRAVÉS DOS ANTICORPOS COMERCIAIS R&D SYSTEMS® E SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY® NAS REGIÕES HIPOCAMPAIS E CEREBELARES DO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	39
<b>FIGURA 5.</b> ILUSTRAÇÃO DO SÍTIO DE RECONHECIMENTO DOS ANTICORPOS ANTI-TENS. . . . .	40
<b>FIGURA 6.</b> TESTE DE ADSORÇÃO DO ANTICORPO PRIMÁRIO PARA TEN-2 E TEN-3. . . . .	42
<b>FIGURA 7.</b> DISTRIBUIÇÃO DOS PROLONGAMENTOS (DENDRITOS/SEGMENTO INICIAL DE AXÔNIO) E CORPOS NEURONAIS COM IMUNORREATIVIDADE RELACIONADA À TEN-2 (TEN-2-LI). . . . .	43
<b>FIGURA 8.</b> REPRESENTAÇÃO DA DENSIDADE DE FIBRAS COM IMUNORREATIVIDADE RELACIONADA À TEN-4 (TEN-4-LI). . . . .	44
<b>FIGURA 9.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CORPOS NEURONAIS COM IMUNORREATIVIDADE RELACIONADA À TEN-2 (TEN-2-LI) EM REGIÕES TELENCEFÁLICAS. . . . .	45
<b>FIGURA 10.</b> DISTRIBUIÇÃO DE PROLONGAMENTOS E CORPOS NEURONAIS TEN-2-LI EM ÁREAS DIENCEFÁLICAS E DO TRONCO ENCEFÁLICO DO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	46
<b>FIGURA 11.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CORPOS E PROLONGAMENTOS NEURONAIS TEN-2-LI NA MEDULA ESPINAL DO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	48
<b>FIGURA 12.</b> DISTRIBUIÇÃO DE FIBRAS E CORPOS NEURONAIS TEN-4-LI EM REGIÕES TELENCEFÁLICAS DO PRIMATA NÃO-HUMANO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	50
<b>FIGURA 13.</b> DISTRIBUIÇÃO DE FIBRAS NERVOSAS TEN-4-LI EM REGIÕES TELENCEFÁLICAS DO PRIMATA NÃO-HUMANO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	51
<b>FIGURA 14.</b> DISTRIBUIÇÃO DE FIBRAS NERVOSAS E CORPOS NEURONAIS TEN-4-LI EM REGIÕES DIENCEFÁLICAS E MESENCEFÁLICAS DO PRIMATA NÃO-HUMANO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	52
<b>FIGURA 15.</b> DISTRIBUIÇÃO DE FIBRAS E CORPOS NEURONAIS TEN-4-LI NO TRONCO ENCEFÁLICO DO PRIMATA NÃO-HUMANO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	54
<b>FIGURA 16.</b> DISTRIBUIÇÃO DE PROLONGAMENTOS E CORPOS NEURONAIS TEN-4-LI NO CEREBELO DO PRIMATA NÃO-HUMANO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	55
<b>FIGURA 17.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CORPOS NEURONAIS E FIBRAS TEN-4-LI NA MEDULA ESPINAL DO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	56
<b>FIGURA 18.</b> REPRESENTAÇÃO DA DENSIDADE DE FIBRAS NERVOSAS TEN-3-LI. . . . .	58
<b>FIGURA 19.</b> DISTRIBUIÇÃO DE FIBRAS NERVOSAS TEN-3-LI EM REGIÕES TELENCEFÁLICAS DO PRIMATA NÃO-HUMANO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	60
<b>FIGURA 20.</b> DISTRIBUIÇÃO DE FIBRAS E CORPOS NEURONAIS TEN-3-LI NA ZONA LATERAL DO HIPOTÁLAMO DO PRIMATA NÃO-HUMANO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	62
<b>FIGURA 21.</b> DISTRIBUIÇÃO DE FIBRAS NERVOSAS E CORPOS NEURONAIS TEN-3-LI NA ZONA PERIVENTRICULAR DO HIPOTÁLAMO DO PRIMATA NÃO-HUMANO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	62
<b>FIGURA 22.</b> DISTRIBUIÇÃO DE FIBRAS NERVOSAS E CORPOS NEURONAIS TEN-3-LI EM NÚCLEOS HIPOTALÂMICOS DO PRIMATA NÃO-HUMANO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	63
<b>FIGURA 23.</b> DISTRIBUIÇÃO DE FIBRAS TEN-3-LI NO TRONCO ENCEFÁLICO DO PRIMATA NÃO-HUMANO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	64
<b>FIGURA 24.</b> DISTRIBUIÇÃO DE FIBRAS E CORPOS NEURONAIS TEN-3-LI NO TRONCO ENCEFÁLICO DO PRIMATA NÃO-HUMANO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	65
<b>FIGURA 25.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CORPOS NEURONAIS E FIBRAS TEN-3-LI NA MEDULA ESPINAL DO <i>SAPAJUS SPP.</i> . . . . .	67

<b>FIGURA 26.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CÉLULAS ENDÓCRINAS TEN-3 (TEN-3-LI) NA HIPÓFISE DO <i>SAPAJUS SPP</i> .....	68
<b>FIGURA 27.</b> DESENHO ESQUEMÁTICO MOSTRANDO O ENCÉFALO DO <i>SAPAJUS SPP</i> EM CORTE SAGITAL. ....	70
<b>FIGURA 28.</b> DISTRIBUIÇÃO DE FIBRAS NERVOSAS E CORPOS NEURONAIS TEN-3-LI NO TELENCEFALO DE RATOS..	71
<b>FIGURA 29.</b> DISTRIBUIÇÃO DE FIBRAS E CORPOS NEURONAIS TEN-3-LI NO DIENCEFALO DE RATOS.. ....	72
<b>FIGURA 30.</b> DISTRIBUIÇÃO DE FIBRAS E CORPOS NEURONAIS TEN-3-LI NO TRONCO ENCEFÁLICO DE RATOS.....	73
<b>FIGURA 31.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CORPOS NEURONAIS TEN-3-LI NO TRONCO ENCEFÁLICO DE RATOS. . ....	73
<b>FIGURA 32.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CORPOS NEURONAIS TEN-3-LI NO CEREBELO DE RATOS.. ....	74
<b>FIGURA 33.</b> DISTRIBUIÇÃO DE FIBRAS NERVOSAS E CORPOS NEURONAIS TEN-3-LI NA MEDULA ESPINAL DE RATOS. .....	75
<b>FIGURA 34.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CÉLULAS ENDÓCRINAS TEN-3 (TEN-3-LI) NA HIPÓFISE DE RATOS.. ....	75
<b>FIGURA 35.</b> DESENHO ESQUEMÁTICO DO ENCÉFALO DE <i>RATTUS NORVEGICUS</i> (A) E <i>SAPAJUS SPP</i> (B) EM CORTE SAGITAL MOSTRANDO OS TERRITÓRIOS QUE APRESENTAM CORPOS NEURONAIS IMUNORREATIVOS PARA TEN- 3. ....	76
<b>FIGURA 36.</b> DISTRIBUIÇÃO DA LATROFILINA-1 (LPHN-1) EM TERRITÓRIOS TELENCEFÁLICOS DO <i>SAPAJUS SPP</i> ....	80
<b>FIGURA 37.</b> DISTRIBUIÇÃO DA LATROFILINA-1 (LPHN-1) EM TERRITÓRIOS DIENCEFÁLICOS E DA MEDULA ESPINAL DO <i>SAPAJUS SPP</i> . ....	81
<b>FIGURA 38.</b> DISTRIBUIÇÃO DA LATROFILINA-2 (LPHN-2) EM TERRITÓRIOS TELENCEFÁLICOS E DA MEDULA ESPINAL DO <i>SAPAJUS SPP</i> . A.....	82
<b>FIGURA 39.</b> COLOCALIZAÇÃO DA TEN-3 E LPHN-1 EM NÚCLEOS HIPOTALÂMICOS DO <i>SAPAJUS SPP</i> . ....	83
<b>FIGURA 40.</b> COLOCALIZAÇÃO DA TEN-3 E LPHN-1 NA MEDULA ESPINAL DO <i>SAPAJUS SPP</i> . ....	83
<b>FIGURA 41.</b> ESQUEMA DA LOCALIZAÇÃO E DA INTERAÇÃO ENTRE TENS E LPHNs NA MEMBRANA NEURONAL.. .	98

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1.</b> ANTICORPOS PRIMÁRIOS ANTI-TENEURINAS (TENS) E ANTI-LATROFILINAS (LPHNs) OBTIDOS COMERCIALMENTE E EMPREGADOS NO PRESENTE ESTUDO. . ....	32
<b>TABELA 2.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CORPOS E PROLONGAMENTO NEURONAIS COM IMUNORREATIVIDADE RELACIONADA À TEN-2 (TEN-2-LI) NO SNC DO <i>SAPAJUS SPP</i> .. ....	49
<b>TABELA 3.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CORPOS NEURONAIS E FIBRAS NERVOSAS COM IMUNORREATIVIDADE RELACIONADA À TEN-4 (TEN-4-LI) NO SNC DO <i>SAPAJUS SPP</i> .. ....	57
<b>TABELA 4.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CORPOS NEURONAIS E FIBRAS NERVOSAS COM IMUNORREATIVIDADE RELACIONADA À TEN-3 (TEN-3-LI) NO SNC DO <i>SAPAJUS SPP</i> .. ....	69
<b>TABELA 5.</b> DISTRIBUIÇÃO DE CORPOS E FIBRAS NERVOSAS IMUNORREATIVAS À TEN-3 NO SNC DE <i>RATTUS NORVEGICUS</i> TRATADOS COM COLCHICINA.. ....	77

## LISTA DE ABREVIATURAS

$\mu\text{m}$ - micrômetro	DMD - núcleo hipotalâmico dorso medial parte dorsal
10N - núcleo motor dorsal do nervo vago	DMV - núcleo hipotalâmico dorsomedial parte ventral
11N - núcleo acessório	DPGi - núcleo paragigantocelular dorsal
3N - núcleo oculomotor	ECu - núcleo cuneiforme externo
3V - terceiro ventrículo	ECu - núcleo cuneiforme
4(F1) - área 4 do córtex (motor primário)	EGF - fator de crescimento epidermal
7N - núcleo facial	EGP - globo pálido externo
9n - núcleo do nervo glossofaríngeo	EW - núcleo de Edinger-Westphal
A1 - área noradrenérgica A1	f - fórnice
aa - aminoácidos	FAK - quinase de adesão focal
AD - núcleo talâmico anterodorsal	FITC - isotiocianato de fluoresceína
AMPO - núcleo pré-óptico anteromedial	GDP - guanosina difosfato
APir - área de transição amigdalopiriforme	Gi - núcleo reticular gigantocelular
APT - núcleo pré-tectal anterior	Gr - núcleo grácil
Arc - núcleo arqueado	GrCb - camada granular do cerebelo
ArcL - núcleo arqueado lateral	GrDG - camada granular do giro denteado
ArcM - núcleo arqueado medial	H2 - fascículo lenticular campo 2
AHiMC - área amigdalohipocampal	H <sub>2</sub> O – água
B - núcleo basal (Meynert)	HBD - domínio ligante de hormônio (“hormone-binding domain”)
BLVM - núcleo basolateral da amígdala parte ventromedial	HCl - ácido clorídrico
BMPC - núcleo basomedial da amígdala parte parvicelular	HDB - núcleo horizontal da banda diagonal
Ca <sup>+2</sup> - cálcio	ICj - ilhas de Calleja
CA1 - camada CA 1 (corno de Ammon 1) da formação hipocampal	icp - pedúnculo cerebelar inferior
CA2 - camada CA 2 (corno de Ammon 2) da formação hipocampal	Ig - imunoglobulina
CA3 - camada CA 3 (corno de Ammon 3) da formação hipocampal	IGP - globo pálido interno
CA4 - camada CA 4 (corno de Ammon 4) da formação hipocampal	IntA - interpósito parte anterior
Cd - núcleo caudado	IOA - núcleo olivar inferior subnúcleo A
CeI - núcleo motor dorsal do nervo vago	IP - núcleo interpeduncular
cp - pedúnculo cerebral	IPul - núcleo pulvinar inferior
CRF - fator liberador da corticotropina	Lat - núcleo cerebelar lateral
CRN - neurônios da raiz coclear	LEC - domínios de lectina
Cu - núcleo cuneiforme	LH - hipotálamo lateral
DC - núcleo coclear dorsal	LPAG - substância cinzenta periaquedutal lateral
DLG - núcleo geniculado lateral dorsal	LPBV - núcleo parabraquial lateral parte ventral

LPHN-1 - latrofilina 1  
 LPHN-2 - latrofilina 2  
 LPHN-3 - latrofilina 3  
 LPHNs - latrofilinas  
 LRt - núcleo reticular lateral  
 LRtS5 - núcleo reticular lateral parte subtrigeminal  
 LSD - núcleo septal lateral dorsal  
 LSI - núcleo septal lateral intermédio  
 LSV - núcleo septal lateral parte ventral  
 LTu - núcleo tuberal lateral  
 LV- ventrículo lateral  
 MCLH - núcleo magnocelular do hipotálamo lateral  
 MD - núcleo talâmico mediodorsal  
 MDC - núcleo talâmico mediodorsal parte central  
 Me5 - mesencefálico trigeminal  
 Med - núcleo cerebelar medial  
 MG - núcleo geniculado medial  
 mlf - fascículo longitudinal medial  
 Mo5 - núcleo motor do trigêmeo  
 MoCb - camada molecular do cerebelo  
 MVe - núcleo vestibular medial  
 NaCl - cloreto de sódio  
 OLF- domínios de olfactomedina  
 opt - trato óptico  
 ox - quiasma óptico  
 PaM - núcleo paraventricular do hipotálamo magnocelular  
 PaMD - núcleo paraventricular do hipotálamo parte magnocelular divisão dorsal  
 PaMP – núcleo paraventricular do hipotálamo parte parvicelular divisão medial  
 PaP - núcleo paraventricular do hipotálamo parvicelular  
 PaPD - núcleo paraventricular do hipotálamo parte parvicelular divisão dorsal  
 PBP - núcleo parabraquial pigmentado  
 PBS - tampão fosfato de sódio  
 PF - núcleo parafasciular do tálamo  
 Pk - camada de Purkinje do cerebelo  
 PoDG- camada polimófica do giro denteado  
 Pu - putame  
 PV - núcleo paraventricular do tálamo  
 PVP - núcleo paraventricular do tálamo parte posterior  
 Re - núcleo reuniens  
 RGCs - células ganglionares da retina  
 RMC - núcleo rubro  
 RRF - campo retrorubral  
 Rt – núcleo reticular do tálamo  
 SC - colículo superior  
 SCh - núcleo supraquiasmático  
 scp - pedúnculo cerebelar superior  
 SIB - substância innominata  
 SN - substância negra  
 SNC- sistema nervoso central  
 SNL - substância negra parte lateral  
 SNR - substância negra reticular  
 SO - núcleo supra-óptico  
 Sol - núcleo solitário  
 sol -trato solitário  
 Sold - núcleo solitário subnúcleo dorsal  
 sp5 - trato espinal do nervo trigêmeo  
 SpVe - núcleo vestibular espinal  
 STh - núcleo subtalâmico  
 STLV - núcleo da estria terminal divisão lateral parte ventral  
 STMA - núcleo da estria terminal divisão medial parte anterior  
 STMP - núcleo da estria terminal divisão medial parte posterior  
 TCAPs - peptídeos associados ao terminal carboxila das teneurinas  
 Ten-1 - teneurina-1  
 Ten-2 - teneurina-2  
 Ten-2-LI – teneurina-2 “like immunoreactivity” (imunoreatividade relacionada à teneurina-2)

Ten-3 - teneurina-3

Ten-3-LI – teneurina-3 “like immunoreactivity” (imunorreatividade relacionada à teneurina-3)

Ten-4 - teneurina-4

Ten-4-LI – teneurina-4 “like immunoreactivity” (imunorreatividade relacionada à teneurina-4)

TENs - teneurinas

VCA - núcleo coclear ventral anterior

VCo - núcleo amigdalóide cortical ventral

VP - pálido ventral

VTA - área tegmental ventral

YD - tirosina e ácido aspártico

ZI - zona incerta



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>1.1 Descoberta das teneurinas.....</b>	<b>18</b>
<b>1.2 Estrutura e função das teneurinas .....</b>	<b>19</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>24</b>
<b>Objetivo 1: .....</b>	<b>24</b>
<b>Objetivo 2: .....</b>	<b>24</b>
<b>Objetivo 3: .....</b>	<b>24</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Animais .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2 Processamento histológico do sistema nervoso central (SNC).....</b>	<b>26</b>
<b>3.3 Imuno-histoquímica pelo método de imunoperoxidase e imunofluorescência indireta.....</b>	<b>29</b>
<b>3.4 Coloração pela técnica de Nissl.....</b>	<b>33</b>
<b>3.5 Análise dos resultados, aquisição e edição de imagens.....</b>	<b>33</b>
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>35</b>
<b>4.1 Imuno-histoquímica: procedimentos controles.....</b>	<b>35</b>
<b>4.2 Resultados do objetivo 1: .....</b>	<b>43</b>
<b>Distribuição da teneurina-2 e teneurina-4 no SNC de primatas não-humano (<i>Sapajus spp</i>).....</b>	<b>43</b>
<b>4.3 Resultados do objetivo 2.....</b>	<b>58</b>
<b>Distribuição da teneurina-3 no SNC de primatas não-humano (<i>Sapajus spp</i>) e ratos (<i>Rattus norvegicus</i>) .....</b>	<b>58</b>
<b>4.4 Resultados do objetivo 3.....</b>	<b>78</b>
<b>Correlação da distribuição das teneurinas e latrofilinas em áreas do SNC de primatas não-humano (<i>Sapajus spp</i>).....</b>	<b>78</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>84</b>
<b>5.1 Considerações metodológicas.....</b>	<b>84</b>

5.2 Distribuição das teneurina-2 e teneurina-4 no SNC de primatas não-humano ( <i>Sapajus spp</i> ) .....	88
5.3 Distribuição da teneurina-3 no SNC de primatas não-humano ( <i>Sapajus spp</i> ) e ratos ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....	93
5.4 Correlação da distribuição das teneurinas e latrofilinas em áreas do SNC de primatas não-humano ( <i>Sapajus spp</i> ) .....	96
6 CONCLUSÕES.....	100
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	101
ANEXOS .....	107

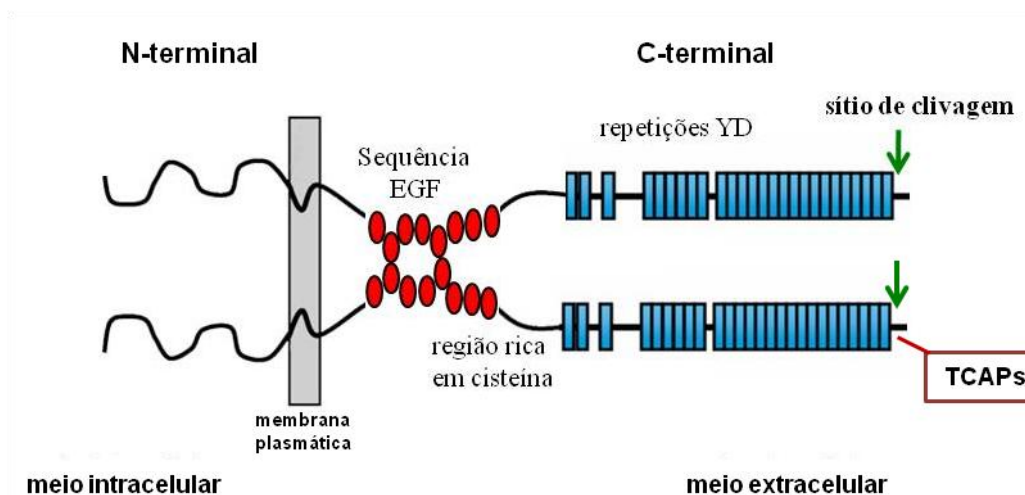
# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Descoberta das teneurinas

As teneurinas (TENs) são proteínas transmembrana principalmente distribuídas no sistema nervoso central (SNC). A descoberta destas proteínas ocorreu através de estudos que visavam encontrar proteínas homólogas as tenascinas em invertebrados, uma vez que as tenascinas são proteínas da matriz extracelular exclusiva de vertebrados (BAUMGARTNER e CHIQUET-EHRISMANN, 1993; BAUMGARTNER et al., 1994; CHIQUET-EHRISMANN, 2004). Estes estudos mostraram a existência de uma nova família de proteínas transmembrana denominada de teneurinas (TENs), com alguns poucos domínios homólogos aos das tenascinas, além de alta conservação e expressão entre as espécies, principalmente no SNC. Nos invertebrados as TENs são compostas por um ou dois membros (denominados de ten-1 em nematelmintos e ten-a e ten-m nos artrópodes) e por quatro membros nos vertebrados (denominados de teneurina-1 a -4) (MINET et al., 1999; OOHASHI et al., 1999; MINET e CHIQUET-EHRISMANN, 2000; ZHOU et al., 2003; DRABIKOWSKI et al., 2005; TUCKER e CHIQUET-EHRISMANN, 2006; TUCKER et al., 2007). Várias denominações e abreviaturas tem sido empregada referente às TENs, tanto em vertebrados como em invertebrados, uma vez que estas foram descobertas por laboratórios independentes (CHAND, 2013). Recentemente, foram propostas as abreviaturas Ten-1, Ten-2, Ten-3 e Ten-4 para as proteínas de humanos e camundongos, as quais são oriundas dos respectivos genes das teneurinas 1 a 4 (ISHII et al., 2015; MOSCA, 2015). Portanto, neste presente trabalho foi padronizado o uso das abreviaturas da TENs propostas por ISHII et al. (2015) e MOSCA (2015). Entretanto, ressaltamos que é verificada na literatura abreviaturas sinônimas para descrever esta família como ten-m1 a ten-m4, Odz1 a Odz4 e neurestina (MINET et al., 1999; MINET e CHIQUET-EHRISMANN, 2000; TUCKER et al., 2007).

Um aspecto interessante que também ampliou o interesse pelo estudo das TENs foi a descoberta que na região carboxi-terminal das TENs, presente nos vertebrados, há sequências de aminoácidos com identidade com a família de peptídeos do fator liberador da corticotropina (CRF) sendo esses denominados de TCAPs (**T**eneurin **C**-terminal-**A**ssociated **P**eptides) (QIAN et al., 2004; LOVEJOY et al., 2009; CHEN et al., 2013). Além disso, foi constatado que esta sequência carboxi-terminal das TENs podem ser liberadas na forma de peptídeos bioativos devido a existência de potenciais domínios de clivagem (Figura 1) ou

pode ser transcrita separadamente a partir do último éxon do gene de cada TENS (LOVEJOY et al., 2006).



**Figura 1.** Análise do modelo estrutural das teneurinas (TENS). O modelo esquemático apresentado é referente à Ten-1 e ilustra a constituição e a organização dimérica homotípica, semelhante para as demais teneurinas (TENS). A seta mostra o sítio de clivagem localizado na região carboxi-terminal que poderia resultar na liberação dos TCAPs. Esse modelo também é similar aos outros membros das TENS. Ilustração extraída e adaptada de Lovejoy et al., 2006.

## 1.2 Estrutura e função das teneurinas

Estruturalmente todos os membros da família das teneurinas (TENS) compartilham de características comuns, exibindo peso molecular de aproximadamente 300 kDa e constituição entre 2500 a 2800 aminoácidos. A análise da identidade mostra que entre os vertebrados as TENS apresentam de 60% a 98% de sequências de aminoácidos idênticos revelando a consistente conservação filogenética destas proteínas. As TENS apresentam seu terminal carboxila e amino-terminal com orientação extracelular e intracelular, respectivamente (Figura 1); portanto, sendo classificada como uma proteína transmembrana do tipo II (OOHASHI et al., 1999; TUCKER e CHIQUET-EHRISMANN, 2006). A região intracelular é composta por aproximadamente 300-375 aminoácidos enquanto que a região transmembrana é composta por 300-400 aminoácidos hidrofóbicos. A região extracelular é constituída por aproximadamente 2300 aminoácidos apresentando domínios semelhantes ao fator de crescimento epidermal (“epidermal growth factor-like”- EGF) análogo aos das

tenascinas, seguido por uma região rica em cisteínas e sequências repetidas de aminoácidos tirosina e ácido aspártico (região YD) (Figura 1) (TUCKER e CHIQUET-EHRISMANN, 2006). Esta região apresenta significativa identidade tanto em tamanho quanto em estrutura quando comparada às TENS de vertebrados e invertebrados (OOHASHI et al., 1999; TUCKER e CHIQUET-EHRISMANN, 2006; KENZELMANN et al., 2008). Além disso, é verificado nesta região carboxi-terminal a possibilidade das TENS formarem dímeros logo após serem transportadas para a membrana plasmática através de interações entre o segundo e o quinto domínio semelhante ao EGF (Figura 1) (LOVEJOY et al., 2006). Ensaio *in vitro* confirmaram que as TENS de vertebrados são capazes de formarem dímeros homotípicos e heterotípicos (FENG et al., 2002; RUBIN et al., 2002) além de serem capazes de associarem com TENS presente nas membranas celulares opostas através da interação celular homofílica e heterofílica (OOHASHI et al., 1999; RUBIN et al., 2002; MOSCA, 2015). Esta capacidade de formar diferentes tipos de dímeros e interações celulares sugere a complexidade funcional na qual as TENS possam estar envolvidas devido a formação de várias moléculas a partir de um conjunto limitado de genes (FENG et al., 2002). Além disso, estudos verificaram que os genes das TENS podem codificar “splice variants” (OOHASHI et al., 1999; SILVA et al., 2011; WOELFLE et al., 2015) devido a tradução de parte do gene que codifica as proteínas TENS assim como a possibilidade de clivagem em sítios destas proteínas gerando peptídeos relacionados as TENS como os TCAPs (QIAN et al., 2004; LOVEJOY, 2009).

Estudos pioneiros verificaram que as TENS possuem papel fundamental no desenvolvimento de embriões de *Drosophila melanogaster*, *Mus musculus* e *Caenorhabditis elegans* sendo notado nestes estudos que animais mutantes para TENS apresentam defeitos no desenvolvimento e diferenciação embrionária, principalmente no SNC, que podem resultar na letalidade embrionária (BAUMGARTNER et al., 1994; LEVINE et al., 1994; DRABIKOWSKI et al., 2005; LOSSIE et al., 2005). Estes dados demonstram que essa família de proteínas possui alguma função indispensável na embriogênese, aparentando não possuir mecanismos compensatórios para minimizar sua ausência (BAUMGARTNER et al., 1994; LEVINE et al., 1994; DRABIKOWSKI et al., 2005; LOSSIE et al., 2005).

Além dos trabalhos descreverem a presença das TENS nos tecidos neuronais e não neuronais em condições de normalidade, é verificado a expressão alterada das Ten-2 e Ten-4 em tecidos e em cultura de células tumorais humanas, sendo sugerida sua participação na proliferação das células tumorais e seu potencial uso como biomarcador tumoral (ZIEGLER

et al., 2012). Isto foi verificado comparando-se a expressão das TENs com tecidos e cultura de células normais, sendo constatado que a expressão da Ten-2 está aumentada em tumores de origem linfática e ovariana, e a Ten-4 em tumores encefálicos oriundos de células da glia (ZIEGLER et al., 2012). Alguns estudos também apontam a participação dos membros da TENs em quadros de microftalmia, retardos mentais, anosmia, doenças neurodegenerativa como doença de Alzheimer, além de quadros de distúrbios psiquiátricos associado com prejuízos sinápticos como autismo, distúrbio bipolar e esquizofrenia (DUBOVSKY et al., 1994; VIK e YATHAM, 1998; BUERVENICH et al., 2001; TUCKER e CHIQUET-EHRISMANN, 2006; ALDAHMESH et al., 2012; BASTÍAS-CANDIA et al., 2015; MOSCA, 2015; SCHOLER et al., 2015) sugerindo futuras perspectivas clínicas (MOSCA, 2015; ALKELAI et al., 2016).

Outro dado que tem subsidiado a relação da TENS com alterações neurológicas e visuais reside na localização do gene da Ten-1 na região Xq25, cujas mutações resultam em pacientes com retardo mental associados a severos danos visuais, consistente com o que tem sido descrito sobre a participação das TENs no desenvolvimento do SNC de animais de laboratório (GUSTAVSON et al., 1993; MALMGREN et al., 1993; BUERVENICH et al., 2001; LEAMEY e SAWATARI, 2014; MOSCA, 2015). Além disso, outras anormalidades mentais associadas a malformações faciais e dos membros têm sido mostradas em translocações e trissomias envolvendo o locus 5q34, que aloja o gene da Ten-2 (DUBOVSKY et al., 1994; VIK e YATHAM, 1998). Também tem sido sugerido que mutações no gene da Ten-4 aumentam a susceptibilidade a desordens bipolares (SKLAR et al., 2011; HEINRICH et al., 2013), possivelmente devido a mudanças no processamento do estado de recompensa exercido pela amígdala (HEINRICH et al., 2013), ou devido a malformações da rede neuronal resultando em prejuízos na sinalização sináptica ou no desenvolvimento glial (SUZUKI et al., 2012; SUZUKI et al., 2014). Desta forma, muitos estudos buscam associar as TENs com distúrbios neurológicos verificados em humanos devido sua predominante expressão no SNC. Entretanto, até o momento a participação dos membros das TENs em distúrbios relacionados com a via visual somente foi confirmado em quadros de microftalmia (ALDAHMESH et al., 2012). A microftalmia é uma condição clínica presente em pacientes síndrômicos ou não que acarreta na malformação do globo ocular, na qual os mesmos apresentam tamanho reduzido estando associado a quadros de cegueira (ALDAHMESH et al., 2012). Mutações no gene que codifica a Ten-3 têm sido relacionadas a quadros de microftalmia em humanos

(ALDAHMESH et al., 2012) sendo também verificada a participação da Ten-1 na regulação de fatores de transcrição associado à microftalmia (SCHOLER et al., 2015). Estes dados confirmam a importância de membros pertencentes à família das TENs em vias visuais outrora mencionada em modelos experimentais.

A possível participação das TENs na organização sináptica foi evidenciada em *Drosophila melanogaster* na qual foi verificado o envolvimento das TENs na interação pré e pós-sináptica de neurônios olfatórios assim como entre motoneurônios e células musculares através de interação celular homofílica (HONG et al., 2012; MOSCA et al., 2012). Entretanto, a participação na organização sináptica através da interação heterofílica também foi sugerida principalmente após a descoberta dos ligantes endógenos das TENs denominados de latrofilinas (LPHNs) (SILVA et al., 2011). As LPHNs pertencem a uma família de receptores acoplados à proteína-G e composta por três membros (LPHN-1 a 3), sendo proposto que sua interação com as TENs ocorra pela extremidade carboxi-terminal de ambas famílias (SILVA et al., 2011; BOUCARD et al., 2014; O'SULLIVAN et al., 2014; WOELFLE et al., 2015). Isto foi evidenciado devido a específica e forte interação verificada em cultura de células hipocâmpais entre parte de um transcrito da Ten-2 (“splice variant”) denominada de Lasso, com a latrofilina 1 (LPHN-1) (SILVA et al., 2011).

Os mecanismos moleculares das funções na qual as TENs estão envolvidas ainda são incertos, porém é sugerido que participação da Ten-4 na diferenciação neuronal, através da regulação da protrusão celular e da formação de neuritos, ocorra por meio da via de sinalização da quinase de adesão focal, conhecida como FAK (“focal adhesion kinase”) (SUZUKI et al., 2014). Além disso, foi verificada a presença de domínios de clivagem intracelular na Ten-1 e Ten-2, resultando em proteínas intermediárias que são translocados para o núcleo, onde podem atuar como fator de transcrição gênica (BAGUTTI et al., 2003; NUNES et al., 2005; SCHOLER et al., 2015). Estudos recentes verificaram os possíveis mecanismos moleculares dessa regulação gênica na qual constataram que a porção amino-terminal da Ten-1 não contém sequência de ligação direta ao DNA necessitando interagir com outras proteínas codificantes como a proteína 1 da tríade de histidina de ligação do nucleotídeo (HINT1) para assim regular a expressão de fatores de transcrição como a glicoproteína não metastática b (GPNMB) que é um fator de transcrição associado a quadros de microftalmia (SCHOLER et al., 2015). Também foi verificado que o domínio intracelular da Ten-2 é capaz de associar a proteínas ligantes citoplasmática de ação nuclear, como o fator

de transcrição gênica “dedo de zinco” (“zinc-finger transcription factor”) (BAGUTTI et al., 2003).

Desta forma, até o momento as funções descritas para as TENSs estão relacionadas a orientação axonal (YOUNG e LEAMEY, 2009), crescimento dos neuritos (RUBIN et al., 1999; LEAMEY et al., 2008), participação na regulação da transcrição proteica (BAGUTTI et al., 2003; NUNES et al., 2005; KENZELMANN et al., 2008; SCHOLER et al., 2015), proliferação e adesão celular (RUBIN et al., 2002; KINEL-TAHAN et al., 2007; LEAMEY et al., 2008) e organização sináptica (MOSCA, 2015), porém, com mecanismos de ação ainda incertos tanto em animais em desenvolvimento quanto em adultos. Portanto, é sugerido que as TENSs representem um novo e altamente conservado sistema de regulação que atua principalmente no SNC de vertebrados (BASTÍAS-CANDIA et al., 2015).

A distribuição neuroanatômica dos quatro membros das TENSs é descrita na literatura porém sendo os resultados incompletos, pouco detalhado e principalmente realizados durante a fase de desenvolvimento embrionário de vertebrados como camundongos, ratos, peixes e aves (RUBIN et al., 1999; MIEDA et al., 1999; OTAKI e FIRESTEIN, 1999; ZHOU et al., 2003). Sendo assim, ainda é necessário um detalhado mapeamento neuroanatômico da distribuição das TENSs no SNC de vertebrados durante a fase adulta. Além disso, os dados de distribuição das TENSs no SNC de primatas não-humano seriam de grande valor pois poderiam subsidiar futuros estudos e modelos funcionais envolvidos com alterações neurológicas em humanos.



## 6 CONCLUSÕES

Através do presente estudo podemos concluir que:

1) A distribuição das TENs foi verificada em vários territórios do SNC do *Sapajus spp* como córtex motor primário, cerebelo e hipocampo envolvidos com o controle motor e memória;

2) O mapeamento neuroanatômica da Ten-3 no SNC do primata *Sapajus spp* foi evidente em áreas envolvidas com o controle neuroendócrino como verificado em áreas hipotalâmicas, sendo estes resultados correspondentes ao encontrado em ratos;

3) A imunorreatividade para a Ten-2 e Ten-4 estiveram, principalmente, em regiões do tronco encefálico, sugerindo participação das mesmas no controle das funções motoras e sensoriais;

4) Os ligantes endógenos das TENs, denominados de latrofilinas (LPHNs), demonstraram correspondência de distribuição com as TENs principalmente entre LPHN-1 e Ten-3.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL CHAWAF, A.;ST AMANT, K.;BELSHAM, D.;LOVEJOY, D. A. Regulation of neurite growth in immortalized mouse hypothalamic neurons and rat hippocampal primary cultures by teneurin c-terminal-associated peptide-1. **Neuroscience**, v. 144, p. 1241-54, 2007.
- ALDAHMESH, M. A.;MOHAMMED, J. Y.;AL-HAZZAA, S.;ALKURAYA, F. S. Homozygous null mutation in *od3* causes microphthalmia in humans. **Genet Med**, v. 14, p. 900-4, 2012.
- ALFARO, J. W.; SILVA, J. D., JR.; RYLANDS, A. B. How different are robust and gracile capuchin monkeys? An argument for the use of *sapajus* and *cebus*. **Am J Primatol**, v. 74, p. 273-86, 2012.
- ALKELAI, A.;OLENDER, T.;HAFFNER-KRAUSZ, R.;TSOORY, M. M.;BOYKO, V.;TATARSKYY, P.;GROSS-ISSEROFF, R.;MILGROM, R.;SHUSHAN, S.;BLAU, I.;COHN, E.;BEERI, R.;EPHRAT, L. L.;PRAS, E.;LANCET, D. A role for *tenm1* mutations in congenital general anosmia. **Clin Genet**, v. p. 2016.
- ANTINUCCI, P.;NIKOLAOU, N.;MEYER, M. P.;HINDGES, R. Teneurin-3 specifies morphological and functional connectivity of retinal ganglion cells in the vertebrate visual system. **Cell Rep**, v. 5, p. 582-92, 2013.
- ARCOS-BURGOS, M.;JAIN, M.;ACOSTA, M. T.;SHIVELY, S.;STANESCU, H.;WALLIS, D.;DOMENE, S.;VELEZ, J. I.;KARKERA, J. D.;BALOG, J.;BERG, K.;KLETA, R.;GAHL, W. A.;ROESSLER, E.;LONG, R.;LIE, J.;PINEDA, D.;LONDONO, A. C.;PALACIO, J. D.;ARBELAEZ, A.;LOPERA, F.;ELIA, J.;HAKONARSON, H.;JOHANSSON, S.;KNAPPSKOG, P. M.;HAAVIK, J.;RIBASES, M.;CORMAND, B.;BAYES, M.;CASAS, M.;RAMOS-QUIROGA, J. A.;HERVAS, A.;MAHER, B. S.;FARAONE, S. V.;SEITZ, C.;FREITAG, C. M.;PALMASON, H.;MEYER, J.;ROMANOS, M.;WALITZA, S.;HEMMINGER, U.;WARNKE, A.;ROMANOS, J.;RENNER, T.;JACOB, C.;LESCH, K. P.;SWANSON, J.;VORTMEYER, A.;BAILEY-WILSON, J. E.;CASTELLANOS, F. X.;MUENKE, M. A common variant of the latrophilin 3 gene, *lphn3*, confers susceptibility to *adhd* and predicts effectiveness of stimulant medication. **Mol Psychiatry**, v. 15, p. 1053-66, 2010.
- BAGUTTI, C.;FORRO, G.;FERRALLI, J.;RUBIN, B.;CHIQUET-EHRISMANN, R. The intracellular domain of teneurin-2 has a nuclear function and represses *zic-1*-mediated transcription. **J Cell Sci**, v. 116, p. 2957-66, 2003.
- BAKER, M. Reproducibility crisis: Blame it on the antibodies. **Nature**, v. 521, p. 274-6, 2015.
- BASTÍAS-CANDIA, S.;BRAIDY N.;ZOLEZZI J. M.;C., I. N. Teneurins and alzheimer's disease: A suggestive role for a unique family of proteins. **Medical Hypotheses**, v. p. 2015.
- BAUMGARTNER, S.; CHIQUET-EHRISMANN, R. *Ten a*, a drosophila gene related to *tenascin*, shows selective transcript localization. **Mechanisms of development**, v. 40, p. 165-176, 1993.
- BAUMGARTNER, S.;MARTIN D.;HAGIOS C.;R, C.-E. *Ten m*, a drosophila gene related to *tenascin*, is a new pair-rule gene. **The EMBO Journal**, v. 13, p. 3728-3740, 1994.
- BECKMANN, J.;SCHUBERT, R.;CHIQUET-EHRISMANN, R.;MULLER, D. J. Deciphering teneurin domains that facilitate cellular recognition, cell-cell adhesion, and neurite outgrowth using atomic force microscopy-based single-cell force spectroscopy. **Nano Lett**, v. 13, p. 2937-46, 2013.
- BEN-ZUR, T.;FEIGE, E.;MOTRO, B.;WIDES, R. The mammalian *od3* gene family: Homologs of a drosophila pair-rule gene with expression implying distinct yet overlapping developmental roles. **Dev Biol**, v. 217, p. 107-20, 2000.
- BITTENCOURT, J.; ELIAS, C. **Métodos em neurociência**. São Paulo: Roca. 2007
- BORDEAUX, J.;WELSH, A.;AGARWAL, S.;KILLIAM, E.;BAQUERO, M.;HANNA, J.;ANAGNOSTOU, V.;RIMM, D. Antibody validation. **Biotechniques**, v. 48, p. 197-209, 2010.

- BOUCARD, A. A.; MAXEINER, S.; SUDHOF, T. C. Latrophilins function as heterophilic cell-adhesion molecules by binding to teneurins: Regulation by alternative splicing. **J Biol Chem**, v. 289, p. 387-402, 2014.
- BUERVENICH, S.; XIANG, F.; SYDOW, O.; JONSSON, E. G.; SEDVALL, G. C.; ANVRET, M.; OLSON, L. Identification of four novel polymorphisms in the calcitonin/alpha-cgrp (calca) gene and an investigation of their possible associations with parkinson disease, schizophrenia, and manic depression. **Hum Mutat**, v. 17, p. 435-6, 2001.
- BURRY, R. W. Controls for immunocytochemistry: An update. **J Histochem Cytochem**, v. 59, p. 6-12, 2011.
- CARR, O. P.; GLENDINING, K. A.; LEAMEY, C. A.; MAROTTE, L. R. Retinal overexpression of ten-m3 alters ipsilateral retinogeniculate projections in the wallaby (*macropus eugenii*). **Neurosci Lett**, v. 566, p. 167-71, 2014.
- CHAND, D. S. **The molecular characterization and role of teneurin c-terminal associated peptide (tcap)-1 in the regulation of neuronal cytoskeletal dynamics and male reproduction**. Cell and Systems Biology, University of Toronto, 2013.
- CHEN, Y.; XU, M.; DE ALMEIDA, R.; LOVEJOY, D. A. Teneurin c-terminal associated peptides (tcap): Modulators of corticotropin-releasing factor (crf) physiology and behavior. **Front Neurosci**, v. 7, p. 166, 2013.
- CHIQUET-EHRISMANN, R. Tenascins. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 36, p. 986-90, 2004.
- DAVLETOV, B. A.; SHAMOTIENKO, O. G.; LELIANOVA, V. G.; GRISHIN, E. V.; USHKARYOV, Y. A. Isolation and biochemical characterization of a ca<sup>2+</sup>-independent alpha-latrotoxin-binding protein. **J Biol Chem**, v. 271, p. 23239-45, 1996.
- DRABIKOWSKI, K.; TRZEBIATOWSKA, A.; CHIQUET-EHRISMANN, R. Ten-1, an essential gene for germ cell development, epidermal morphogenesis, gonad migration, and neuronal pathfinding in *caenorhabditis elegans*. **Developmental Biology**, v. 282, p. 27-38, 2005.
- DUBOVSKY, S. L.; THOMAS, M.; HIJAZI, A.; MURPHY, J. Intracellular calcium signalling in peripheral cells of patients with bipolar affective disorder. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 243, p. 229-34, 1994.
- FENG, K.; ZHOU, X. H.; OOHASHI, T.; MORGELIN, M.; LUSTIG, A.; HIRAKAWA, S.; NINOMIYA, Y.; ENGEL, J.; RAUCH, U.; FASSLER, R. All four members of the ten-m/odz family of transmembrane proteins form dimers. **J Biol Chem**, v. 277, p. 26128-35, 2002.
- FRITSCHY, J. M. Is my antibody-staining specific? How to deal with pitfalls of immunohistochemistry. **Eur J Neurosci**, v. 28, p. 2365-70, 2008.
- GUSTAVSON, K. H.; ANNEREN, G.; MALMGREN, H.; DAHL, N.; LJUNGGREN, C. G.; BACKMAN, H. New x-linked syndrome with severe mental retardation, severely impaired vision, severe hearing defect, epileptic seizures, spasticity, restricted joint mobility, and early death. **Am J Med Genet**, v. 45, p. 654-8, 1993.
- HEINRICH, A.; LOURDUSAMY, A.; TZSCHOPPE, J.; VOLLSTADT-KLEIN, S.; BUHLER, M.; STEINER, S.; BACH, C.; POUSTKA, L.; BANASCHEWSKI, T.; BARKER, G.; BUCHEL, C.; CONROD, P.; GARAVAN, H.; GALLINAT, J.; HEINZ, A.; ITERMANN, B.; LOTH, E.; MANN, K.; MARTINOT, J. L.; PAUS, T.; PAUSOVA, Z.; SMOLKA, M.; STROHLE, A.; STRUVE, M.; WITT, S.; FLOR, H.; SCHUMANN, G.; RIETSCHEL, M.; NEES, F.; CONSORTIUM, I. The risk variant in odz4 for bipolar disorder impacts on amygdala activation during reward processing. **Bipolar Disord**, v. 15, p. 440-5, 2013.
- HILL, W. C. O. **Primates: Comparative anatomy and taxonomy**. UK: Edinburgh at the University Press, v.5. 1960 (Iv cebidae - part a)
- HOFFMAN, G. E.; LE, W. W.; SITA, L. V. The importance of titrating antibodies for immunocytochemical methods. **Curr Protoc Neurosci**, v. Chapter 2, p. Unit 2 12, 2008.
- HOLMSETH, S.; ZHOU, Y.; FOLLIN-ARBELET, V. V.; LEHRE, K. P.; BERGLES, D. E.; DANBOLT, N. C. Specificity controls for immunocytochemistry: The antigen preadsorption test can lead to inaccurate assessment of antibody specificity. **J Histochem Cytochem**, v. 60, p. 174-87, 2012.

- HONG, W.; MOSCA, T. J.; LUO, L. Teneurins instruct synaptic partner matching in an olfactory map. **Nature**, v. 484, p. 201-7, 2012.
- ISHII, K.;SUZUKI, N.;MABUCHI, Y.;ITO, N.;KIKURA, N.;FUKADA, S. I.;OKANO, H.;TAKEDA, S.;AKAZAWA, C. Muscle satellite cell protein teneurin-4 regulates differentiation during muscle regeneration. **Stem Cells**, v. p. 2015.
- IVELL, R.; TEERDS, K.; HOFFMAN, G. E. Proper application of antibodies for immunohistochemical detection: Antibody crimes and how to prevent them. **Endocrinology**, v. 155, p. 676-87, 2014.
- IZAR, P.;VERDERANE, M. P.;PETERNELLI-DOS-SANTOS, L.;MENDONCA-FURTADO, O.;PRESOTTO, A.;TOKUDA, M.;VISALBERGHI, E.;FRAGASZY, D. Flexible and conservative features of social systems in tufted capuchin monkeys: Comparing the socioecology of *sapajus libidinosus* and *sapajus nigritus*. **Am J Primatol**, v. 74, p. 315-31, 2012.
- KENZELMANN, D.;CHIQUET-EHRISMANN, R.;LEACHMAN, N. T.;TUCKER, R. P. Teneurin-1 is expressed in interconnected regions of the developing brain and is processed in vivo. **BMC Dev Biol**, v. 8, p. 30, 2008.
- KINEL-TAHAN, Y.;WEISS, H.;DGANGY, O.;LEVINE, A.;WIDES, R. Drosophila odz gene is required for multiple cell types in the compound retina. **Dev Dyn**, v. 236, p. 2541-2554, 2007.
- LEAMEY, C. A.;GLENDINING, K. A.;KREIMAN, G.;KANG, N. D.;WANG, K. H.;FÄSSLER, R.;SAWATARI, A.;TONEGAWA, S.;SUR, M. Differential gene expression between sensory neocortical areas: Potential roles for ten\_m3 and bc16 in patterning visual and somatosensory pathways. **Cereb cortex**, v. 18, p. 2008.
- LEAMEY, C. A.;MERLIN, S.;LATTOUF, P.;SAWATARI, A.;ZHOU, X.;DEMEL, N.;GLENDINING, K. A.;OOHASHI, T.;SUR, M.;R, F. Ten\_m3 regulates eye-specific patterning in the mammalian visual pathway and is required for binocular vision. **PLoS Biol**, v. 5, p. 241, 2007.
- LEAMEY, C. A.; SAWATARI, A. The teneurins: New players in the generation of visual topography. **Semin Cell Dev Biol**, v. 35, p. 173-9, 2014.
- LEONG, T. Y.; COOPER, K.; LEONG, A. S. Immunohistology--past, present, and future. **Adv Anat Pathol**, v. 17, p. 404-18, 2010.
- LEVINE, A.;BASHAN-AHREND, A.;BUDAI-HADRIAN, O.;GARTENBERG, D.;MENASHEROW, S.;WIDES, R. Odd oz: A novel drosophila pair rule gene. **Cell**, v. 77, p. 587-98, 1994.
- LI, H.; BISHOP, K. M.; O'LEARY, D. D. Potential target genes of *emx2* include *odz/ten-m* and other gene families with implications for cortical patterning. **Mol Cell Neurosci**, v. 33, p. 136-49, 2006.
- LORINCZ, A.; NUSSER, Z. Specificity of immunoreactions: The importance of testing specificity in each method. **J Neurosci**, v. 28, p. 9083-6, 2008.
- LOSSIE, A. C.;NAKAMURA, H.;THOMAS, S. E.;JUSTICE, M. J. Mutation of *17rn3* shows that *odz4* is required for mouse gastrulation. **Genetics**, v. 169, p. 285-99, 2005.
- LOVEJOY, D. A. Structural evolution of urotensin-i: Reflections of life before corticotropin releasing factor. **Gen Comp Endocrinol**, v. 164, p. 15-9, 2009.
- LOVEJOY, D. A.; AL CHAWAF, A.; CADINOUCHE, M. Z. Teneurin c-terminal associated peptides: An enigmatic family of neuropeptides with structural similarity to the corticotropin-releasing factor and calcitonin families of peptides. **Gen Comp Endocrinol**, v. 148, p. 299-305, 2006.
- LOVEJOY, D. A.; ROTZINGER, S.; BARSYTE-LOVEJOY, D. Evolution of complementary peptide systems: Teneurin c-terminal-associated peptides and corticotropin-releasing factor superfamilies. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1163, p. 215-20, 2009.
- MALMGREN, H.;SUNDEVALL, M.;DAHL, N.;GUSTAVSON, K. H.;ANNEREN, G.;WADELIUS, C.;STEEN-BONDESON, M. L.;PETTERSSON, U. Linkage mapping of a severe x-linked mental retardation syndrome. **Am J Hum Genet**, v. 52, p. 1046-52, 1993.

- MATSUSHITA, H.; LELIANOVA, V. G.; USHKARYOV, Y. A. The latrophilin family: Multiply spliced g protein-coupled receptors with differential tissue distribution. **FEBS Lett**, v. 443, p. 348-52, 1999.
- MCDONALD, A. J.; MOTT, D. D. Functional neuroanatomy of amygdalohippocampal interconnections and their role in learning and memory. **J Neurosci Res**, v. p. 2016.
- MERLIN, S.;HORNG, S.;MAROTTE, L. R.;SUR, M.;SAWATARI, A.;LEAMEY, C. A. Deletion of ten-m3 induces the formation of eye dominance domains in mouse visual cortex. **Cereb Cortex**, v. 23, p. 763-74, 2013.
- MEZA-AGUILAR, D. G.; BOUCARD, A. A. Latrophilins updated. **Biomol Concepts**, v. 5, p. 457-78, 2014.
- MIEDA, M.;KIKUCHI, Y.;HIRATE, Y.;AOKI, M.;OKAMOTO, H. Compartmentalized expression of zebrafish ten-m3 and ten-m4, homologues of the drosophila ten(m)/odd oz gene, in the central nervous system. **Mech Dev**, v. 87, p. 223-7, 1999.
- MINET, A. D.; CHIQUET-EHRISMANN, R. Phylogenetic analysis of teneurin genes and comparison to the rearrangement hot spot elements of e. Coli. **Gene**, v. 257, p. 87-97, 2000.
- MINET, A. D.;RUBIN, B. P.;TUCKER, R. P.;BAUMGARTNER, S.;CHIQUET-EHRISMANN, R. Teneurin-1, a vertebrate homologue of the drosophila pair-rule gene ten-m, is a neuronal protein with a novel type of heparin-binding domain. **J Cell Sci**, v. 112 ( Pt 12), p. 2019-32, 1999.
- MOSCA, T. J. On the teneurin track: A new synaptic organization molecule emerges. **Front Cell Neurosci**, v. 9, p. 204, 2015.
- MOSCA, T. J.;HONG, W.;DANI, V. S.;FAVALORO, V.;LUO, L. Trans-synaptic teneurin signalling in neuromuscular synapse organization and target choice. **Nature**, v. 484, p. 237-41, 2012.
- NAGLE, C. A., DENARI, J H. **The reproductive biology of capuchin monkey ( cebus spp):** International Zoo Yearbook, v.22. 1982
- NUNES, S. M.;FERRALLI, J.;CHOI, K.;BROWN-LUEDI, M.;MINET, A. D.;CHIQUET-EHRISMANN, R. The intracellular domain of teneurin-1 interacts with mbd1 and cap/ponsin resulting in subcellular codistribution and translocation to the nuclear matrix. **Exp Cell Res**, v. 305, p. 122-32, 2005.
- O'SULLIVAN, M. L.;MARTINI, F.;VON DAAKE, S.;COMOLETTI, D.;GHOSH, A. Lphn3, a presynaptic adhesion-gpcr implicated in adhd, regulates the strength of neocortical layer 2/3 synaptic input to layer 5. **Neural Dev**, v. 9, p. 7, 2014.
- OOHASHI, T.;ZHOU, X. H.;FENG, K.;RICHTER, B.;MORGELIN, M.;PEREZ, M. T.;SU, W. D.;CHIQUET-EHRISMANN, R.;RAUCH, U.;FASSLER, R. Mouse ten-m/odz is a new family of dimeric type ii transmembrane proteins expressed in many tissues. **J Cell Biol**, v. 145, p. 563-77, 1999.
- OTAKI, J. M.; FIRESTEIN, S. Neurestin: Putative transmembrane molecule implicated in neuronal development. **Dev Biol**, v. 212, p. 165-81, 1999.
- PAXINOS, G.;HUANG, X.;PETRIDES, M.;TOGA, A. **The rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates.** 2009
- PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates.** 2007
- PRITCHARD, T.; NORNGREN, R. Gustatory system. In: PAXINOS, G.; MAI, J. (Ed.). **The human nervous system:** Elsevier, 2004. Gustatory system, p.1171-1196
- QIAN, X.;BARSYTE-LOVEJOY, D.;WANG, L.;CHEWPOY, B.;GAUTAM, N.;AL CHAWAF, A.;LOVEJOY, D. A. Cloning and characterization of teneurin c-terminus associated peptide (tcap)-3 from the hypothalamus of an adult rainbow trout (oncorhynchus mykiss). **Gen Comp Endocrinol**, v. 137, p. 205-16, 2004.
- RAMOS-VARA, J. A.; MILLER, M. A. When tissue antigens and antibodies get along: Revisiting the technical aspects of immunohistochemistry--the red, brown, and blue technique. **Vet Pathol**, v. 51, p. 42-87, 2014.
- REXED, B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. **J Comp Neurol**, v. 96, p. 414-95, 1952.

- RHODES, K. J.; TRIMMER, J. S. Antibodies as valuable neuroscience research tools versus reagents of mass distraction. **J Neurosci**, v. 26, p. 8017-20, 2006.
- ROOSTAEI, T.; NAZERI, A.; SAHRAIAN, M. A.; MINAGAR, A. The human cerebellum: A review of physiologic neuroanatomy. **Neurol Clin**, v. 32, p. 859-69, 2014.
- ROSENE, D. L.; ROY, N. J.; DAVIS, B. J. A cryoprotection method that facilitates cutting frozen sections of whole monkey brains for histological and histochemical processing without freezing artifact. **J Histochem Cytochem**, v. 34, p. 1301-15, 1986.
- RUBIN, B. P.; TUCKER, R. P.; BROWN-LUEDI, M.; MARTIN, D.; CHIQUET-EHRISMANN, R. Teneurin 2 is expressed by the neurons of the thalamofugal visual system in situ and promotes homophilic cell-cell adhesion in vitro. **Development**, v. 20, p. 2002.
- RUBIN, B. P.; TUCKER, R. P.; MARTIN, D.; CHIQUET-EHRISMANN, R. Teneurins: A novel family of neuronal cell surface proteins in vertebrates, homologous to the drosophila pair-rule gene product ten-m. **Dev Biol**, v. 216, p. 195-209, 1999.
- SAPER, C. Hypothalamus. In: PAXINOS, G.; MAI, J. (Ed.). **The human nervous system**: Elsevier, 2004. Hypothalamus, p.513-550
- SAPER, C. B.; SAWCHENKO, P. E. Magic peptides, magic antibodies: Guidelines for appropriate controls for immunohistochemistry. **J Comp Neurol**, v. 465, p. 161-3, 2003.
- SCHOLER, J.; FERRALLI, J.; THIRY, S.; CHIQUET-EHRISMANN, R. The intracellular domain of teneurin-1 induces the activity of microphthalmia-associated transcription factor (mitf) by binding to transcriptional repressor hint1. **J Biol Chem**, v. 290, p. 8154-65, 2015.
- SILVA, J. P.; LELIANOVA, V. G.; ERMOLYUK, Y. S.; VYSOKOV, N.; HITCHEN, P. G.; BERNINGHAUSEN, O.; RAHMAN, M. A.; ZANGRANDI, A.; FIDALGO, S.; TONEVITSKY, A. G.; DELL, A.; VOLYNSKI, K. E.; USHKARYOV, Y. A. Latrophilin 1 and its endogenous ligand lasso/teneurin-2 form a high-affinity transsynaptic receptor pair with signaling capabilities. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 108, p. 12113-8, 2011.
- SILVA, J. P.; USHKARYOV, Y. A. The latrophilins, "split-personality" receptors. **Adv Exp Med Biol**, v. 706, p. 59-75, 2010.
- SKLAR, P.; RIPKE, S.; LJ, S. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near odz4. **Nat Genet**, v. 43, p. 977-83, 2011.
- ST JOHN JL, R. D., LUEBKE JI Morphology and electrophysiology of dentate granule cells in the rhesus monkey: Comparison with the rat. **The Journal of Comparative neurology**, v. 387, p. 136-147, 1997.
- SUGITA, S.; ICHTCHENKO, K.; KHVOTCHEV, M.; SUDHOF, T. C. Alpha-latrotoxin receptor cirl/latrophilin 1 (cl1) defines an unusual family of ubiquitous g-protein-linked receptors. G-protein coupling not required for triggering exocytosis. **J Biol Chem**, v. 273, p. 32715-24, 1998.
- SUZUKI, N.; FUKUSHI, M.; KOSAKI, K.; DOYLE, A. D.; DE VEGA, S.; YOSHIZAKI, K.; AKAZAWA, C.; ARIKAWA-HIRASAWA, E.; YAMADA, Y. Teneurin-4 is a novel regulator of oligodendrocyte differentiation and myelination of small-diameter axons in the CNS. **J Neurosci**, v. 32, p. 11586-99, 2012.
- SUZUKI, N.; NUMAKAWA, T.; CHOU, J.; DE VEGA, S.; MIZUNIWA, C.; SEKIMOTO, K.; ADACHI, N.; KUNUGI, H.; ARIKAWA-HIRASAWA, E.; YAMADA, Y.; AKAZAWA, C. Teneurin-4 promotes cellular protrusion formation and neurite outgrowth through focal adhesion kinase signaling. **FASEB J**, v. 28, p. 1386-97, 2014.
- TAN, L. A.; CHAND, D.; DE ALMEIDA, R.; XU, M.; DE LANNOY, L.; LOVEJOY, D. A. Modulation of neuroplastic changes and corticotropin-releasing factor-associated behavior by a phylogenetically ancient and conserved peptide family. **Gen Comp Endocrinol**, v. 176, p. 309-13, 2012.
- TRAN, H.; SAWATARI, A.; LEAMEY, C. A. The glycoprotein ten-m3 mediates topography and patterning of thalamostriatal projections from the parafascicular nucleus in mice. **Eur J Neurosci**, v. p. 2014.

- TUCKER, R. P.; CHIQUET-EHRISMANN, R. Teneurins: A conserved family of transmembrane proteins involved in intercellular signaling during development. **Dev Biol**, v. 290, p. 237-45, 2006.
- TUCKER, R. P.;KENZELMANN, D.;TRZEBIATOWSKA, A.;CHIQUET-EHRISMANN, R. Teneurins: Transmembrane proteins with fundamental roles in development. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 39, p. 292-7, 2007.
- VASCONCELOS, L. A.;DONALDSON, C.;SITA, L. V.;CASATTI, C. A.;LOTFI, C. F.;WANG, L.;CADINOUCHE, M. Z.;FRIGO, L.;ELIAS, C. F.;LOVEJOY, D. A.;BITTENCOURT, J. C. Urocortin in the central nervous system of a primate (cebus apella): Sequencing, immunohistochemical, and hybridization histochemical characterization. **J Comp Neurol**, v. 463, p. 157-75, 2003.
- VIK, A.; YATHAM, L. N. Calcitonin and bipolar disorder: A hypothesis revisited. **J Psychiatry Neurosci**, v. 23, p. 109-17, 1998.
- WAITE, P. M. E.; ASHWELL, K. W. S. Trigeminal sensory system. In: PAXINOS, G.; MAI, J. (Ed.). **The human nervous system**, 2004. Trigeminal sensory system, p.1093-1124
- WARD, J. M.; REHG, J. E. Rodent immunohistochemistry: Pitfalls and troubleshooting. **Vet Pathol**, v. 51, p. 88-101, 2014.
- WHEELER, B. C.;TIDDI, B.;KALBITZER, U.;VISALBERGHI, E.;HEISTERMANN, M. Methodological considerations in the analysis of fecal glucocorticoid metabolites in tufted capuchins (cebus apella). **Int J Primatol**, v. 34, p. 879-898, 2013.
- WOELFLE, R.;D'AQUILA, A. L.;PAVLOVIC, T.;HUSIC, M.;LOVEJOY, D. A. Ancient interaction between the teneurin c-terminal associated peptides (tcap) and latrophilin ligand-receptor coupling: A role in behavior. **Front Neurosci**, v. 9, p. 146, 2015.
- WOELFLE, R.; D'AQUILA, A. L.; LOVEJOY, D. A. Teneurins, tcap, and latrophilins: Roles in the etiology of mood disorders. **Translational Neuroscience**, v. 7, p. 17-23, 2016.
- YOUNG, T. R.;BOURKE, M.;ZHOU, X.;OOHASHI, T.;SAWATARI, A.;FASSLER, R.;LEAMEY, C. A. Ten-m2 is required for the generation of binocular visual circuits. **J Neurosci**, v. 33, p. 12490-509, 2013.
- YOUNG, T. R.; LEAMEY, C. A. Teneurins: Important regulators of neural circuitry. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 41, p. 990-3, 2009.
- ZHOU, X. H.;BRANDAU, O.;FENG, K.;OOHASHI, T.;NINOMIYA, Y.;RAUCH, U.;FASSLER, R. The murine ten-m/odz genes show distinct but overlapping expression patterns during development and in adult brain. **Gene Expr Patterns**, v. 3, p. 397-405, 2003.
- ZIEGLER, A.;CORVALAN, A.;ROA, I.;BRANES, J. A.;WOLLSCHIED, B. Teneurin protein family: An emerging role in human tumorigenesis and drug resistance. **Cancer Lett**, v. 326, p. 1-7, 2012.