

Ritmos Biológicos

Profa. Dra. Eliane Comoli
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

ROTEIRO DE AULA TEÓRICA

Rítmos Biológicos: Sistema Circadiano

- 1) Ritmos Biológicos: circadiano, ultradiano e infradiano;
- 2) Caráter endógeno da ritmicidade: sistemas especializados geradores de ciclos;
- 3) Sistema Circadiano: Relógios Biológicos central e periféricos;
- 4) Sistemas e mecanismos de temporização;
- 5) O fotorreceptor Melanopsina da retina; fibras retino-hipotalâmicas e efeito da luz sobre o Núcleo Supraquiasmático;
- 6) Mecanismo molecular do relógio biológico: genes circadianos e clock controlled genes; alças de retroalimentação e periodicidade do relógio circadiano central.

Evolução e Sobrevivência da Espécie Humana

capacidade dos seres vivos de adaptarem-se às alterações que ocorreram/ocorrem no meio ambiente.

Ritmos Biológicos

adaptação preditiva da fisiologia e do comportamento às características cíclicas do meio ambiente

Ciclos – Frequência – Horários



Cronotipos

predisposição natural de sentir picos de energia ou cansaço, de acordo com a hora do dia; são os nossos perfis de preferência circadiana.

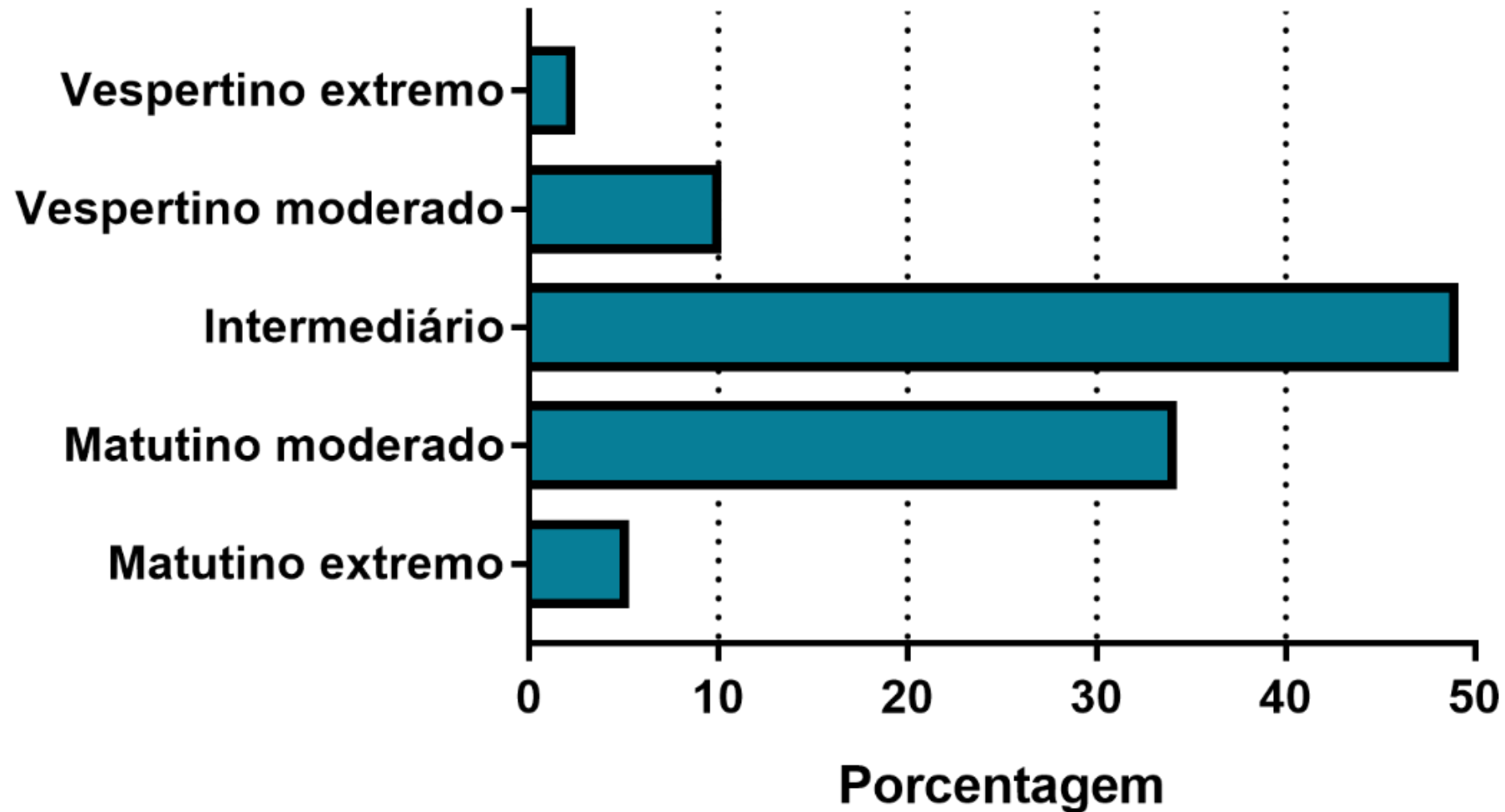
Matutinos: preferem dormir e acordar mais cedo, estão mais dispostas e trabalham melhor pela manhã.

Vespertinos: preferem dormir e acordar mais tarde, estão mais dispostas e trabalham melhor pelo final da tarde.

Intermediários: Têm mais flexibilidade para adequar sua rotina a alterações.



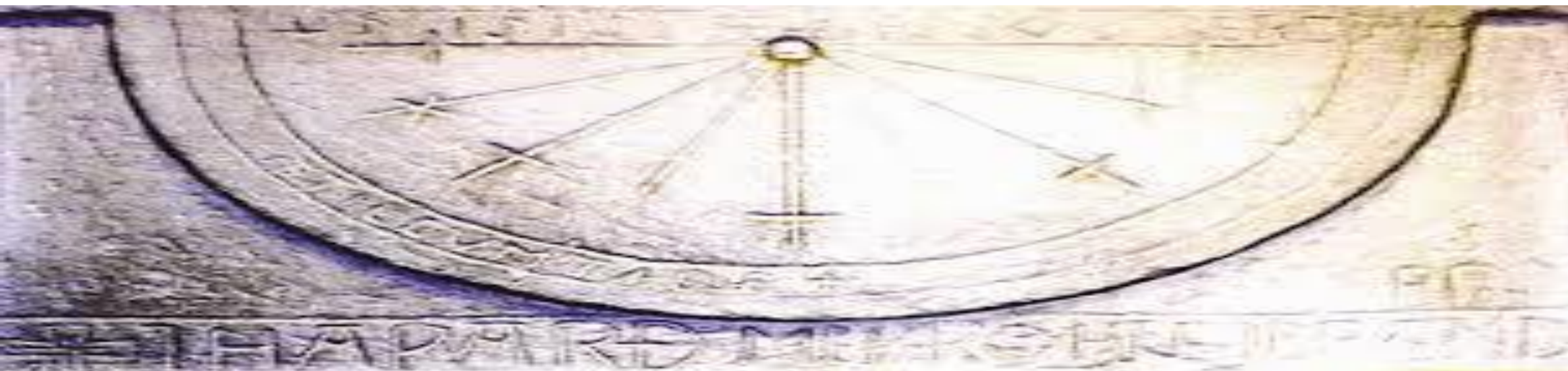
Frequência de cada cronotipo entre os brasileiros



Cronobiologia

A cronobiologia refere-se ao estudo das características temporais da matéria viva
– *fenômenos biológicos recorrentes que ocorrem com uma periodicidade.*

Inclui o estudo dos ritmos biológicos, como as oscilações periódicas em variáveis biológicas, em processos biológicos - *em todos os níveis de organização.*



Relógio Solar construído por volta de 1060, retirado da região de York, na Inglaterra

Ritmos Biológicos



Ritmos biológicos são atividades biológicas e funções que se repetem periodicamente (em ciclo), em geral sincronizadas com os ciclos da natureza.

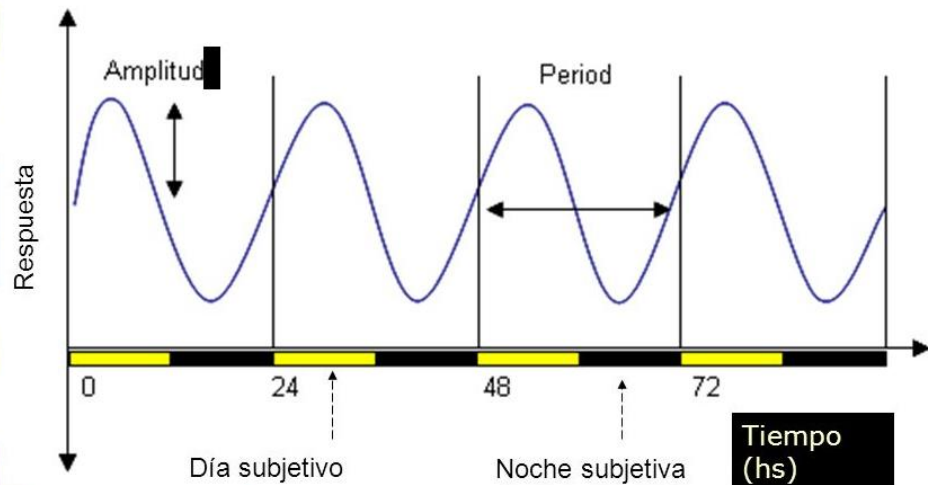
Estações do Ano – ciclo da natureza



Ciclo Biológico das plantas

Circanuais, circadianos, circamarés, circalunares, etc...

Ritmos Biológicos (1959):

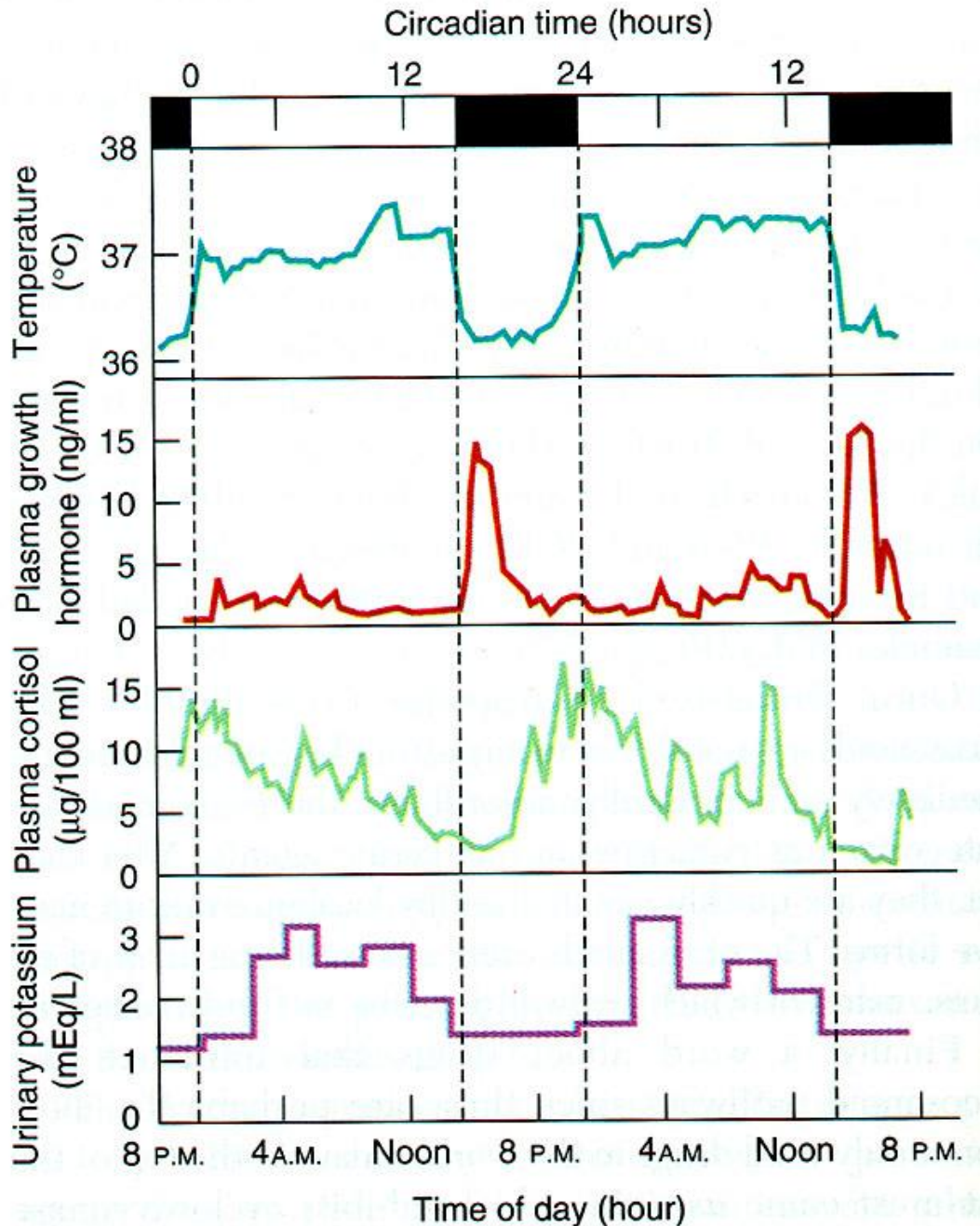


1. Circadianos (duração de um dia);
ex: ciclo sono-vigília.
2. Ultradianos (repetem várias vezes no dia);
ex: secreções hormonais.
3. Infradianos (demoram mais que o tempo de um dia para se repetirem); ex: hibernação

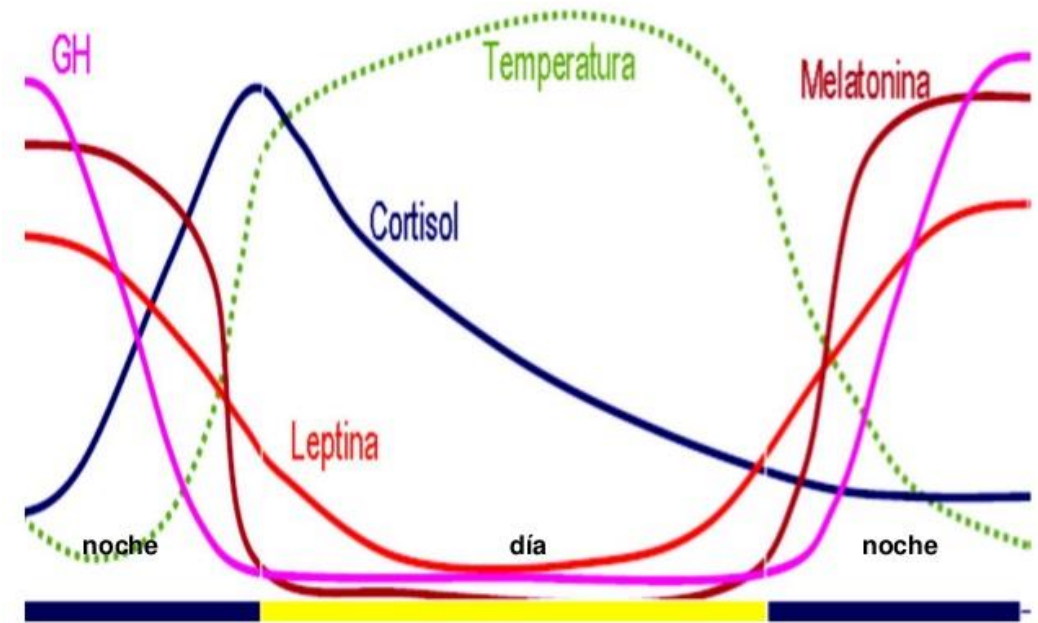


Ritmos Circadianos

Variação em Índice Fisiológico

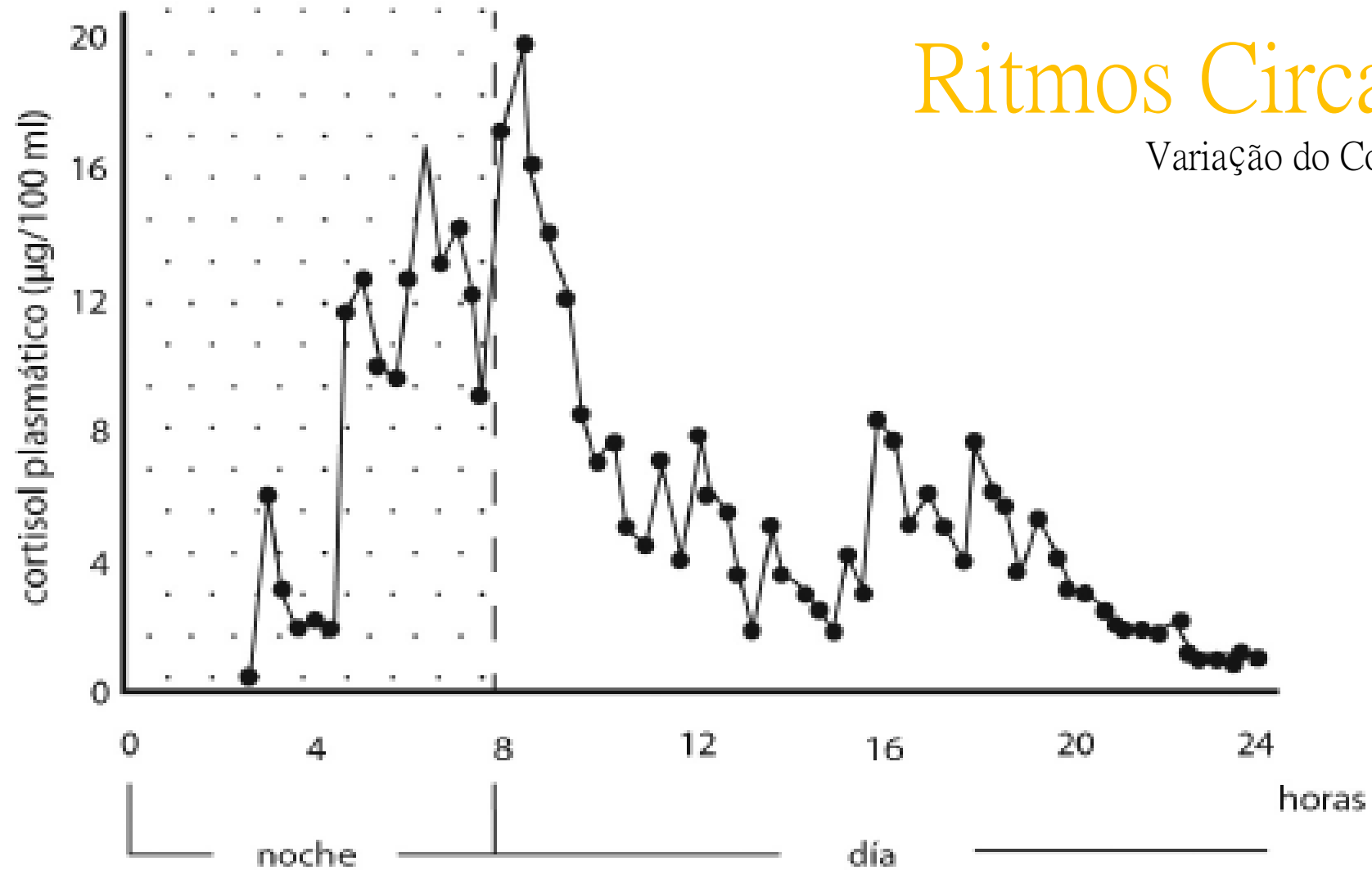


Ritmos Circadianos de Variables Fisiológicas



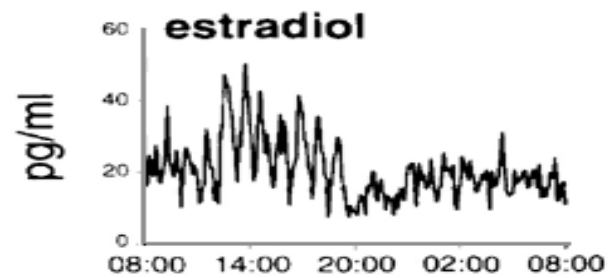
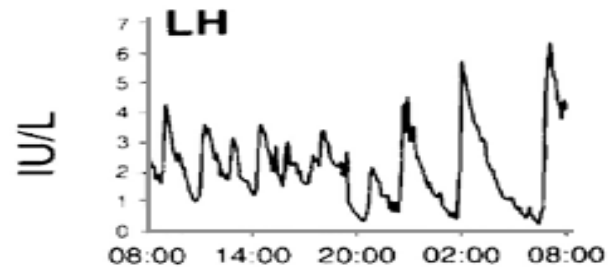
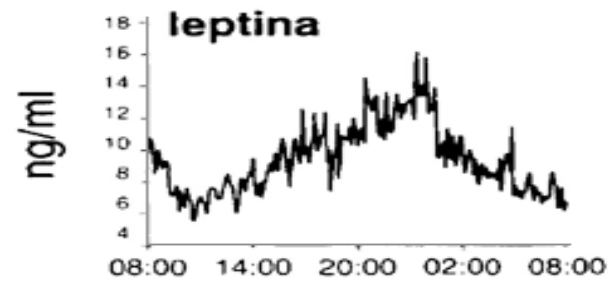
Ritmos Circadianos

Variação do Cortisol plasmático



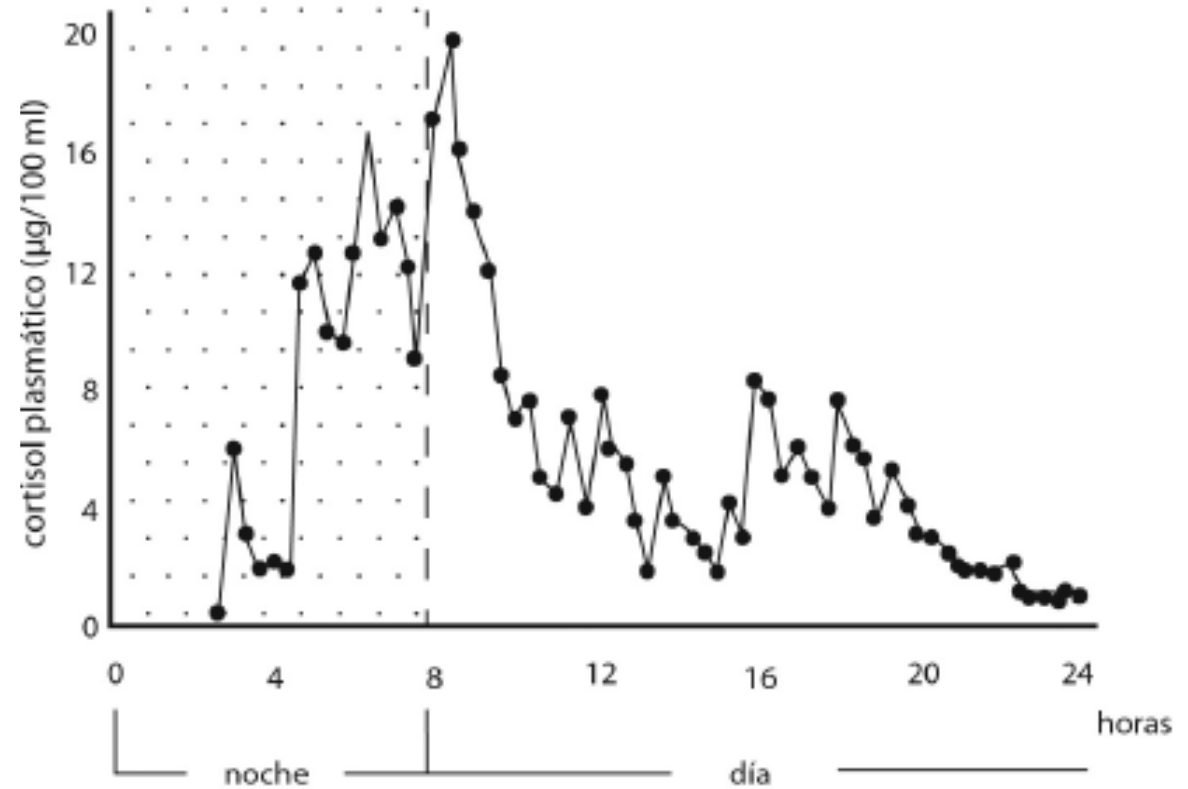
Ritmos Ultradianos

Variação em Índice Fisiológico



tempo (h)

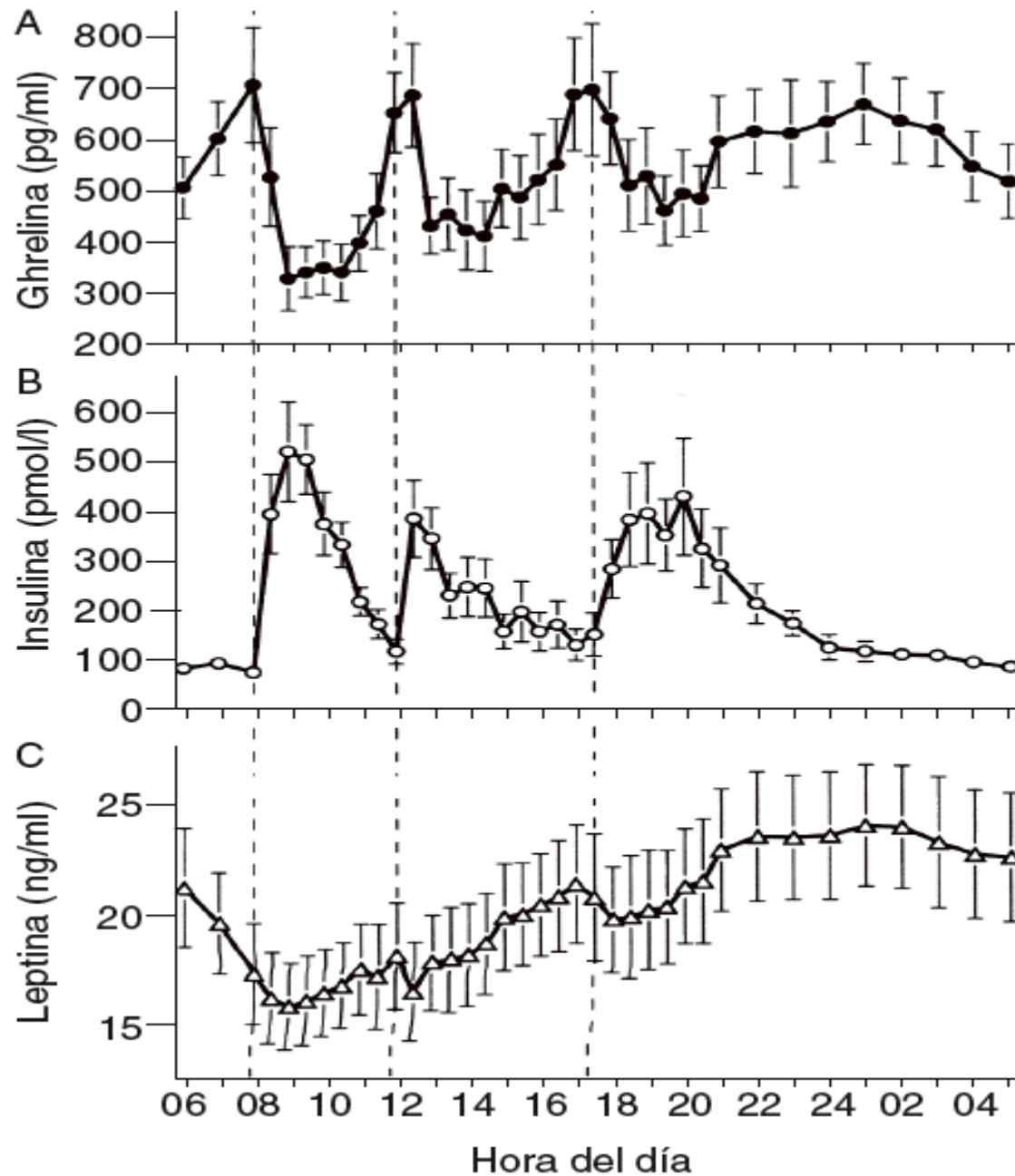
Figura 2 - Detalhe dos níveis plasmáticos da leptina, do LH e do estradiol em uma das mulheres. O padrão pulsátil do LH e as concentrações do estradiol mudam após o pico noturno das concentrações plasmáticas da leptina.



Variação do Cortisol plasmático

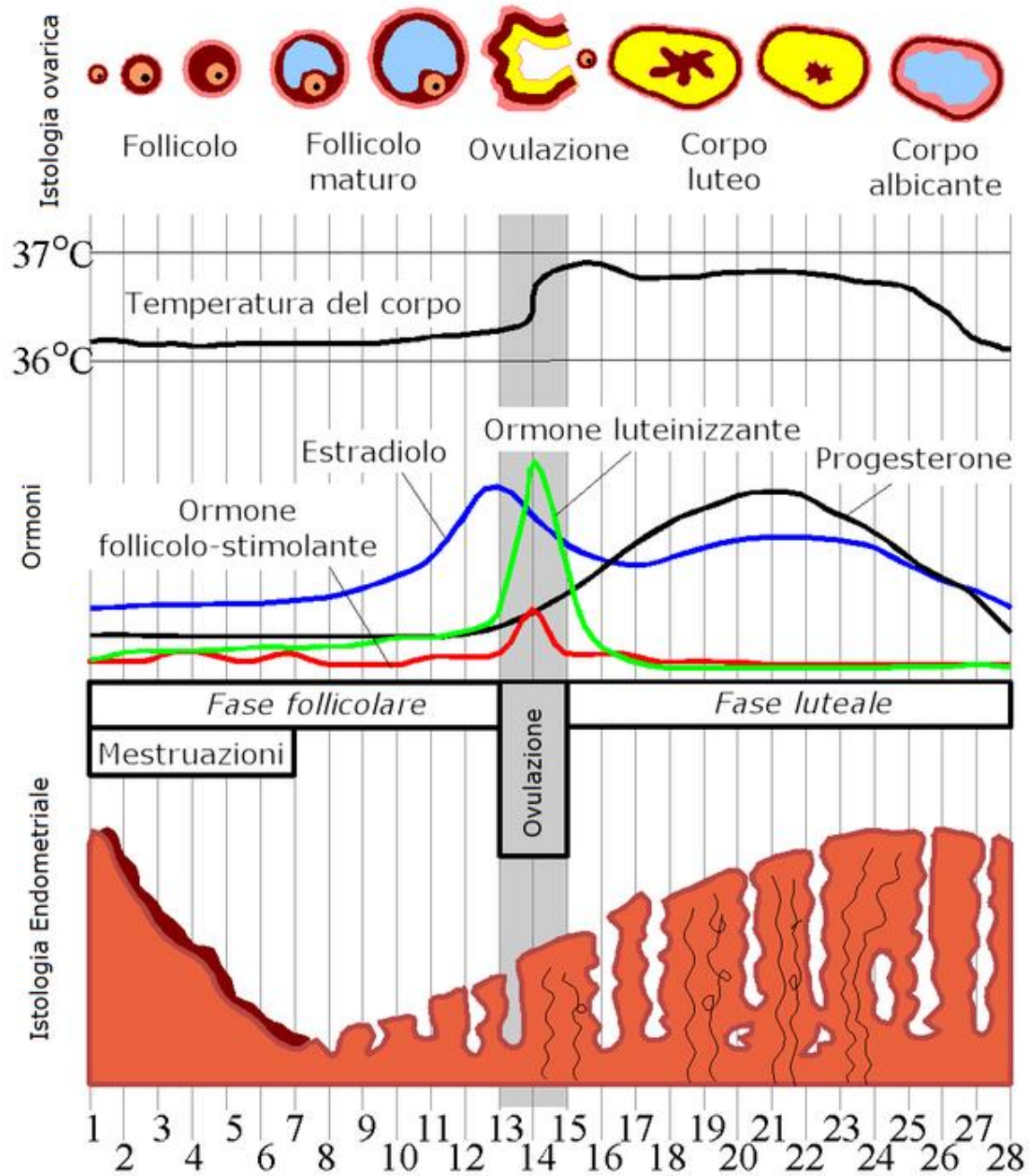
Ritmos Ultradianos

Variação em Índice Fisiológico



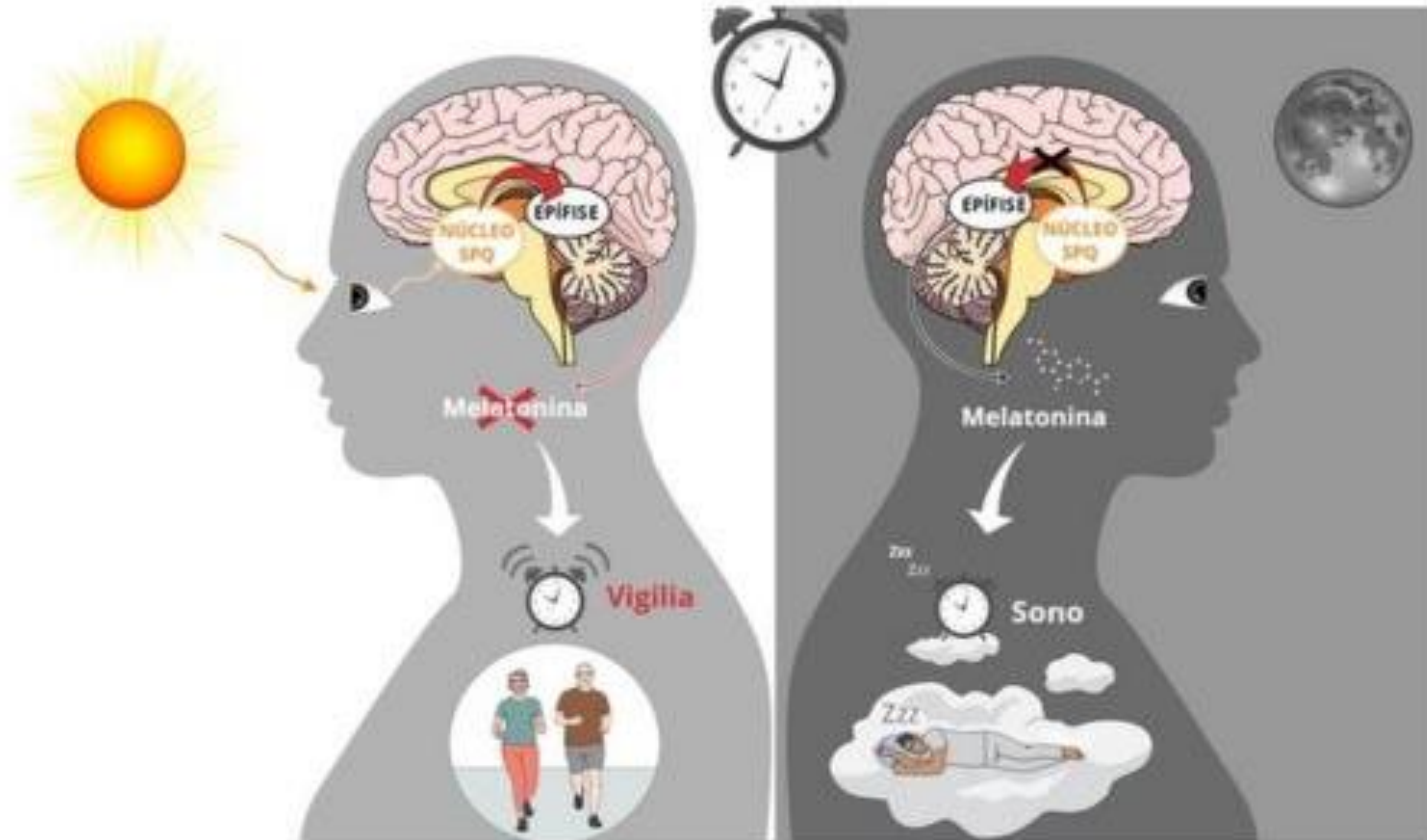
Ritmos Infradianos

Ciclo Menstrual



Ritmicidade Circadiana

ritmos diários na fisiologia e comportamento



Mudanças periódicas profundas nas condições fisiológicas e comportamentais entre estados de atividade elevada e baixa durante o ciclo de 24 horas.

Transtornos do ciclo circadiano

O ciclo circadiano pode encontrar-se alterado em algumas situações, podendo causar distúrbios no sono e originar sintomas como sonolência excessiva durante o dia e insônia durante a noite, ou mesmo causar problemas mais graves na saúde.



Será que nós respondemos ao tempo ou
será que nós nos antecipamos ao tempo?

Jean Jacques d'Ortous de Mairan – astrônomo francês

Caráter Endógeno da Ritmicidade

Observações feitas com plantas em isolamento surgiu a idéia de um caráter endógeno da ritmicidade biológica – existência de um relógio endógeno biológico.



Apartir de 1970 com avanços da genética demonstrou-se a base genética da ritmicidade menos organizados como algas.

Sistemas Orgânicos Especializados em gerar ciclos funcionais que caracterizam os ritmos biológicos.



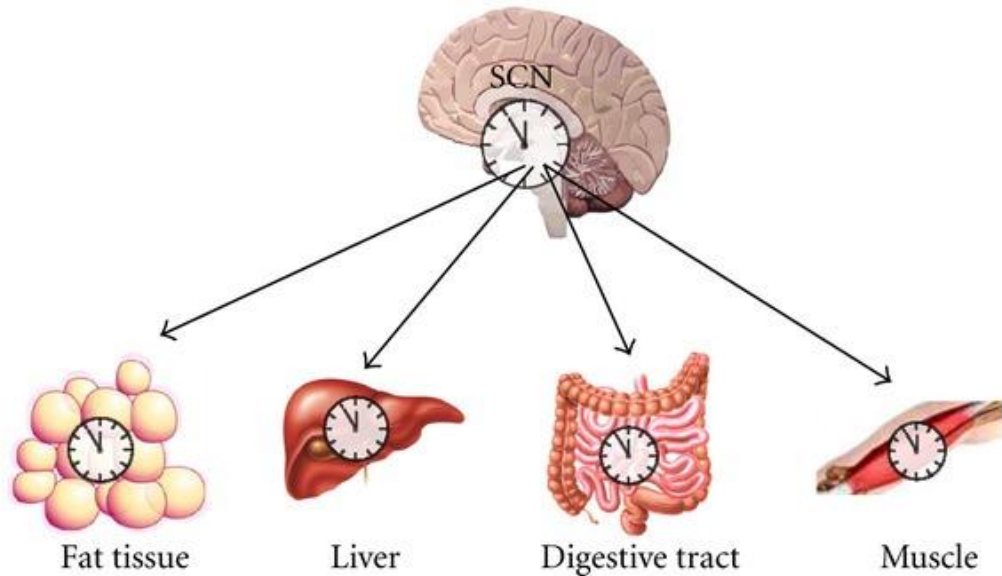
Sistemas Circadianos: relógios biológicos; genes biológicos e proteínas capazes de gerar oscilações circadianas no comportamento. Por exemplo os genes de expressão circadiana que encontram-se nos fotorreceptores.



Em 2017 o prêmio Nobel de medicina foi dado aos pesquisadores –Jeffrey Hall of the University of Maine in Orono, Michael Rosbash of Brandeis University in Waltham, Massachusetts, and Michael Young of Rockefeller University in New York City – que *identificaram as bases genéticas do sistema organizador circadiano* que dá origem ao ritmo circadiano e como sincronizam com o ciclo dia-noite.

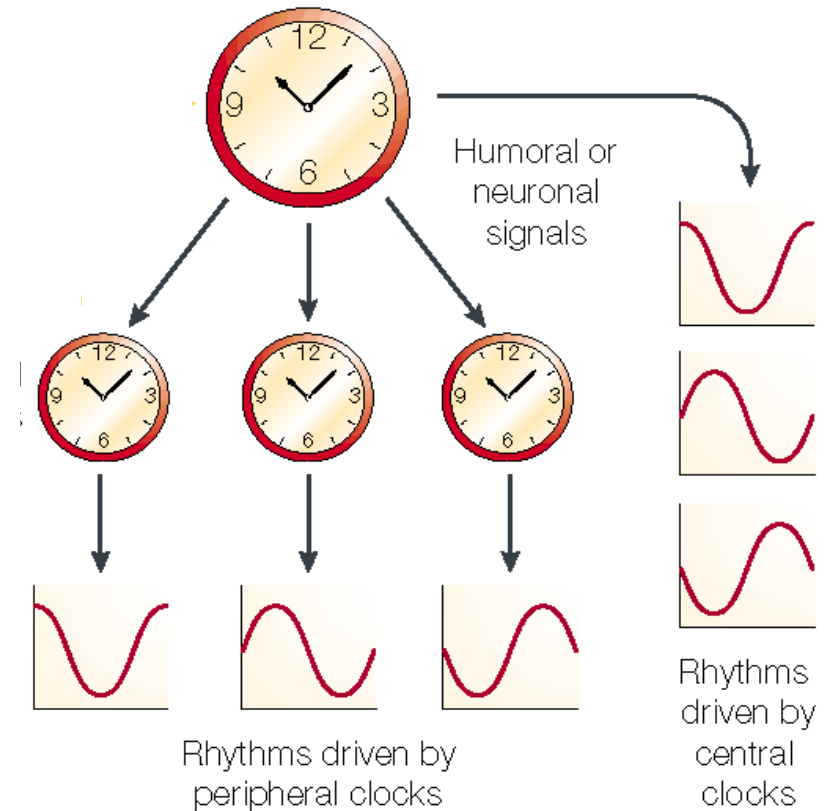
Sistema Circadiano

sistema hierárquico: marcapasso central modula marcapassos periféricos



Marca passo Central

Marca passos Periféricos



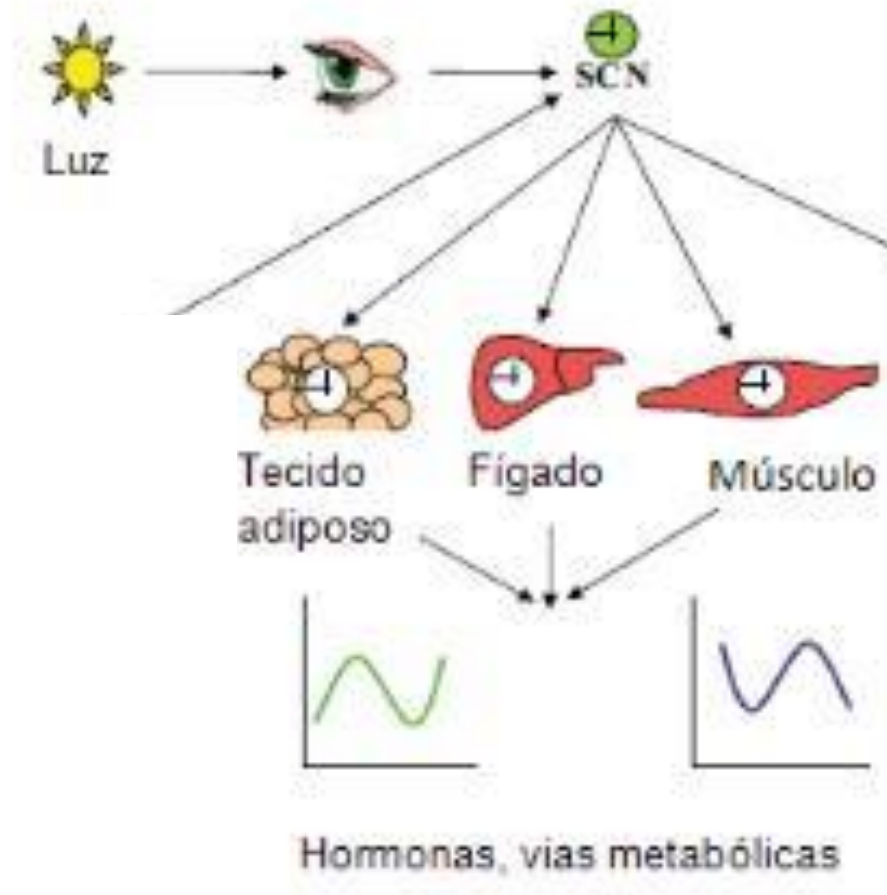
Organizador Biológico Central

coordena muitas vias de sinalização, atividades metabólicas, estrutura e função de organelas, assim como ciclo celular, etc.

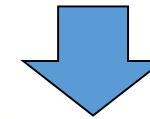
Resulta em uma sincronicidade das atividades com a sua ritmicidade endógena.

Sistema Circadiano

sincronização do SCH com o ambiente e transferência dessa sincronização para os relógios periféricos



SCN ou SCH:
Núcleo Supraquiasmático
do Hipotálamo



Sincronização entre o
relógio biológico e
os órgãos periféricos

Atividade Locomotora
Ciclo Sono-Vigília
Pressão Sanguínea
Temperatura

Sincronização entre o relógio biológico e os órgãos periféricos garante a sincronização de todo o organismo com o ambiente



Chartres Cathedral, France

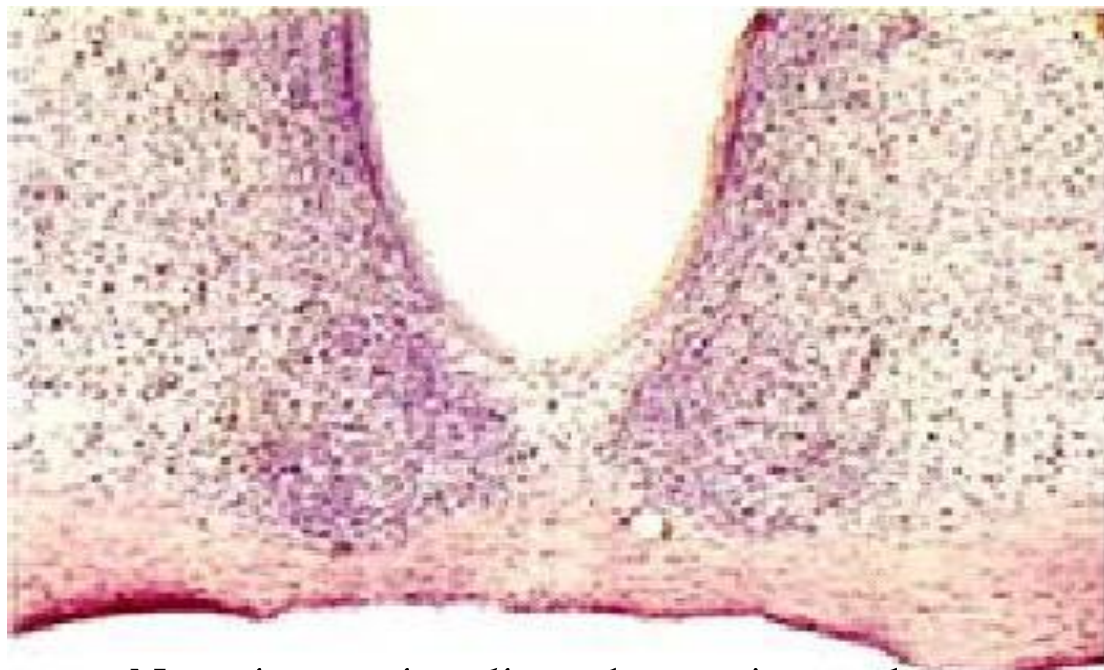
Organizador Biológico Circadiano
Núcleo Supraquiasmático

Núcleo Supraquiasmático

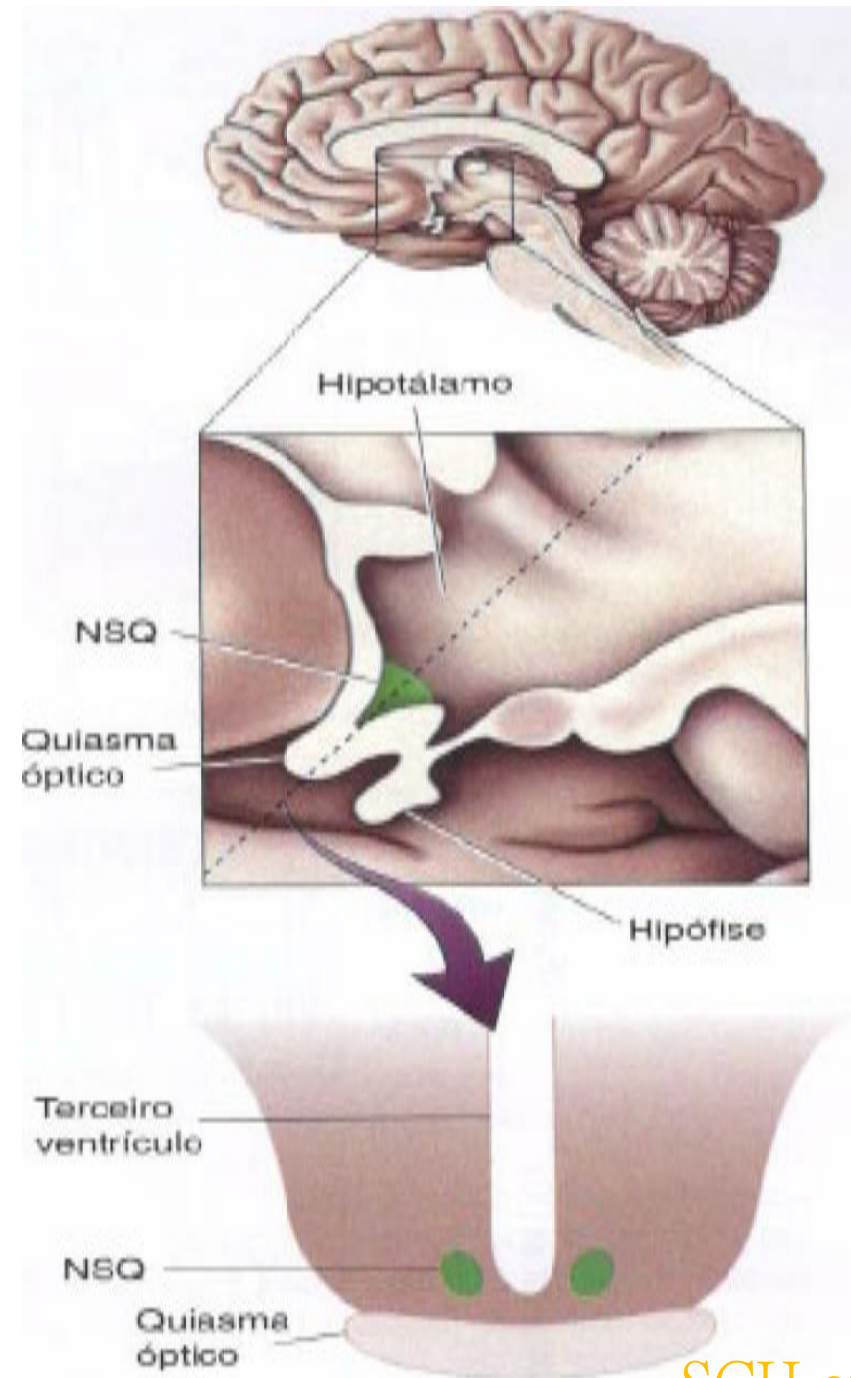
relógio hipotalâmico circadiano ou oscilador circadiano central

Grupo de células que apresentam oscilação funcional automática.

O relógio hipotalâmico (SCH ou SCN) gera o ritmo do dia-a-dia acoplado ao ciclo noite-dia.



Nos ritmos circadianos há um intervalo limite de 20-28 horas de oscilação do SCH.

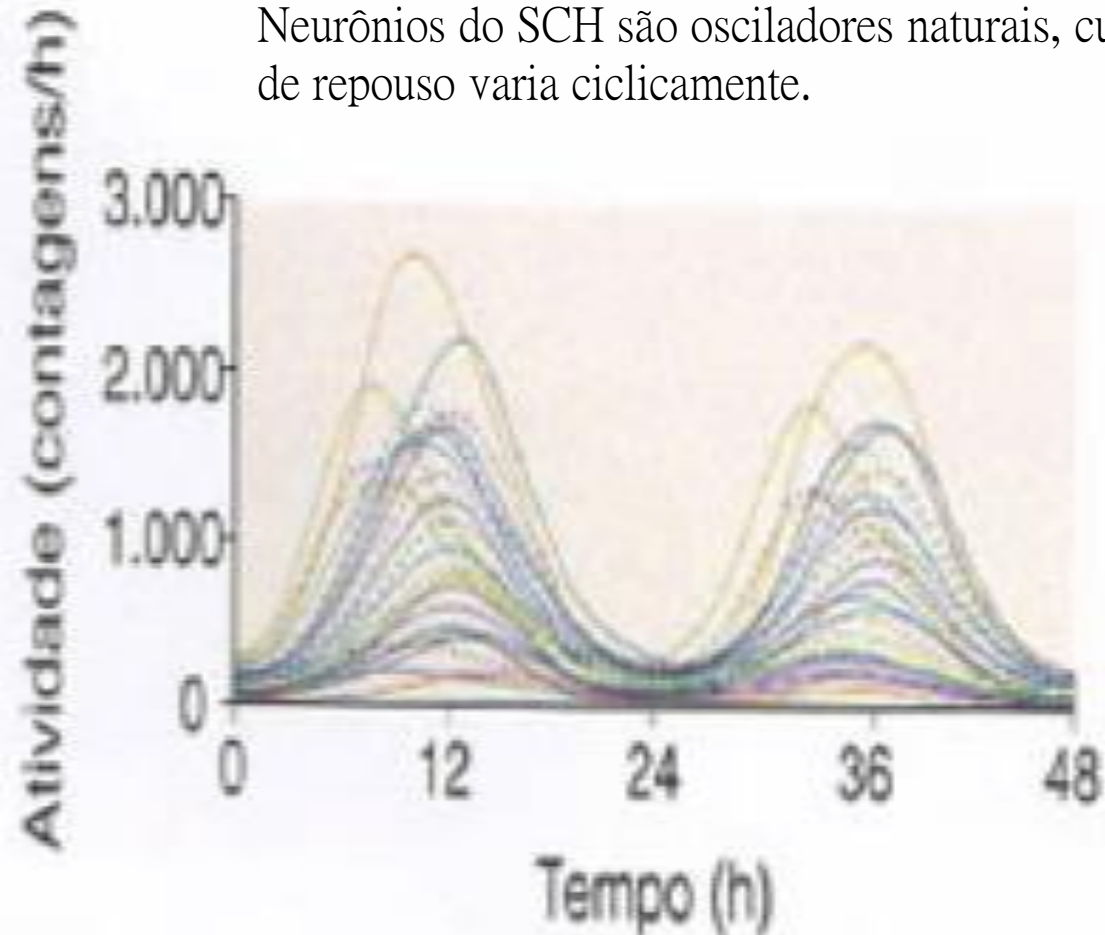


SCH ou SCN

Experimentos de registros do SCH, in vitro

atividade cíclica

Neurônios do SCH são osciladores naturais, cujo potencial de repouso varia ciclicamente.

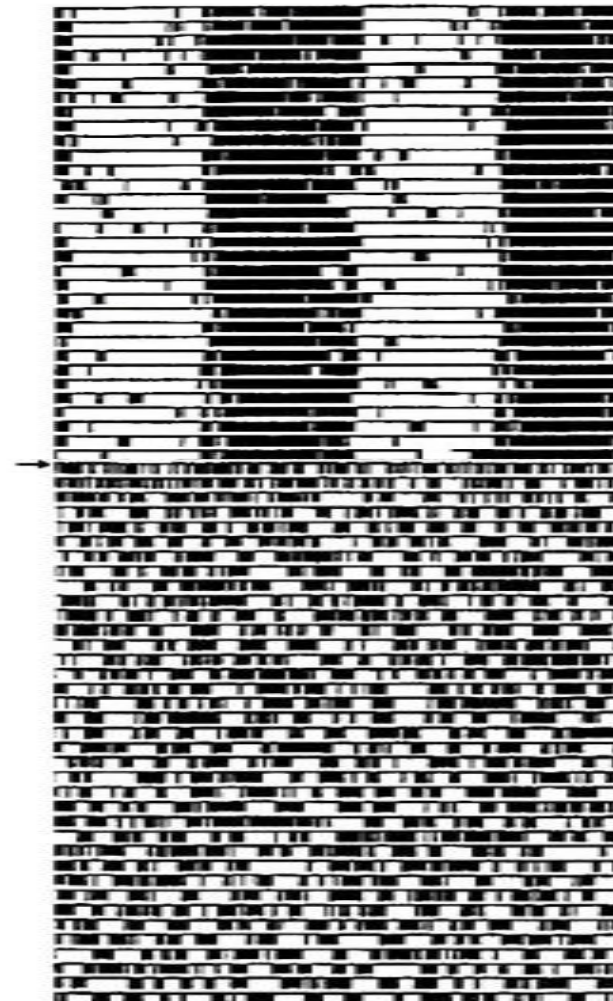
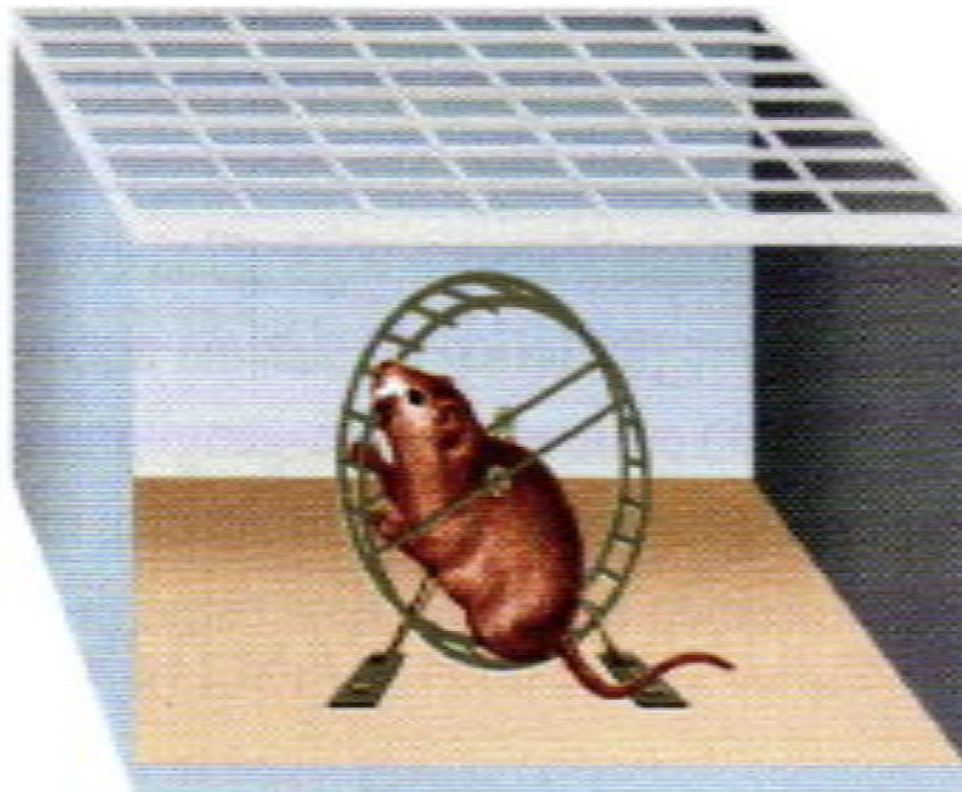


A cada ciclo o potencial de repouso oscila e atinge o limiar, surgindo potenciais de ação, que se conduzem através dos axônios.

Então o potencial de repouso é restaurado e seu valor volta a despolarizar lentamente.

Experimentos de lesões no SCH

animal perde a ritmicidade e os momentos de atividade tornam-se completamente aleatórios. O SCH confere periodicidade às funções normais.



Através do relógio biológico (SCH) se produz a sincronização do ser vivo ao Ciclos da Natureza.

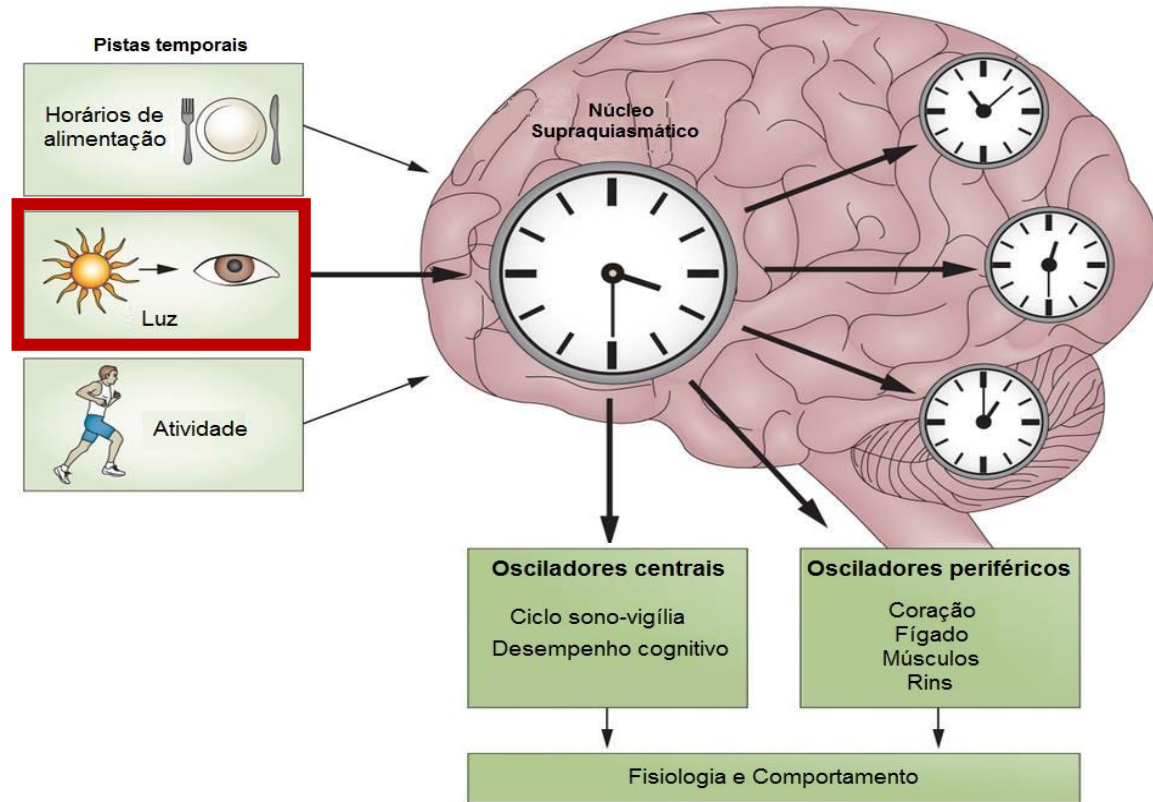


Zeitgebers, Sincronizadores ou Arrastadores

as oscilações externas sincronizadoras dos ciclos endógenos

O SCH gera ritmos internos na expressão gênica, eletrofisiologia e secreção hormonal – fundamentais para que o organismo funcione como um todo harmônico.

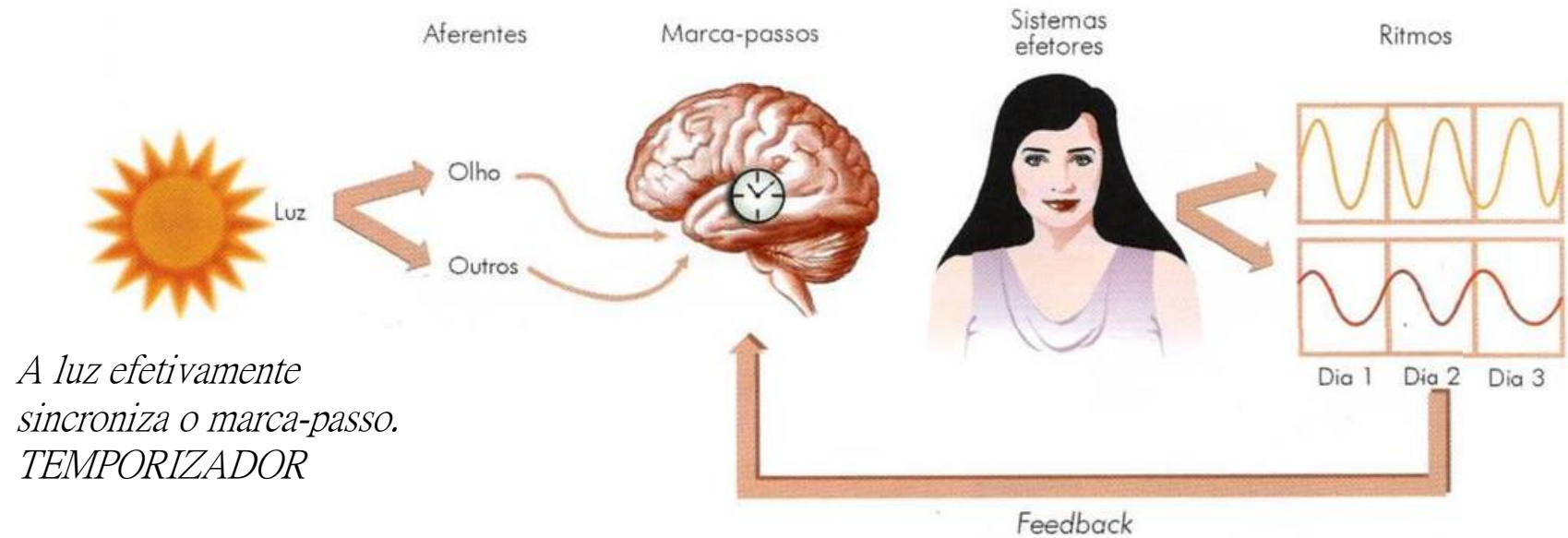
A organização temporal requer que os sinais internos de referência temporal sejam acessíveis ao resto do organismo; via mecanismos neurais como humorais.



Os relógios locais geram ritmos na expressão gênica, metabolismo e atividades fisiológicas.

Sistemas Temporizadores:

aferentes, marca-passos e eferentes



*A luz efetivamente
sincroniza o marca-passo.
TEMPORIZADOR*

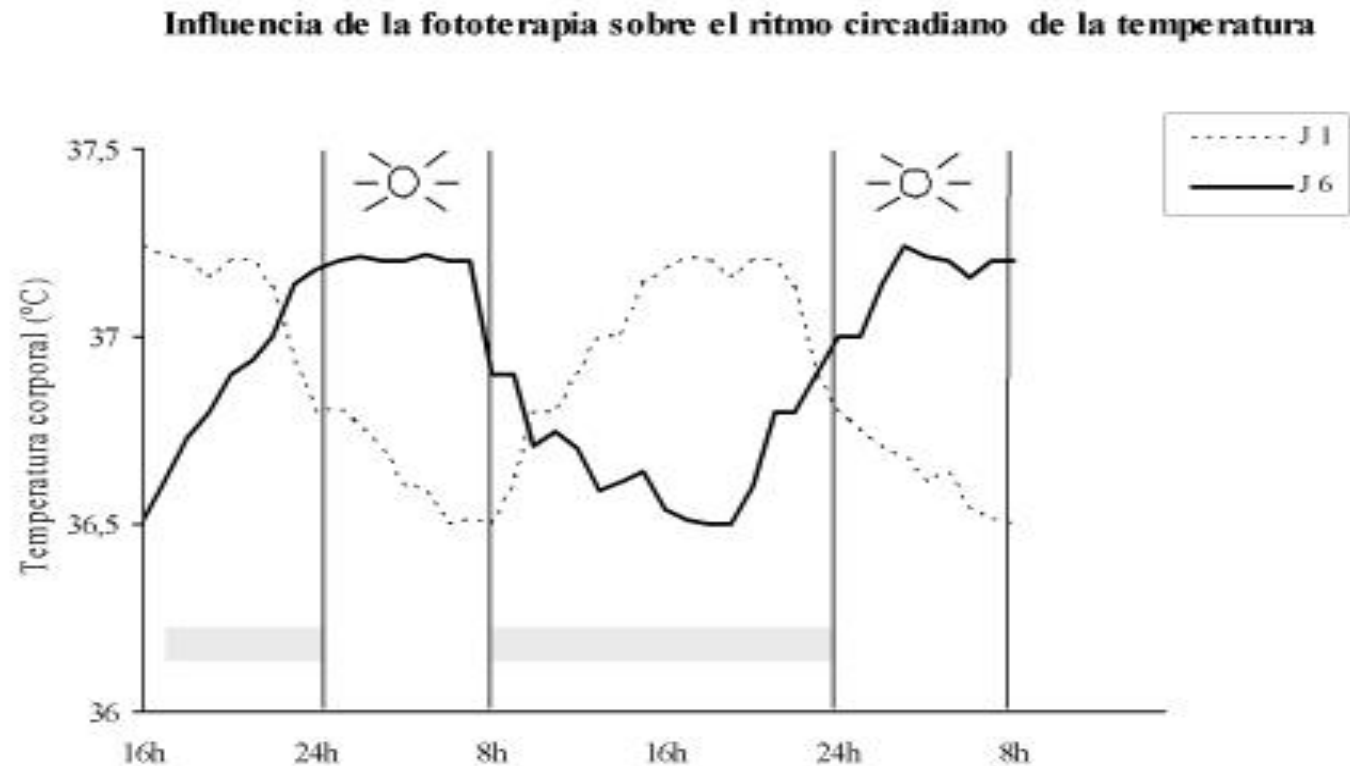
Induzem certas funções e comportamentos a operar em ritmos bem sincronizados com os ciclos naturais.



ajustáveis ao ambiente

Zeitgebers

promovem ajustes através de mecanismos biológicos específicos para cada espécie.



Curvas de reposta de fase em várias espécies mostram que iluminação e temperatura, têm efeitos sobre a expressão dos ritmos endógenos, promovendo ajustes através de mecanismos biológicos específicos e dentro de limites bem definidos para cada espécie.



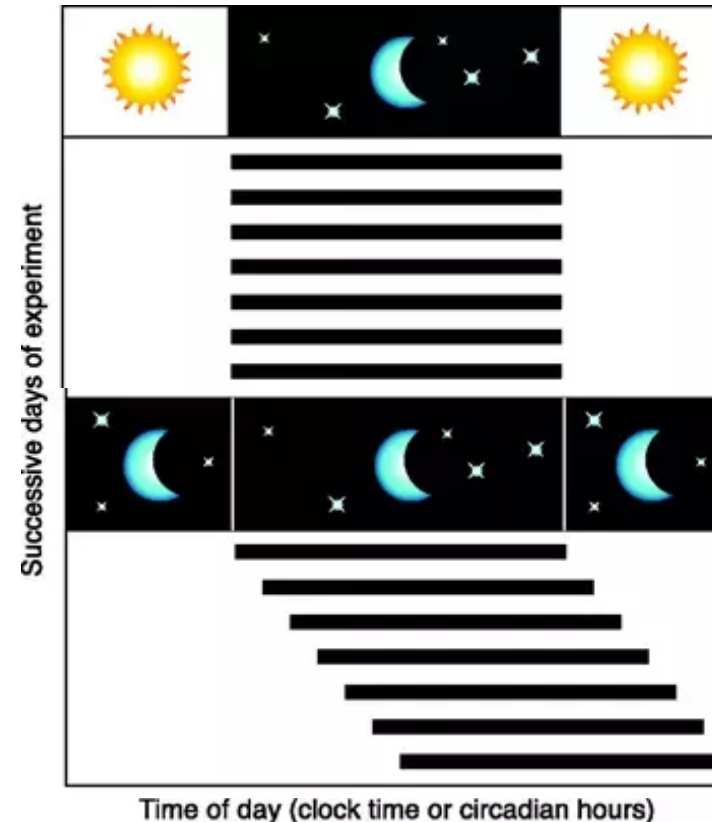
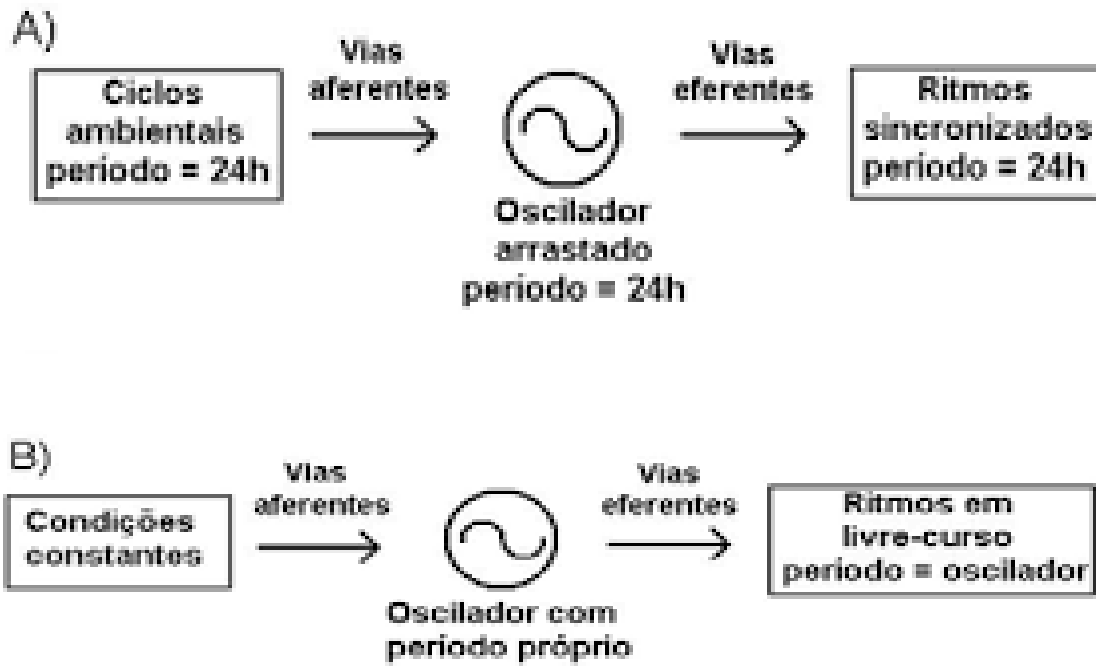
Importância dos Sistemas Temporizadores

Permite previsões – alterações funcionais.

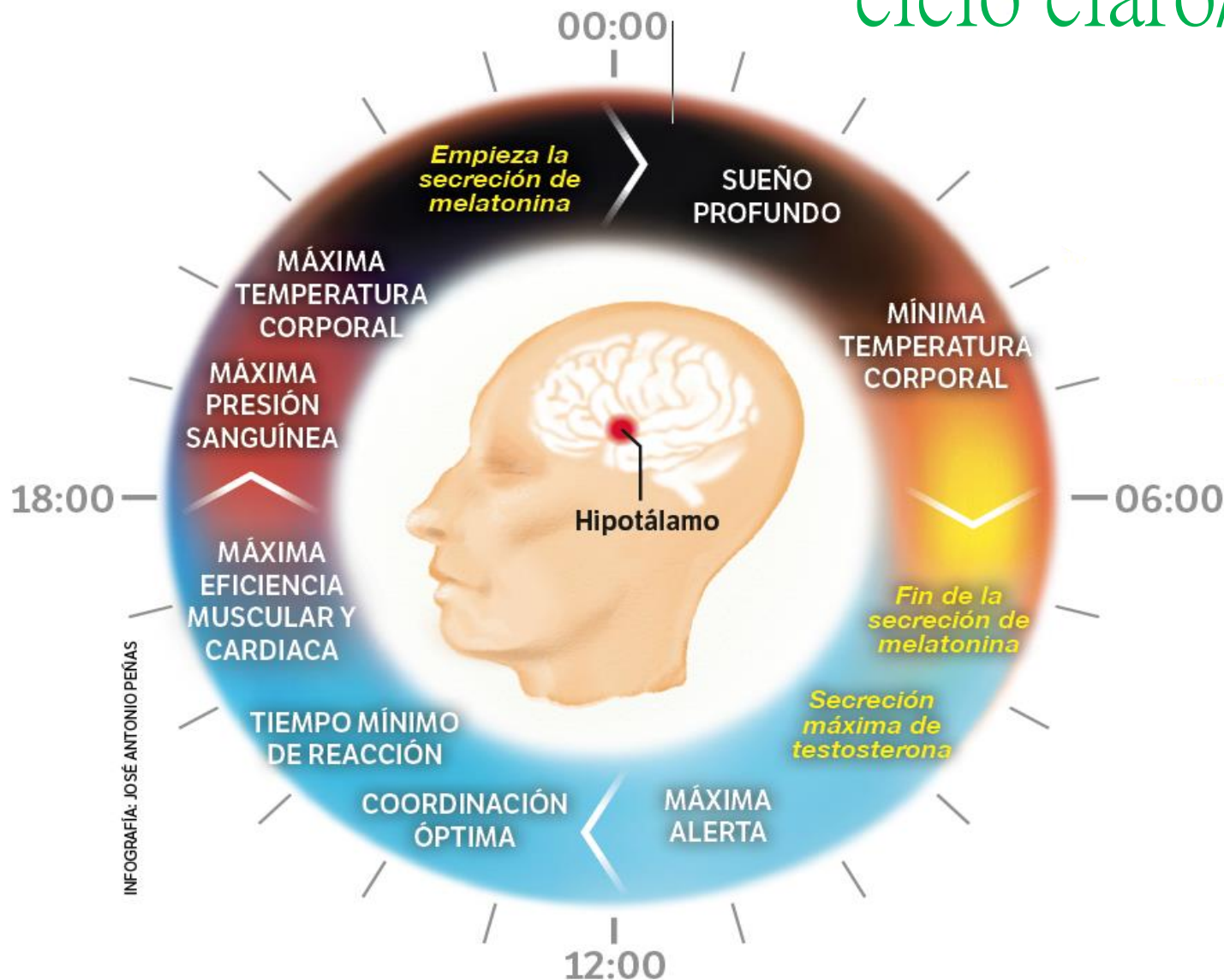
Confere flexibilidade ao organismo – mediante pistas ambientais – relógio – padrão de atividade diária ritmica.

A sincronia apresenta grande valor adaptativo para todos no meio aonde ele vive.

Ritmos Sincronizado e Livre Curso



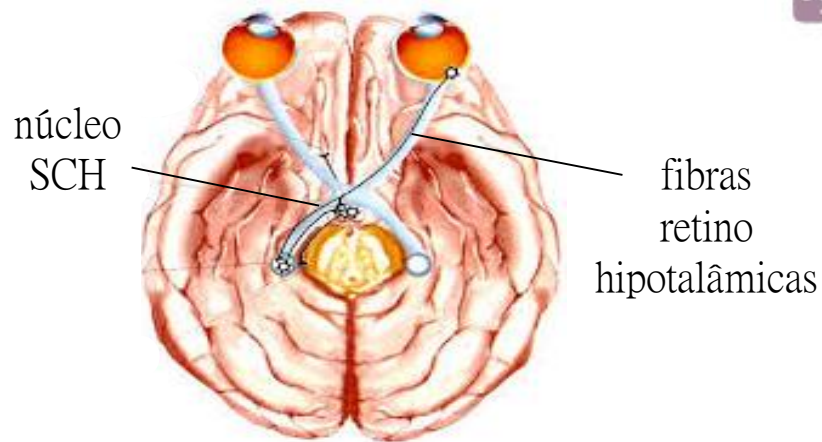
Sincroniza  o de ritmos circadianos com ciclo claro/escuro



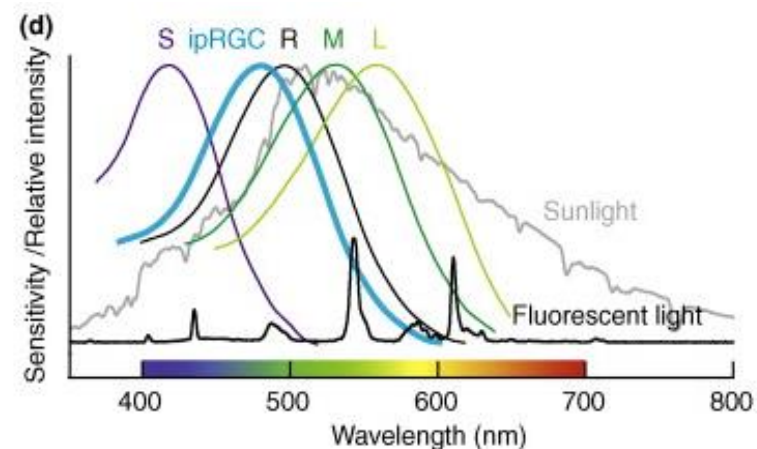
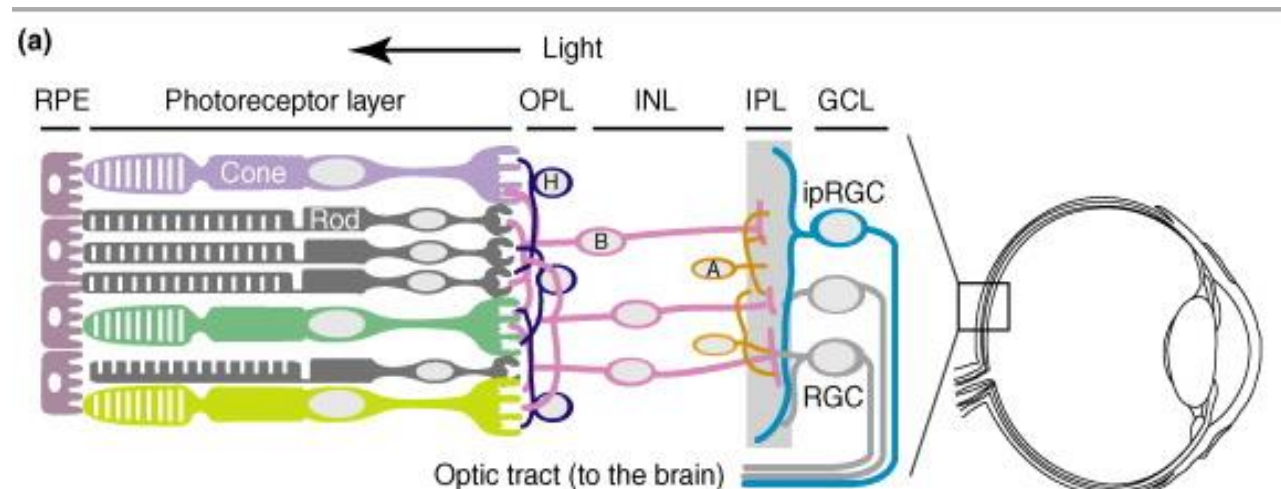
Fotopigmento Melanopsina na Retina

é um fotopigmento encontrado em células ganglionares fotossensíveis da retina, as que estão envolvidas na regulação do ritmo circadiano. (*gene de expressão circadiana*)

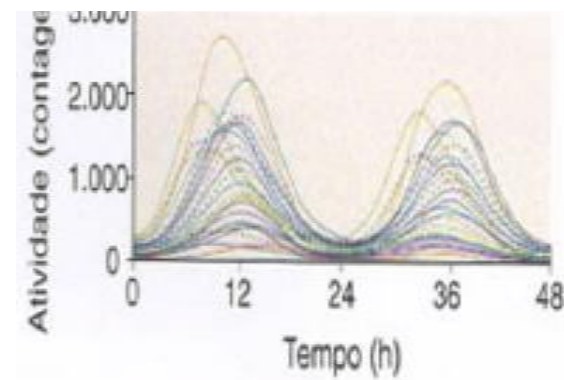
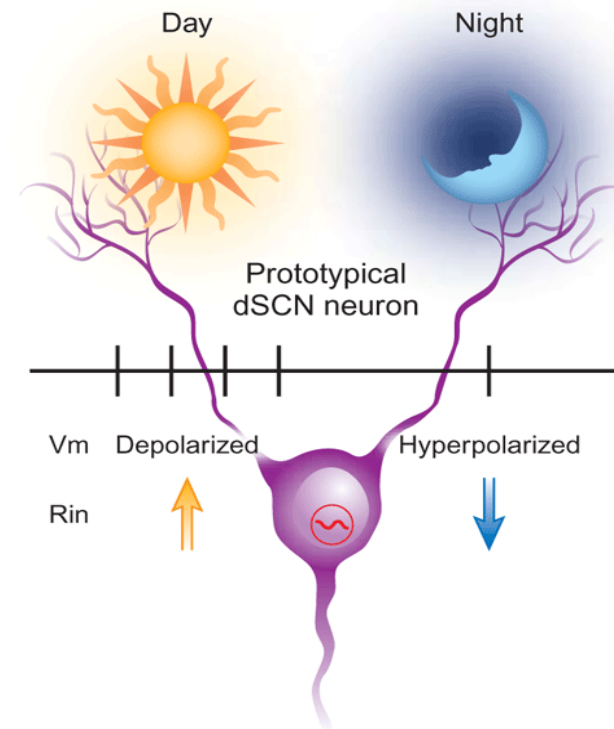
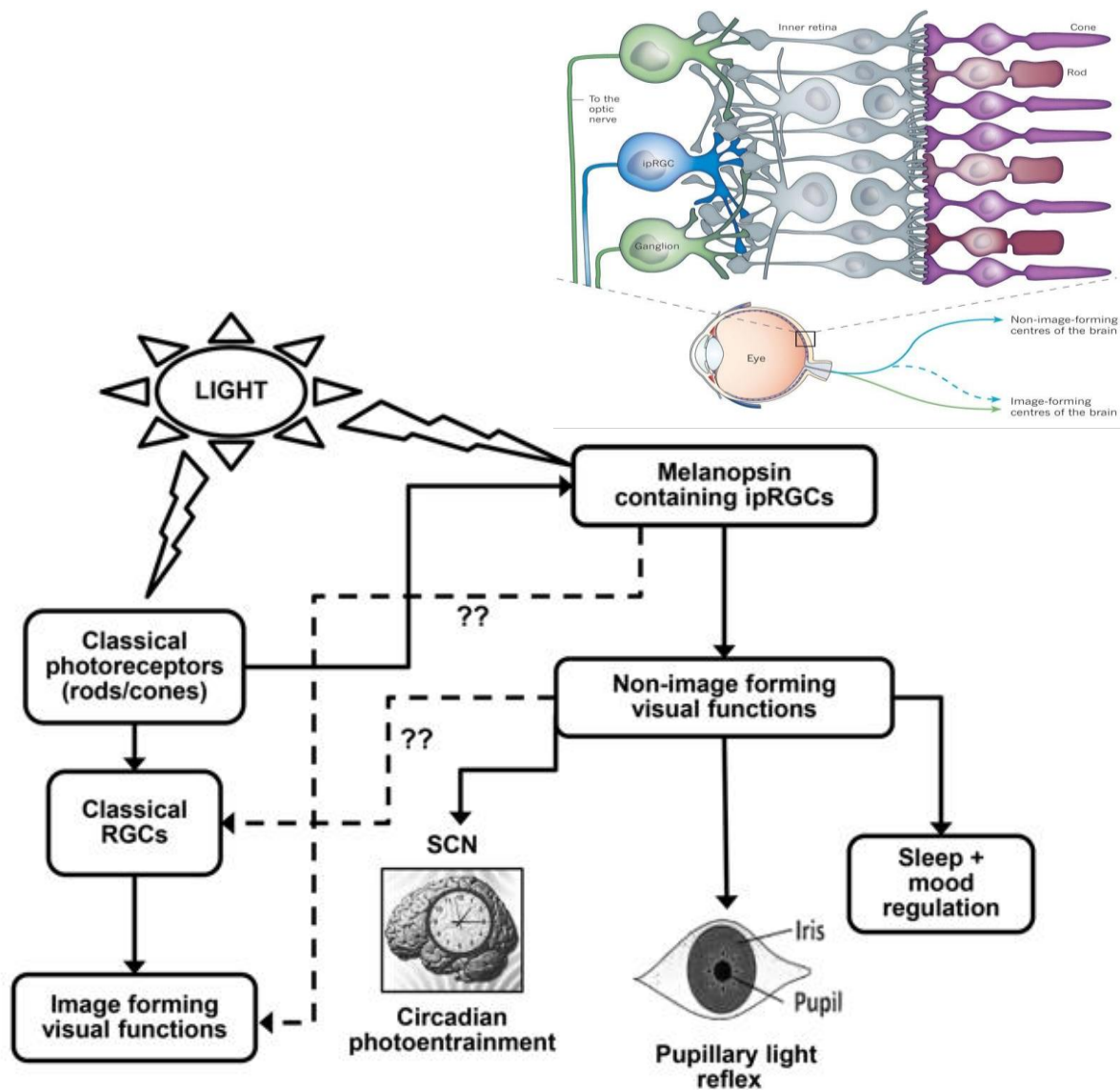
Melanopsina tem o pico de sensibilidade espectral na faixa ~480 nm (azul) da luz visível. Distinta dos cones e bastonetes.



A luz influencia o SCH através das fibras retino-hipotalâmicas.

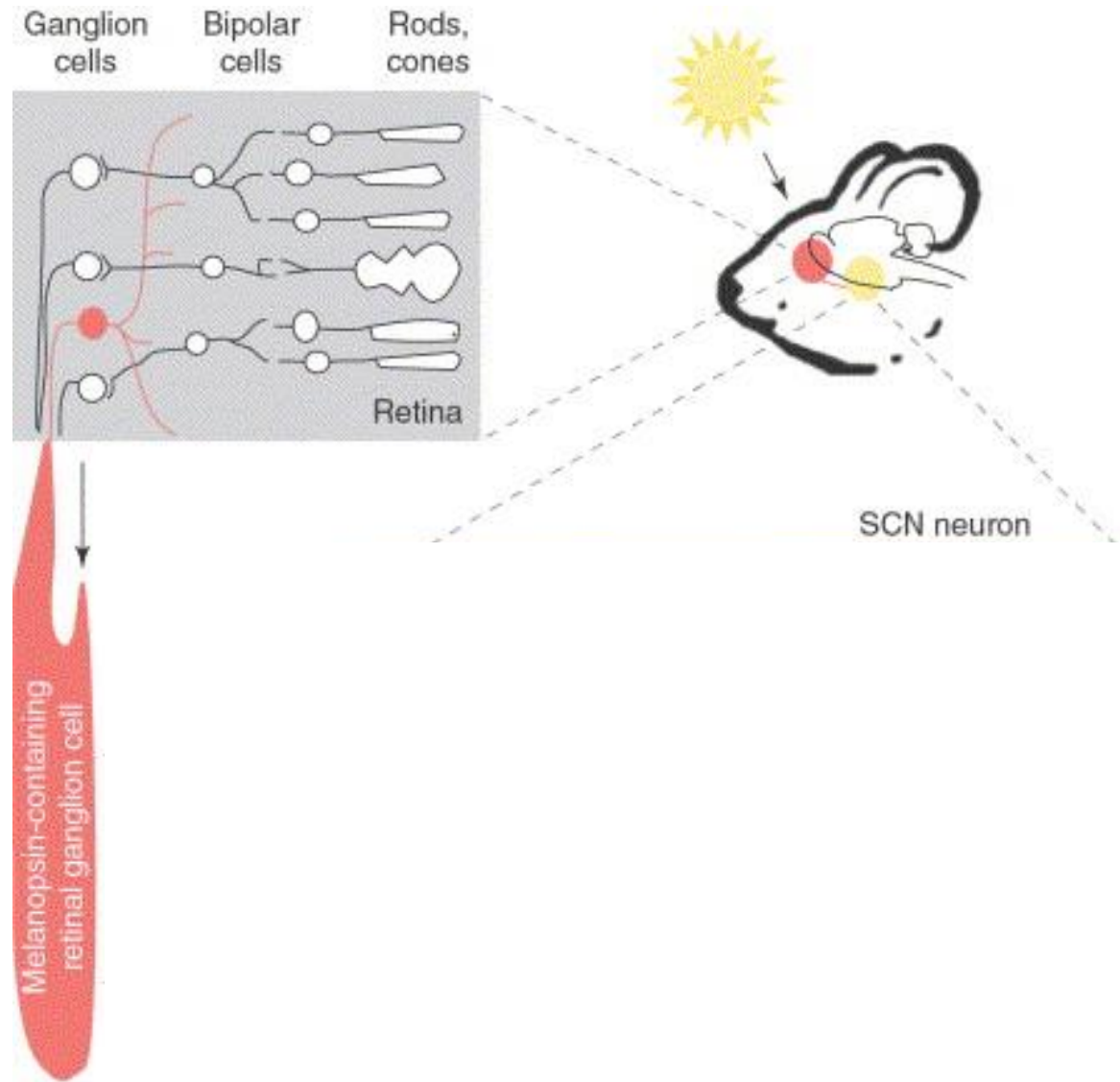


Ativação da Melanopsina



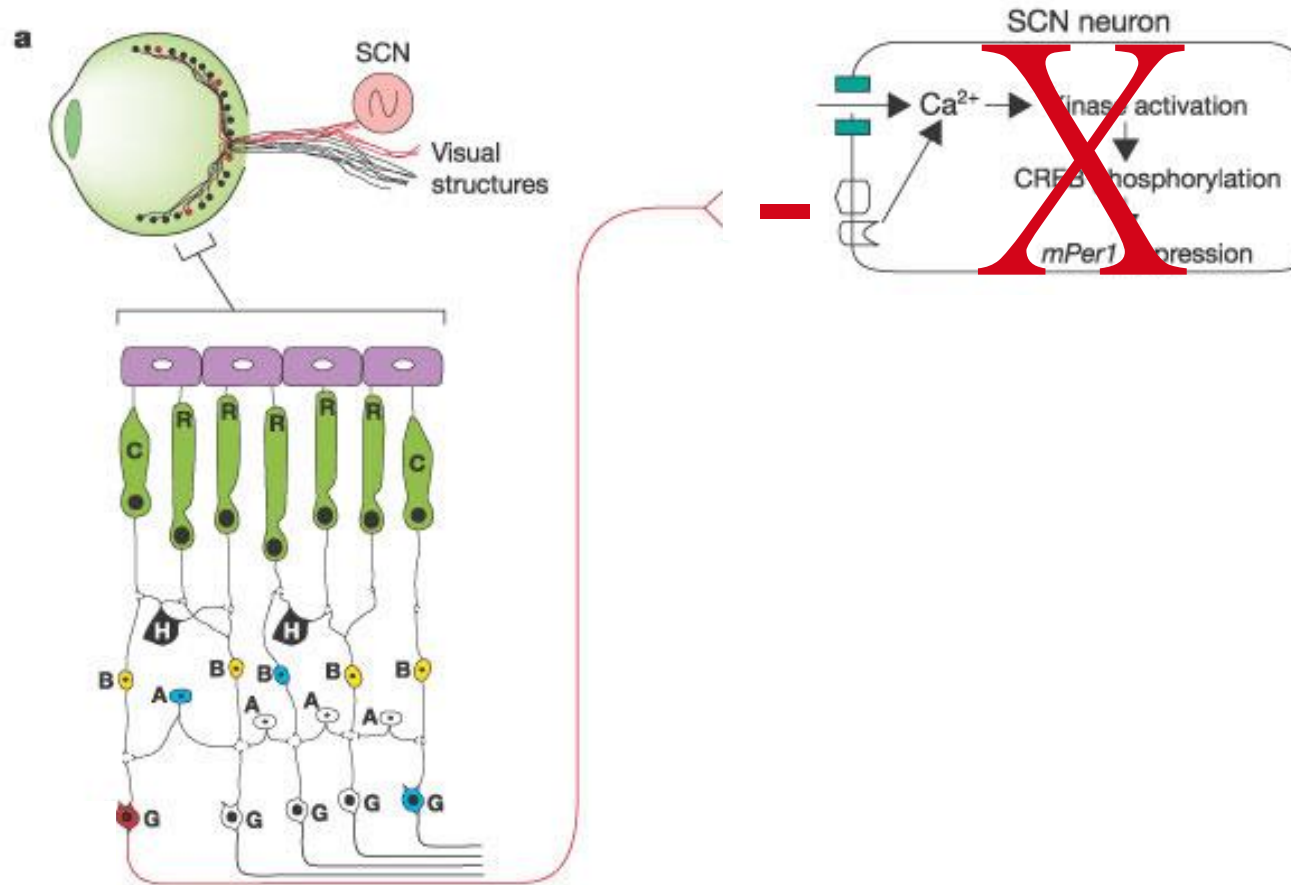
Efeito da luz no SCH

Ação da Célula Ganglionar - Melanopsina



GLU e e PACAP
(peptídeo ativador de adenilato
ciclase hipofisária)
responsáveis pela mediação das
propriedades sincronizadoras da luz.

Mecanismo molecular circadiano em mamíferos

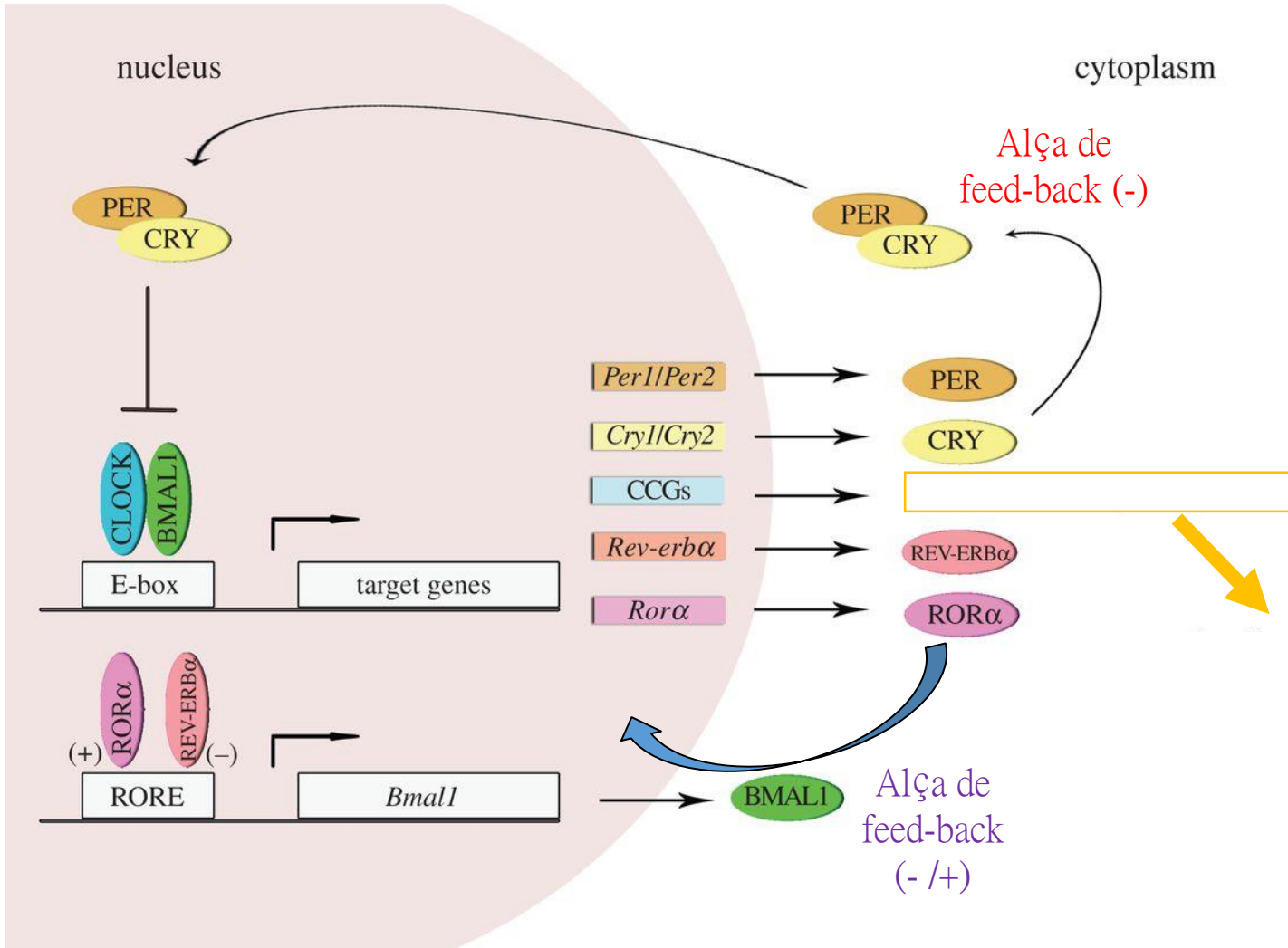


A fosforilação da CREB desencadeia a ativação do heterodímero CLOCK-BMAL1, ligado ao sítio regulatório E-box; desencadeia a transcrição dos genes circadianos, Genes *Period* (*Per1* e *Per2*) e *Cryptochrome* (*Cry1-2*), *Reverba*, *Rora* e CCGs. (*oscilação em 24h*)

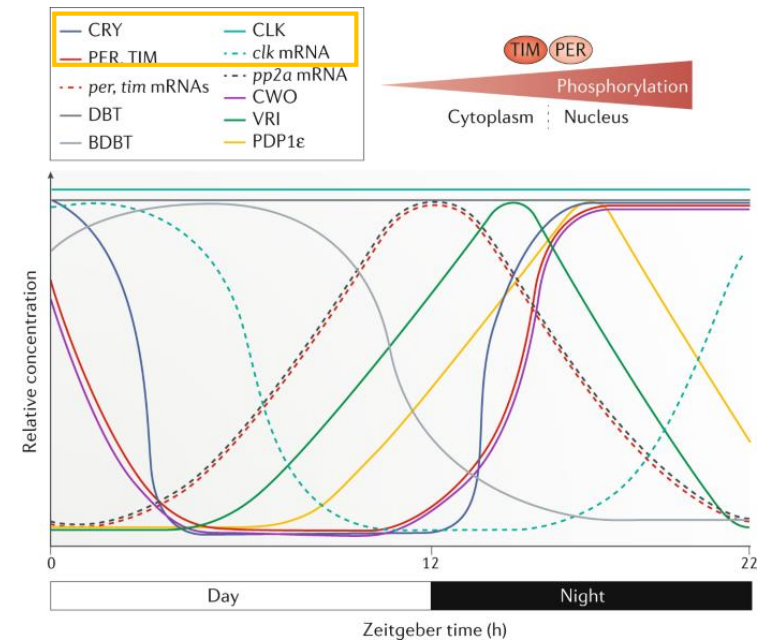
CCGs = clock controlled genes

CREB = cAMP response element-binding protein

Mecanismo molecular circadiano em mamíferos

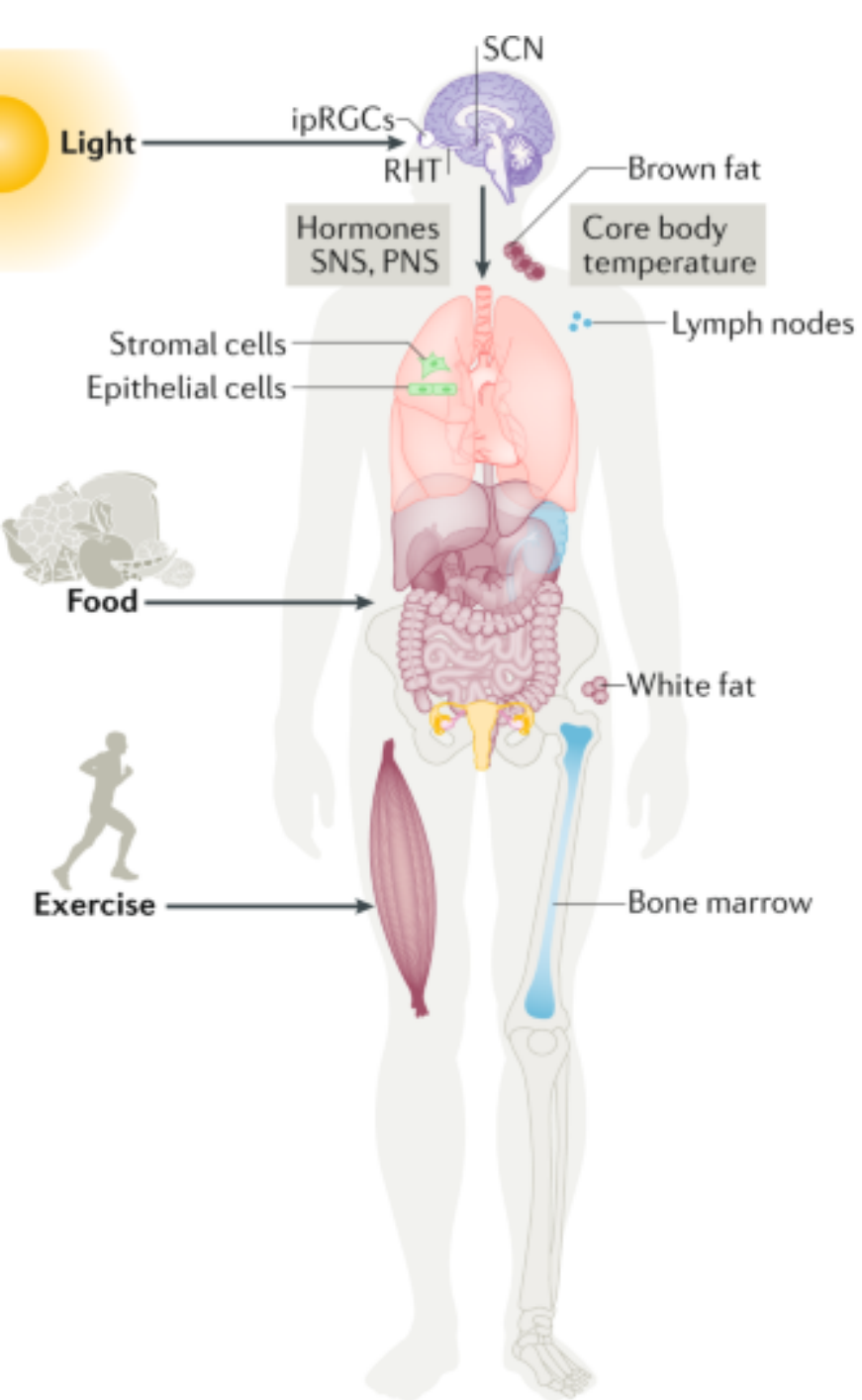


O ciclo circadiano tem início nas primeiras horas da manhã com a ativação da transcrição de CCGs, per e cry por CLOCK/BMAL1. (transcricional)



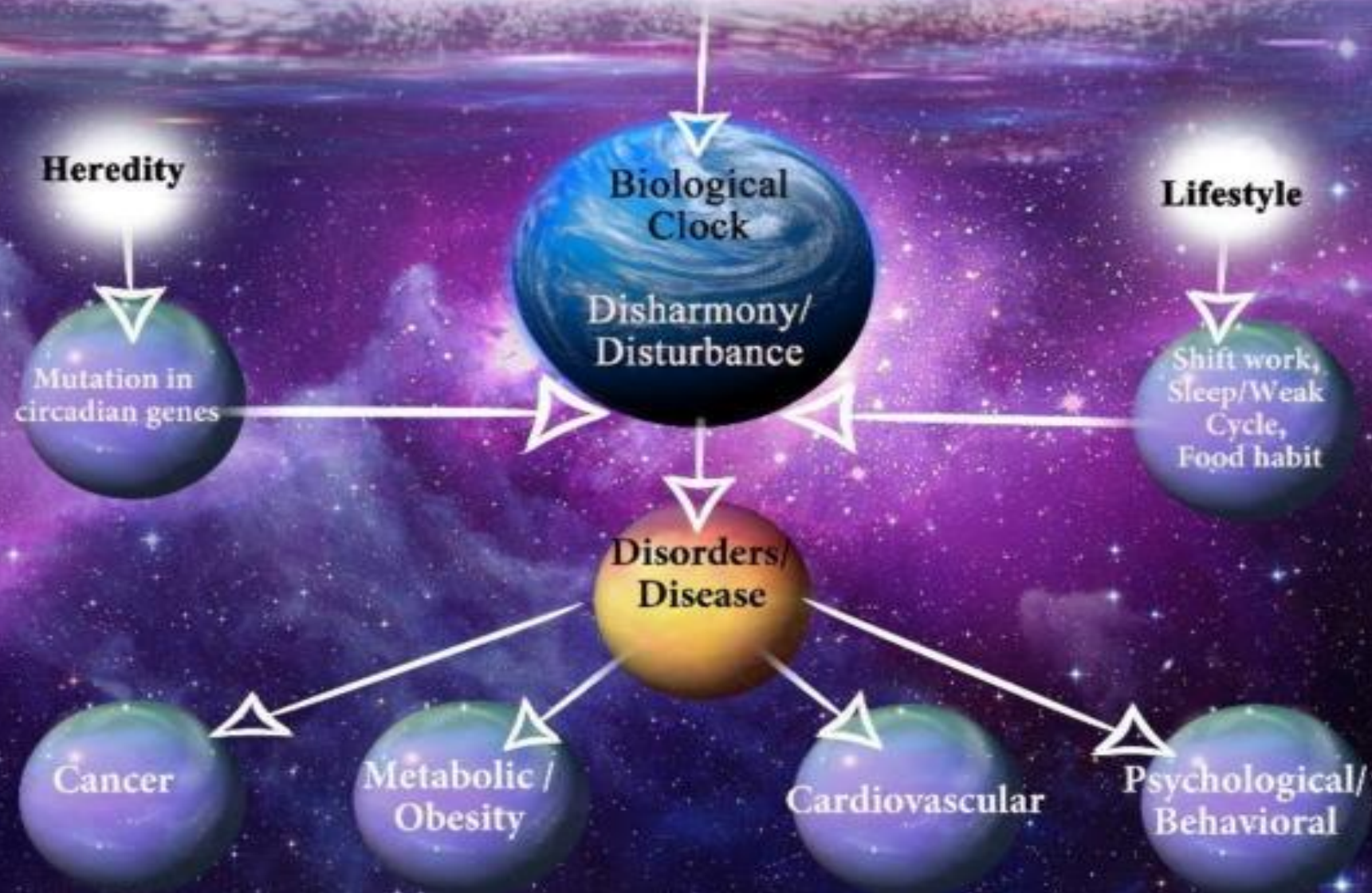
Nature Reviews Molecular Cell Biology volume 21, pages67–84 (2020)

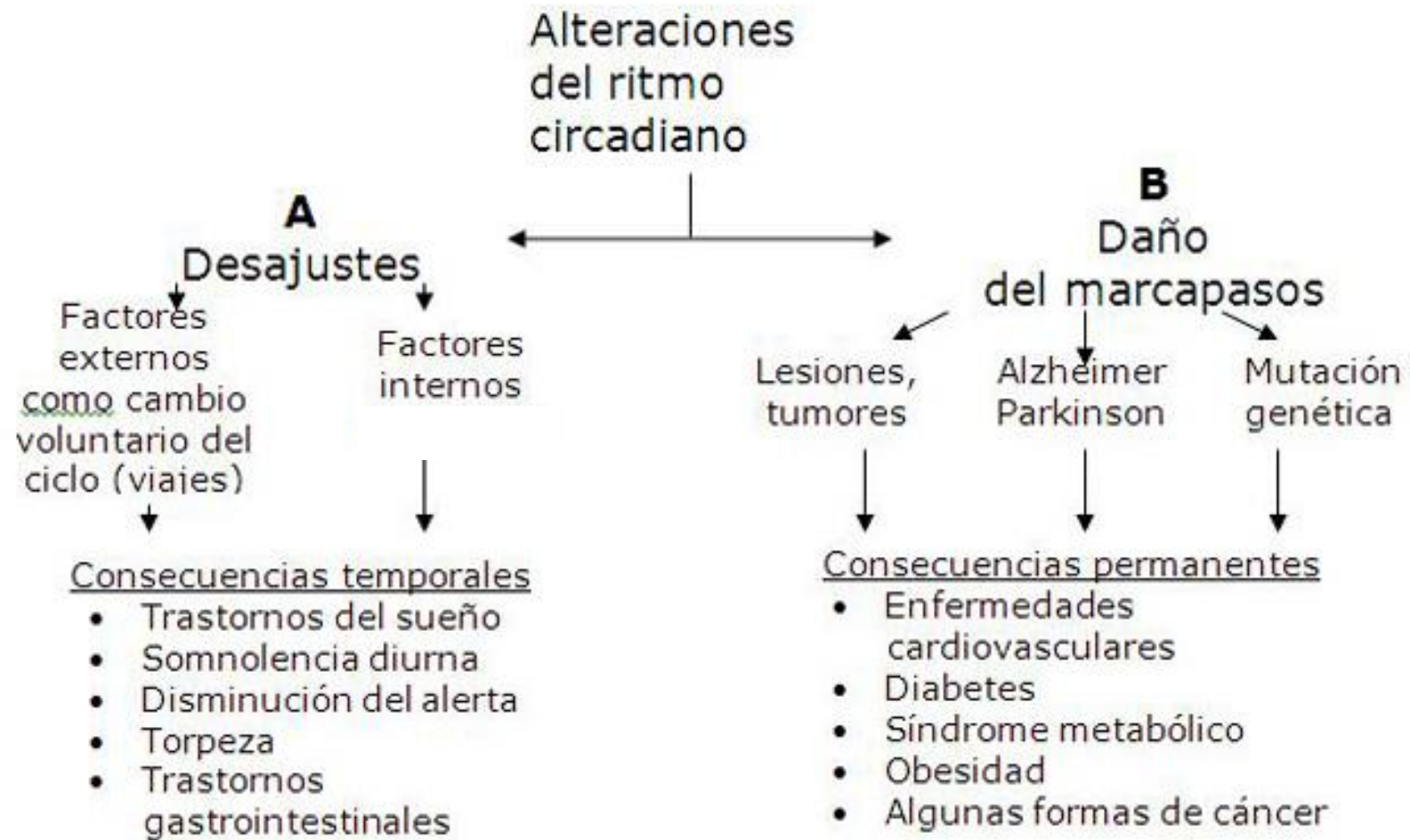
A regulação da expressão dos *CCGs confere ritmicidade a uma variedade de processos moleculares e fisiológicos do organismo.*
A transcrição dos genes circadianos, (*Per1 e 2, Cry 1 e 2, Reverb α , Ror α*) conferem os mecanismos de retroalimentação negativa e positiva.



Domínios Fisiológicos com ritmicidade circadiana

Seasons / Magnetic Waves / Cosmos Spin/ Ecosystem / High Altitude / Light





A ruptura do relógio está associada com cânceres humanos, doenças metabólicas e envelhecimento.

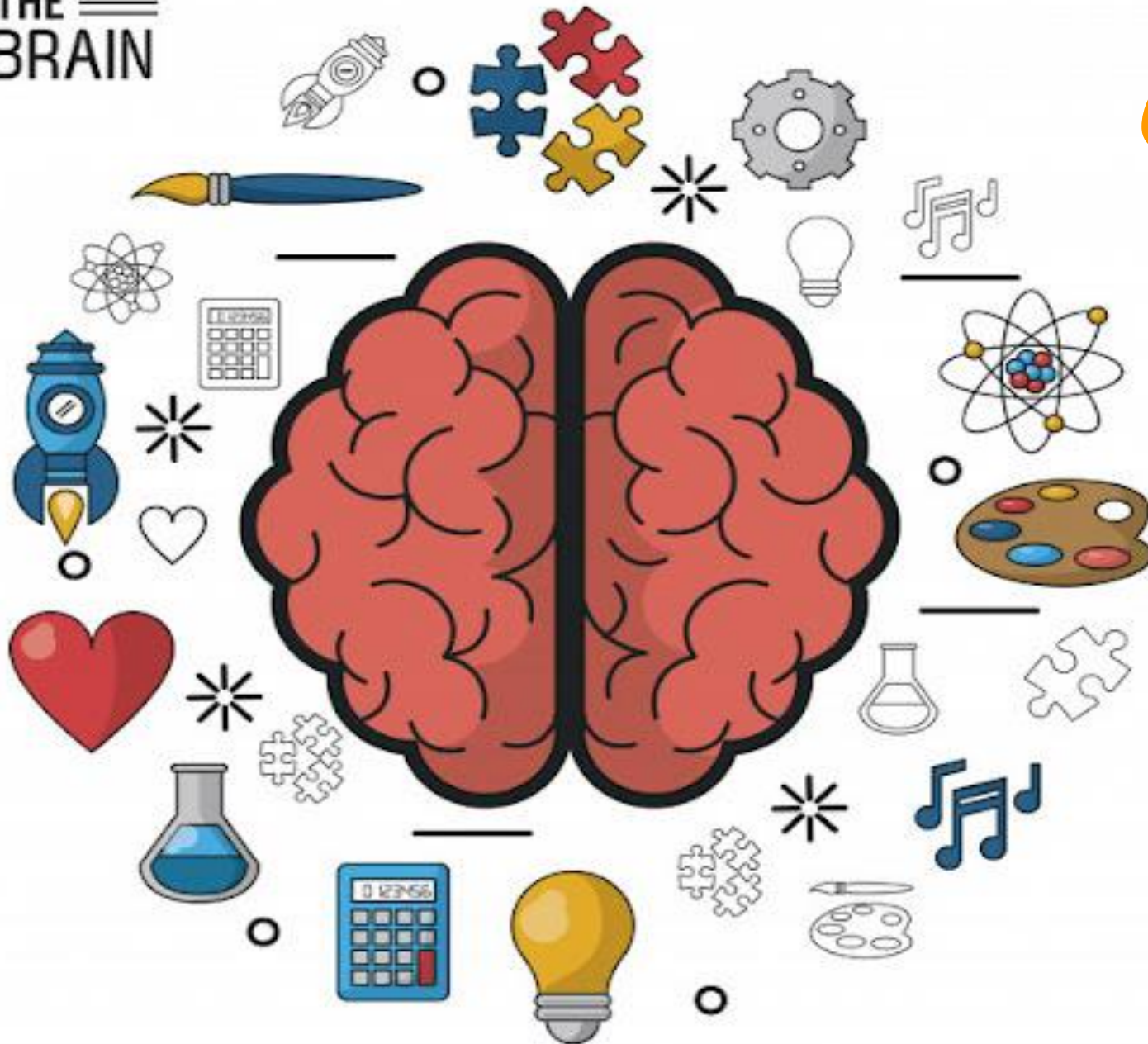
Maior compreensão sobre o relógio biológico permitirão novas abordagens terapêuticas para o tratamento de doenças.

Perguntas

1. Para que serve um sistema circadiano? Por que é importante?
2. Como se dá a sincronização do SCH com os ciclos da Natureza?
3. Como funciona o mecanismo molecular circadiano do SCH?



THE
BRAIN



Obrigada!