

Efeitos das variações de temperatura ambiental em ritmos circadianos

Effects of environmental temperature changes on circadian rhythms

Patricia Tachinardi

Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo

Contato do autor: p.tachinardi@gmail.com

Resumo. A maioria dos seres-vivos enfrenta variações diárias e sazonais da temperatura ambiental, as quais afetam processos fisiológicos e bioquímicos. Esta revisão abordará alguns dos efeitos dessas variações sobre os ritmos circadianos de diferentes espécies. Primeiramente será discutido como o oscilador circadiano, que gera esses ritmos, mantém seu período estável, mesmo em diferentes temperaturas. Em seguida, serão apresentados casos em que a informação temporal do ciclo diário de temperatura pode ser processada pelo oscilador, tornando esse ciclo uma pista ambiental importante para a sincronização dos ritmos circadianos. Por fim, será abordada a plasticidade da expressão rítmica, através de exemplos nos quais a modulação do ritmo circadiano pela temperatura ambiental ocorre sem que o oscilador seja diretamente afetado.

Palavras-chave. *Arrastamento, compensação à temperatura, mascaramento, ritmos biológicos.*

Abstract. Most living beings face daily and seasonal changes in the environmental temperature, which affect physiological and biochemical processes. This review will cover some effects of these temperature changes upon circadian rhythms of different species. First, it will be discussed how the circadian oscillator, which generates these rhythms, maintains a stable period even at different temperatures. Then, some cases will be presented in which the temporal information of the daily temperature cycle is processed by the oscillator, suggesting the importance of this cycle as an environmental clue to the synchronization of circadian rhythms. Finally, the plasticity of rhythmic expression will be explored with examples in which modulation of the circadian rhythm by environmental temperature occurs without the oscillator being directly affected.

Keywords. *Biological rhythms, entrainment, masking, temperature compensation.*

Recebido 18out10

Aceito 21ago12

Publicado 27dez12

Ritmos circadianos

Diversas variáveis ambientais, como temperatura, intensidade luminosa e umidade relativa, variam de forma cíclica e previsível, resultando em **ciclos ambientais**, dentre os quais os mais evidentes são aqueles com período de 24 horas, decorrentes da rotação da Terra. Para o organismo sobreviver e garantir sucesso reprodutivo nesses ambientes altamente cíclicos é importante que processos fisiológicos e comportamentais ocorram em fases específicas de cada ciclo, ou seja, que eles sejam expressos de forma rítmica e sincronizada com os ciclos ambientais (Pittendrigh, 1960). Dessa forma, observamos **ritmos diários** de diversas variáveis biológicas, como, por exemplo, o ritmo diário de atividade-reposo, expresso por muitos animais. Por muito tempo, acreditou-se que os ritmos biológicos diários eram uma mera reação à presença ou ausência de luz, ou à alta ou baixa temperatura do dia. No entanto, hoje se sabe que muitos deles persistem mesmo na ausência de pistas ambientais cíclicas, pois são gerados endogenamente (Aschoff, 1960). A endogenicidade dos ritmos permite

que o organismo se prepare, em termos fisiológicos e comportamentais, para a mudança previsível decorrente dos ciclos ambientais e se antecipe aos desafios periódicos do ambiente (Enright, 1970). A geração endógena do ritmo é realizada por **osciladores**, que regem a expressão rítmica de diversas funções fisiológicas e comportamentais. A sincronização desses osciladores por ciclos ambientais é essencial para que o organismo se integre temporalmente ao ambiente (Moore-Ede e col., 1984).

Quando observamos a persistência de um ritmo na ausência de pistas ambientais, dizemos que este está em **livre-curso**. Nessas condições o ritmo expressa o **período intrínseco** (τ - “tau”) do oscilador que o controla. Curiosamente, o τ de um ritmo diário é sempre próximo, mas nunca igual, a 24 horas. Por essa razão, esses ritmos foram denominados **circadianos**, termo do latim que significa “em torno de um dia” (Halberg, 1959). Todo ritmo circadiano, independente do organismo em que é expresso, apresenta três propriedades formais fundamentais: são comprovadamente **endógenos**, **sincronizam-se** com ciclos ambientais e apresentam **compensação de seu período** a variações de temperatura (Marques e col., 2003).

Ritmos circadianos são observados em todos os grupos de seres vivos, de protistas a eucariotos multicelulares. Notavelmente, as propriedades físicas e formais desses ritmos são essencialmente as mesmas em todas as espécies, fato que chamou a atenção de cientistas há mais de 50 anos (Pittendrigh, 1960). Mais recentemente, descobriu-se que a geração desses ritmos ocorre no âmbito molecular, cujo mecanismo consiste em alças de retroalimentação de transcrição e tradução gênica, formando um “relógio molecular”. Evidências sugerem que esse cerne de alças de retroalimentação é compartilhado por todas as espécies, embora as moléculas envolvidas nas alças variem entre os diversos táxons (Dunlap e col., 2004).

Compensação do período intrínseco (τ) a variações de temperatura

Muitos processos fisiológicos e bioquímicos são sensíveis a mudanças de temperatura. Em geral, eles são acelerados com a elevação da temperatura e desacelerados com a sua diminuição. A taxa de consumo de oxigênio em animais, por exemplo, pode duplicar ou até triplicar quando a temperatura se eleva em 10°C (Schmidt-Nielsen, 1997). Para calcular o efeito do aumento de temperatura nas taxas de qualquer processo bioquímico é utilizado um coeficiente denominado Q_{10} . Grosso modo, Q_{10} é a razão entre duas taxas, do mesmo processo, medidas com 10°C de diferença da temperatura ambiente. Dessa forma, se uma taxa duplica com o aumento de 10°C, tem Q_{10} igual a 2. Se triplica, tem Q_{10} igual a 3 e assim por diante. As taxas da maior parte dos processos fisiológicos e bioquímicos têm Q_{10} entre 2 e 3 (Hochachka e Somero, 2002).

Tendo em conta que as oscilações circadianas são geradas no âmbito da transcrição e tradução gênica cíclica (Dunlap e col., 2004), é inevitável pensar no que aconteceria se as reações bioquímicas envolvidas nesta geração respondessem da mesma forma que outros processos às mudanças de temperatura. Se os mecanismos de geração do ritmo circadiano tivessem $Q_{10}=2$, por exemplo, um aumento de 10°C faria o oscilador ficar duas vezes mais rápido, o que poderia resultar, especulativamente, em um τ próximo de 12 horas. Seguindo o mesmo raciocínio, a diminuição em 10°C resultaria em um τ de 48 horas. Isso certamente comprometeria a sincronização com ciclos ambientais e a alocação de determinado processo fisiológico em uma fase específica do ciclo.

Essa questão começou a ser explorada experimentalmente no início do século XX, quando se intensificaram os estudos sobre ritmos biológicos. Em 1931, o biólogo alemão Erwin Bünning observou que o τ do ritmo de movimento foliar da planta do feijão (*Phaseolus multiflorus*) era mais curto em temperaturas altas, mas que o Q_{10} de 1,3, era muito menor que o observado em outros processos metabólicos (citado em Sweeney e Hastings, 1960). Após a publicação do trabalho de Bünning, outros estudos investigaram a questão do efeito da temperatura no período intrínseco. A maior parte deles encontrou Q_{10} ainda mais próximos a 1 (Sweeney e Hastings, 1960).

Foi Colin Pittendrigh (1954), entretanto, o primeiro

a estabelecer a “independência” de τ à temperatura como característica fundamental dos ritmos circadianos. Pittendrigh estudou os efeitos da temperatura no ritmo de emergência de adultos da mosca *Drosophila pseudoobscura* e constatou que o Q_{10} era 1,02. Nesse trabalho, ele resalta que a compensação de τ a variações de temperatura é essencial para que o oscilador circadiano seja um temporizador confiável. Nesse sentido, a “compensação à temperatura” constitui a terceira propriedade fundamental na caracterização de um ritmo circadiano, conforme apresentado na seção anterior. Ritmos circadianos ocupam um *status* especial em meio à diversidade de ritmos biológicos pelo fato deles serem controlados diretamente por osciladores com a função de “relógio biológico”, alocando temporalmente processos fisiológicos em fases específicas de ciclos ambientais. Para que isso ocorra, é necessário que o oscilador seja sincronizado pelo ciclo ambiental em um processo denominado **arrastamento**, resultando no estabelecimento de uma relação de fase estável entre este ciclo e o oscilador. Como a relação de fase é dependente do período do oscilador (Figura 1), a compensação de τ à temperatura garante que ela se mantenha estável mesmo em ambientes nos quais há constantes variações de temperatura (Pittendrigh, 1954).

Salvo poucas exceções, como o unicelular *Thalas-*

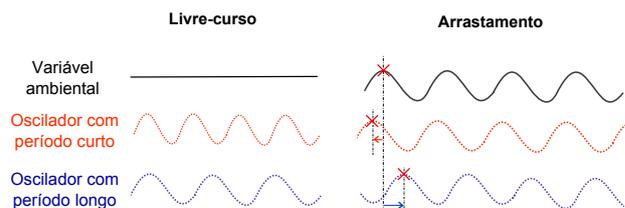


Figura 1. Esquema da variação da relação de fase de acordo com o período do oscilador. Em livre-curso (esquerda), quando a variável ambiental não apresenta oscilações, o oscilador expressa seu período intrínseco, que pode ser mais curto ou mais longo. Quando a variável ambiental passa a oscilar (coluna da direita) ocorre o arrastamento (uma das formas de sincronização) e os osciladores passam a oscilar com o mesmo período do ciclo ambiental. Na figura, as cruzes vermelhas representam fases de referência do ciclo ambiental ou do oscilador. Dependendo do período intrínseco do oscilador a relação entre essas fases é diferente. Se, por exemplo, a fase de referência do ciclo ambiental for o amanhecer e a fase de referência do oscilador corresponder ao início da atividade de um animal, o animal com oscilador de período curto iniciaria suas atividades poucas horas antes do amanhecer e seria diurno. Já o animal com oscilador de período longo seria noturno, pois a atividade se iniciaria muitas horas depois do amanhecer. (Modificado de Aschoff, 1979).

somyxa (Sylin-Roberts e col., 1986) e mutantes do fungo *Neurospora crassa* (Loros e Feldman, 1986), Q_{10} próximos a 1 foram encontrados na maior parte dos ritmos circadianos estudados. Em vertebrados, a maioria dos trabalhos investigando a compensação de τ à temperatura foi feita com ectotermos, mas há alguns estudos com mamíferos. Animais que hibernam ou entram em torpor baixam consideravelmente sua temperatura corporal e seriam, portanto, um bom sistema para esse tipo de investigação. Em morcegos da espécie *Myotis lucifugus*, por exemplo, a temperatura corporal pode chegar a 3°C. Estudos com essa espécie demonstraram que o τ do ritmo circadiano de temperatura corporal é compensado a essas variações

(Menaker, 1961). No entanto, em outros mamíferos, como no hamster-comum (*Cricetus cricetus*), a expressão do oscilador circadiano deixa de ser detectada durante a hibernação ou torpor (Revel, 2007).

Outras evidências de compensação de τ a variações da temperatura em mamíferos vieram de experimentos *in vitro*. Na maior parte dos animais, há um conjunto de células anatomicamente distinto que atua como oscilador circadiano central. Em mamíferos, esse oscilador localiza-se nos núcleos supraquiasmáticos (NSQs) do hipotálamo (Moore, 1983). Uma característica importante desses núcleos é que a atividade elétrica, bem como as concentrações das proteínas do relógio molecular, continua oscilando quando são extraídos do animal e mantidos em cultura de tecidos. Os ritmos de disparos neuronais dos NSQs *in vitro* apresentam $Q_{10}=0,99$ (Ruby e col., 1999). Porém, a temperaturas menores de 15°C há perda da atividade elétrica de neurônios dos NSQs (Miller, 1994) e de expressão rítmica de genes do relógio (Revel, 2007). Esses resultados indicam que os NSQs de mamíferos têm compensação à temperatura, mas, ao menos em algumas espécies, deixam de expressar seus ritmos quando a temperatura cai abaixo de determinado limiar.

Mecanismos da compensação de τ a variações de temperatura

É importante notar que a variação do período endógeno em diferentes temperaturas é pequena, mas existe, pois os Q_{10} observados são próximos, mas não exatamente iguais, a 1. Essa é uma das evidências de que há um mecanismo ativo de compensação e não apenas insensibilidade do relógio à temperatura. Hipóteses sobre as bases desse mecanismo vêm sendo formuladas há mais de 50 anos. A primeira foi de que haveria duas reações químicas que atuariam na determinação do período do oscilador circadiano. Uma delas inibiria a outra e as duas seriam igualmente dependentes da temperatura. Sendo assim, a primeira reação seria acelerada pelo aumento de temperatura, mas ao mesmo tempo seria regulada pela outra reação, que responderia da mesma forma à mudança de temperatura (Hastings e Sweeney, 1957). Posteriormente, abordagens semelhantes incorporaram conhecimentos sobre a geração das oscilações circadianas no âmbito molecular, tentando identificar, explicitamente, quais seriam as reações químicas em questão (Ruoff e Rensing, 2004).

Recentemente, uma série de trabalhos com a cianobactéria *Synechococcus elongatus* apresentaram dados intrigantes que apontam novas direções para os estudos sobre os mecanismos de compensação à temperatura, ao menos em procaríotos (Nakajima e col., 2005). O grupo que estuda essa cianobactéria descobriu que o ritmo circadiano de fosforilação e desfosforilação de uma das proteínas do relógio molecular persiste mesmo quando a proteína é isolada, *in vitro*. Até então, não havia relatos de oscilação de fosforilação/desfosforilação de uma molécula isolada da alça. Mais surpreendente ainda é o fato de que o período dessa oscilação é compensado à temperatura, resultado que traz novas perspectivas para a elucidação dos

mecanismos dessa característica fundamental dos ritmos circadianos (Nakajima e col., 2005).

Sincronização por ciclos de temperatura: arrastamento

O fato da temperatura não causar grandes alterações no período endógeno não implica que o sistema circadiano seja insensível a ela. A seguir serão explorados os efeitos dos **ciclos diários de temperatura** ambiental sobre os ritmos circadianos. Será a variação diária de temperatura um bom sinal para sincronizar os ritmos circadianos? Para responder a essa questão, devemos primeiramente conhecer um dos mecanismos de sincronização desses ritmos por ciclos ambientais diários: o arrastamento.

Alguns ciclos ambientais ajustam o oscilador que gera o ritmo, levando-o a oscilar com o mesmo período do ciclo. Esse processo é conhecido como **arrastamento** (Figura 2A) e o ciclo ambiental que arrasta o relógio é chamado **Zeitgeber** (do alemão: *Zeit*=tempo, *Geber*=doador) (Aschoff, 1960). Para a maior parte dos seres vivos, o principal *Zeitgeber* dos ritmos circadianos é o ciclo diário

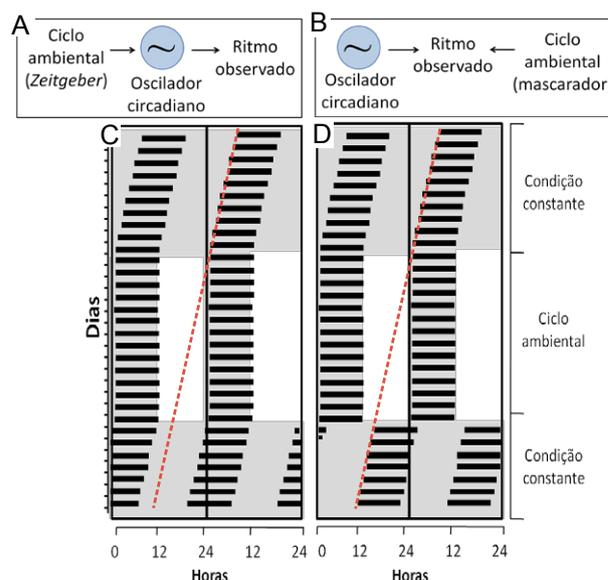


Figura 2. Diferenças entre arrastamento e mascaramento. A – No arrastamento o ciclo ambiental (*Zeitgeber*) ajusta o oscilador circadiano, que passa a oscilar com o mesmo período do ciclo, assim como o ritmo observado por ele. B – No mascaramento o ciclo ambiental atua diretamente no ritmo observado, sem alterar o período do oscilador. C e D – Representações gráficas do protocolo descrito no texto. Cada gráfico está representado em duplicata, ou seja, em escala de 48h. Nesses gráficos hipotéticos, cada linha representa um dia e as barras pretas indicam os momentos de atividade locomotora de um animal. Supondo que a variável ambiental hipotética testada seja a intensidade luminosa, o fundo cinza do gráfico indica escuro e o branco indica claro. Inicialmente a variável é mantida constante e em seguida são introduzidas variações cíclicas. Ao final, a condição constante é retomada. Em ambos os gráficos, o período em condições constantes é menor de 24 horas e quando o ciclo de claro/escuro é introduzido a atividade se restringe à fase de escuro. C – Quando a condição constante é restabelecida, a fase de atividade é a mesma de quando havia o ciclo ambiental, e não aquele que se esperaria caso o oscilador continuasse oscilando com seu período endógeno (a fase esperada nesse caso está indicada pela linha pontilhada), indicando houve arrastamento. D – Após a retirada do ciclo ambiental a fase voltou a ser aquela esperada caso o período do oscilador não tenha sido alterada (linha pontilhada), indicando que houve mascaramento.

de claro/escuro, o qual também é o mais bem estudado (Moore-Ede e col., 1984).

O teste para saber se um ciclo ambiental é um *Zeitgeber* deve ser feito sob condições em que todas as variáveis ambientais são controladas. Um protocolo clássico, esquematizado nas figuras 2C e 2D, é o seguinte: deixa-se o organismo em condições absolutamente constantes das variáveis ambientais para que o ritmo se expresse em livre-curso, ou seja, com um período diferente de 24 horas. Introduce-se então variação diária apenas da variável ambiental a ser testada, enquanto as outras são mantidas constantes. Se o ciclo for um *Zeitgeber* espera-se que o ritmo passe a se expressar com o mesmo período do ciclo. Essa evidência isolada, no entanto, não é suficiente para provar que o ciclo está arrastando o oscilador e não modulando diretamente a expressão final do ritmo, sem alterar o passo do relógio (efeito conhecido como **mascamamento**). Para saber se a sincronização ocorre de fato por arrastamento, é preciso retornar à condição constante. Caso a fase do ritmo seja a mesma de quando estava sincronizado, consistindo em um sinal de que o relógio estava no mesmo passo do ciclo ambiental, consideramos que houve arrastamento (Figura 2C). Se a fase for aquela que se esperaria caso o ciclo nunca tivesse sido introduzido é indicio de que, apesar da expressão do ritmo ter sido modulada, o relógio circadiano continuou oscilando no seu próprio passo. Como esse estímulo não afeta o oscilador, os efeitos cessam assim que o estímulo é retirado (Figura 2D) (Aschoff, 1960).

Os ciclos de temperatura são os mais estudados dentre os ciclos não fóticos. O primeiro relato de arrastamento por ciclo de temperatura foi feito por Stern e Bünning em 1929, com o ritmo de movimento foliar do feijão *Phaseolus multiflorus* (citado em Sweeney e Hastings, 1960). A partir de então, foi testado em diversas espécies. O gênero de invertebrados mais estudado quanto a essa questão é o das moscas *Drosophila*. Zimmerman e colaboradores (1968), por exemplo, demonstraram que o oscilador que gera o ritmo de eclosão de *D. pseudobscura* é arrastado por ciclos de temperatura (12 horas a 28°C e 12 horas a 20°C).

Dentre os vertebrados ectotérmicos, os mais estudados foram os lagartos. Em alguns, ciclos de temperatura de apenas 1,6°C de amplitude arrastam o oscilador circadiano (Hoffmann, 1968). Em outros, são *Zeitgebers* mais fortes que o ciclo de claro/escuro (Evans, 1966).

Já os trabalhos com vertebrados endotérmicos foram realizados principalmente com mamíferos. Nesses estudos, muitas vezes o ciclo diário de temperatura arrasta o oscilador de apenas alguns indivíduos dentro de uma mesma espécie, ao contrário do que acontece com o ciclo de claro/escuro, que na maioria das vezes é *Zeitgeber* para todos os indivíduos (Rensing e Ruoff, 2002; Refinetti, 2010).

Hipóteses sobre mecanismos do arrastamento por ciclos de temperatura

Ao contrário do arrastamento fótico, sobre o qual houve muito progresso em relação à compreensão de seus mecanismos e bases anatômicas e moleculares, pouco

se sabe sobre as vias que propiciam o arrastamento por ciclos de temperatura. Trabalhos relacionados ao oscilador que é arrastado por esses ciclos são escassos, mas em algumas espécies, como o grilo *Teleogryllus commodus* e a barata *Leucophaea maderae*, há evidências da existência de um oscilador circadiano anatomicamente distinto daquele que é arrastado pelo ciclo de claro/escuro (Page, 1985; Rence e Loher, 1975). Trabalhos com *Drosophila melanogaster* indicam que grupos diferentes de neurônios do relógio circadiano estão envolvidos nos arrastamentos fótico e por ciclo de temperatura (Miyasako e col., 2007).

Em outros organismos, descobriram-se algumas similaridades entre esses dois tipos de arrastamento. Estudos com o fungo *Neurospora* mostram que a concentração de uma proteína envolvida no arrastamento fótico também se eleva com a administração de um estímulo térmico, sugerindo que o oscilador responde de forma semelhante (mas não idêntica) a estímulos fóticos e térmicos (Liu e col., 1998).

Para que o oscilador seja sincronizado por variações de temperatura ambiental é necessário que as informações temporais do ciclo de temperatura sejam recebidas por ele. Em alguns organismos, a temperatura pode ter efeito direto sobre o oscilador, ou seja, não são necessárias estruturas específicas para o processamento e transmissão da informação ambiental (Page, 1985). Entretanto, mesmo em organismos cuja temperatura corporal varia de acordo com a ambiental, podem existir estruturas que processam a informação temporal do ciclo de temperatura ambiental e uma via que a transmite para o oscilador. Aparentemente esse é o caso em *Drosophila melanogaster*, na qual foi demonstrado que mecanorreceptores periféricos, presentes em locais como pernas e asas, estão envolvidos no arrastamento por ciclos de temperatura (Sehadova e col., 2009).

Em mamíferos, termorreceptores da pele são bem conhecidos, mas não se sabe se existem projeções ao oscilador. Refinetti (2010) sugere que essas projeções podem não ser necessárias e que o arrastamento poderia ocorrer mesmo que a informação sobre temperatura ambiental não seja transmitida diretamente para o oscilador. Uma das hipóteses do autor é que a temperatura poderia modular o nível de atividade locomotora do animal e o sinal para o arrastamento seria justamente essa mudança na atividade. Essa ideia está baseada no conhecimento de que os níveis de atividade podem exercer retroalimentação no passo do oscilador circadiano (Reebs e Mrosovsky, 1989). Outra alternativa seria a modulação, pela temperatura, da ingestão de alimentos, que resultaria em arrastamento pelo ciclo de alimentação (Mistlberger, 1994).

Outra forma de sincronização por ciclos de temperatura: mascamamento

Como dito anteriormente, um estímulo ambiental também pode, por **mascamamento**, apenas modular a expressão final do ritmo diário sem alterar o passo do relógio circadiano (Figura 2B). Como esse estímulo não age no relógio, os efeitos do mascamamento cessam assim que o estímulo é retirado (Figura 2D). Enquanto o arrastamen-

to garante a rigidez necessária para a função de relógio (Pittendrigh e Daan, 1976), o mascaramento permite uma resposta imediata, por exemplo, a mudanças ambientais imprevisíveis. É uma propriedade importante do sistema temporal, pois confere plasticidade à expressão rítmica e ajuste fino da sincronização (Page, 1989).

Há diversos registros de mascaramento por ciclos de temperatura. O esquilo voador *Glaucomys volans*, por exemplo, quando submetido a ciclos de temperatura diminui a atividade locomotora na fase quente. No entanto, quando a temperatura volta a ser constante, a fase do ritmo passa a ser a mesma de quando o animal estava em livre curso (como na figura 2D), indicando que não houve arrastamento, mas sim mascaramento pelo ciclo de temperatura (De Coursey, 1960). O mesmo acontece com camundongos expostos a ciclos de temperatura, nos quais há diminuição da atividade na fase quente, mesmo nos indivíduos que não apresentaram arrastamento (Refinetti, 2010).

Esse tipo de mascaramento pode ser de grande relevância para o organismo, permitindo que certos processos fisiológicos ou comportamentais ocorram em uma fase na qual a temperatura é mais adequada ou deixem de ocorrer quando a temperatura não é permissiva (Rezende e col., 2003), mesmo se contrapondo à fase determinada pelo oscilador circadiano.

Modulação pela temperatura de ritmos sincronizados pelo ciclo de claro-escuro

A temperatura ambiental também pode modular ritmos sincronizados pelo ciclo de claro-escuro. Em alguns casos, variações na temperatura mudam as relações de fase entre o ritmo circadiano e o ciclo de claro-escuro. Em outros, há modulação da amplitude do ritmo. As bases desses efeitos ainda não estão elucidadas, mas é importante destacar o valor que eles têm ao conferir, assim como nos casos de mascaramento citados anteriormente, plasticidade à expressão rítmica.

Tokura e Oishi (1985) investigaram a modulação do ciclo diário de temperatura no ritmo de atividade-reposo de hamsters (*Phodopus sungorus*). Em um primeiro experimento, verificou-se que oscilador desses animais não é arrastado pelo ciclo de temperatura utilizado (12 horas a 10°C e 12 horas a 25°C). Em seguida, o ciclo de temperatura foi aplicado em conjunto com o ciclo de claro-escuro. Quando os dois ciclos são aplicados em conjunto, o ritmo de atividade se expressa com período de 24 horas, indicando que houve sincronização. Com a retirada do ciclo de temperatura, o ritmo continua sincronizado. No entanto, há uma drástica diminuição nos níveis de atividade, além de um atraso de fase, ou seja, a atividade se inicia mais tarde do que quando o animal está exposto ao ciclo de temperatura.

Outro exemplo do efeito da temperatura na relação de fase entre o ritmo de atividade e o ciclo de claro/escuro é encontrado na serpente *Thamnophis radix*. Em laboratório, quando seu ritmo de atividade locomotora está sincronizado com o ciclo de claro/escuro e a temperatura

é mantida constante a 15°C ou 20°C, o pico da atividade ocorre no meio da fase de claro. Por outro lado, sob temperatura de 26°C torna-se crepuscular, ou seja, apresenta um pico de atividade no início e outro no fim da fase de claro. A 30°C ou 35°C, o pico ocorre no início da fase de claro e há uma quantidade significativa de atividade no escuro. Essa modificação da relação de fase em diferentes temperaturas (que ocorre a temperaturas constantes, diferentemente do arrastamento por ciclos de temperatura) pode ser vantajosa para o animal, no campo, pois a atividade se concentraria na fase mais propícia, dependendo se o dia fosse mais quente ou mais frio (Heckrotte, 1975).

Considerações finais

Nesta revisão vimos que a compensação do período intrínseco à temperatura garante que o oscilador circadiano seja um temporizador confiável para o organismo, mesmo frente às variações de temperatura ambiental. Essa compensação, porém, não implica que o oscilador seja insensível a variações de temperatura, como é evidenciado pelos casos em que há arrastamento por ciclos diários de temperatura. Por fim, vimos que respostas diretas dos ritmos circadianos a estímulos de temperatura, seja na sincronização por mascaramento ou na modulação de ritmos arrastados pelo ciclo de claro-escuro, conferem plasticidade à expressão rítmica, o que pode ser crucial para a sobrevivência de um organismo em um ambiente onde a temperatura nunca é constante.

Agradecimentos

À Prof^ª Gisele A. Oda, pela revisão do texto e valiosas sugestões; à Prof^ª Mirian D. Marques, cuja aula inspirou a estrutura do texto; à Aline T. Matsumura, pela revisão ortográfica, ao consultor Wataru Sumi, pelas críticas e sugestões; à Revista da Biologia pela oportunidade.

Bibliografia

- Aschoff, J. 1960. Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 25:11-28.
- Aschoff J. 1979. Circadian rhythms: General features and endocrinological aspects. In Kieger D., editor. Endocrine rhythms. New York: Raven Press 1-60.
- DeCoursey PJ. 1960. Phase control of activity in a rodent. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 25:49-55.
- Dunlap JC, Loros JJ e DeCoursey PJ. 2004. Chronobiology: biological timekeeping. Sunderland: Sinauer Associates.
- Enright J. 1970. Ecological aspects of endogenous rhythmicity. Annual Review of Ecology and Systematics 1:221-238.
- Evans KJ. 1966. Responses of the locomotor activity rhythms of lizards to simultaneous light and temperature cycles. Comparative Biochemistry and Physiology 19:91-103.
- Halberg F. 1959. Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine. In: Withrow RB, editor. Photoperiodism and related phenomena in plants and animals. Washington: A.A.A.S. 803-878.
- Hastings J e Sweeney B. 1957. On the mechanism of temperature independence in a biological clock. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 43:6119-6121.
- Heckrotte C. 1975. Temperature and light effects on the circadian rhythm

- and locomotory activity of the plains garter snake (*Thamnophis radix hayendi*). Journal of Interdisciplinary Cycle Research 6:279-289.
- Hochachka P W e Somero GN. 2002. Biochemical adaptation: mechanism and process in physiological evolution. Oxford: Oxford University Press.
- Hoffmann K. 1968. Synchronisation der circadianen Aktivitätsperiodik von Eidechsen durch Temperaturschwingungen verschiedener Amplitude. Journal of Comparative Physiology A 58:225-228.
- Liu Y, Mellow M, Loros JJ e Dunlap JC. 1998. How temperature changes reset a circadian oscillator. Science 281:825-829.
- Loros JJ e Feldman JF. 1986. Loss of temperature compensation of circadian period length in the frq-9 mutant of *Neurospora crassa*. Journal of Biological Rhythms 1:187-198.
- Marques MD, Golombek D e Moreno C. 2003. Adaptação temporal. In Marques N e Menna-Barreto L, editors. Cronobiologia: Princípios e aplicações. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo 45-84.
- Menaker M. 1961. The free running period of the bat clock; seasonal variations at low body temperature. Journal of Cellular and Comparative Physiology 57:81-86.
- Miller JD, Cao VH e Heller HC. 1994. Thermal effects on neuronal activity in suprachiasmatic nuclei of hibernators and nonhibernators. American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 266:1259-1266.
- Mistlberger RE. 1994. Circadian food-anticipatory activity: Formal models and physiological mechanisms. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 18:171-195.
- Miyasako Y, Umezaki Y e Tomioka K. 2007. Separate sets of cerebral clock neurons are responsible for light and temperature entrainment of drosophila circadian locomotor rhythms. Journal of Biological Rhythms 22:115-126.
- Moore RY. 1993. Organization and function of a central nervous system circadian oscillator: the suprachiasmatic hypothalamic nucleus. Federation proceedings 42:2783-2789.
- Moore-Ede M, Sulzman F e Fuller C. 1984. The clocks that time us: physiology of the circadian timing system. Cambridge: Harvard University Press.
- Nakajima M, Imai K, Ito H, Nishiwaki T, Murayama Y, Iwasaki H, Oyama T e Kondo T. 2005. Reconstitution of circadian oscillation of cyanobacterial KaiC phosphorylation *in vitro*. Science 308:414-415.
- Page TL. 1985. Circadian organization in cockroaches: Effects of temperature cycles on locomotor activity. Journal of Insect Physiology 31:235-242.
- Page TL. 1989. Masking in invertebrates. Chronobiology International 6:3-11.
- Pittendrigh CS. 1954. On temperature independence in the clock system controlling emergence time in *Drosophila*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 40:1018-1029.
- Pittendrigh CS. 1960. Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 25:159-184.
- Pittendrigh, CS e Daan S. 1976. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. IV. Entrainment: pacemaker as clock. Journal of Comparative Physiology A 106:291-331.
- Reebs SG e Mrosovsky N. 1989. Effects of induced wheel running on the circadian activity rhythms of syrian hamsters: Entrainment and phase response curve. Journal of Biological Rhythms 4:39-48.
- Refinetti R. 2010. Entrainment of Circadian Rhythm by Ambient Temperature Cycles in Mice. Journal of Biological Rhythms 25:247-256.
- Rence B e Loher W. 1975. Arrhythmically singing crickets: thermoperiodic reentrainment after bilobectomy. Science 190:385-387.
- Renning L e Ruoff P. 2002. Temperature effect on entrainment, phase shifting, and amplitude of circadian clocks and its molecular bases. Chronobiology International 19:807-864.
- Revel FG, Herwig A, Garidou ML, Dardente H, Menet JS, Masson-Pévet M, Simonneaux V, Saboureau M e Pévet P. 2007. The circadian clock stops ticking during deep hibernation in the European hamster. Proceedings of the National Academy of Sciences 104:13816-13820.
- Rezende EL, Cortés A, Bacigalupe LD, Nespolo R e Bozinovic F. 2003. Ambient temperature limits above-ground activity of the subterranean rodent *Spalacopus cyanus*. Journal of Arid Environments 55:63-74.
- Ruby NF, Burns DE. e Heller HC. 1999. Circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus are temperature-compensated and phase-shifted by heat pulses *in vitro*. Journal of Neuroscience 19:8630-8636.
- Ruoff P, Loros JJ e Dunlap JC. 2005. The relationship between FRQ-protein stability and temperature compensation in the *Neurospora* circadian clock. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 102:17681-17686.
- Schmidt-Nielsen K. 1997. Animal physiology: adaptation and environment. New York: Cambridge University Press.
- Sehadova H, Glaser FT, Gentile C, Simoni A, Giesecke A, Albert JT e Stanewsky R. 2009. Temperature entrainment of *Drosophila's* circadian clock involves the gene nocte and signaling from peripheral sensory tissues to the brain. Neuron 64:251-266.
- Silyn-Roberts H, Engelmann W e Grell KG. 1986. *Thalassomyxa australis* rhythmicity I. temperature dependence. Journal of Interdisciplinary Cycle Research 17:181-187.
- Sweeney BM e Hastings JW. 1960. Effects of temperature upon diurnal rhythms. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 25:87-104.
- Tokura H e Oishi T. 1985. Circadian locomotor activity rhythm under the influences of temperature cycle in the djungarian hamster, *Phodopus sungorus*, entrained by 12 hour light-12 hour dark cycle. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology 81: 271-275.
- Zimmerman WF, Pittendrigh CS e Pavlidis T. 1968. Temperature compensation of the circadian oscillation in *Drosophila pseudoobscura* and its entrainment by temperature cycles. Journal of Insect Physiology 14: 669-684.