

Glossário

Mirian David Marques¹ & Gisele Oda²

¹Museu de Zoologia, Universidade de São Paulo

²Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo

Estudando propriedades temporais, uma novidade dentro da biologia, especialistas em cronobiologia precisaram desenvolver métodos experimentais especiais e uma nova terminologia que descrevesse adequadamente conceitos e fenômenos. Os termos foram surgindo aos poucos, à medida que se fazia necessária uma descrição precisa dos processos encontrados. Através de uma vista geral nos termos abaixo, podemos ter uma ideia dos diferentes caminhos percorridos pelos pioneiros no estudo dos ritmos biológicos, ora adotando a terminologia clássica da física de movimentos oscilatórios, ora criando neologismos, como *zeitgeber*, *acrofase* e *circadiano*.

Neste glossário, apresentamos apenas alguns dos termos empregados, aqueles usados mais frequentemente. Mantivemos a forma tradicional e mais aceita pela comunidade de cronobiólogos, apesar de que novas denominações têm surgido, causando, às vezes, problemas de compreensão dos fenômenos que deveriam descrever com precisão.

Para outras definições, poderão ser consultadas as referências:

Aschoff J, Klatter K, Wever R. 1965. Circadian vocabulary. In: *Circadian Clocks*, J Aschoff (ed.). Amsterdam: North-Holland Publishing Co.

Glossário. 2003. In: *Cronobiologia: Princípios e Aplicações*, N Marques e L Menna-Barreto (orgs.) p. 361-368.

Refinetti R. <http://www.circadian.org/dictionary.html>

Termos

Acoplamento (inglês “coupling”) – interação de dois osciladores, resultando em ajustes mútuos de seus períodos e fases.

Ad libitum (latim “à vontade”) – condição de manutenção de animais em laboratório em que alimentos e/ou água são disponibilizados continuamente.

Acrofase (inglês: “acrophase”) – fase na qual a variável rítmica assume o valor máximo. Unidade: hora/minutos ou graus/minutos.

Actograma (inglês: “actogram”) – representação gráfica do padrão de atividade/inatividade de um organismo. O gráfico consiste no empilhamento de registros de 24 horas cada um, de modo a facilitar a visualização da distribuição temporal da atividade e do repouso.

Adiantamento de fase – ver “deslocamento de fase”

Amplitude (inglês: “amplitude”) – diferença entre os valores máximo e médio de uma variável rítmica. Unidade: mesma da variável medida.

Arrastamento (inglês: “entrainment”) – processo dinâmico no qual um ciclo externo força um oscilador, modificando o seu período e estabelecendo uma relação de fase fixa entre eles.

Arrastamento paramétrico (inglês: “parametric entrainment”) – forma de arrastamento devida principalmente ao forçamento contínuo do *zeitgeber*. No arrastamento por um ciclo claro/escuro, a luz atua continuamente (parametricamente) sobre o oscilador durante toda a fotofase.

Arrastamento não paramétrico (inglês: “non-parametric entrainment”) – forma de arrastamento devida à ação impulsiva do *zeitgeber*, restrita a fases discretas do oscilador. Em condições naturais, os impulsos acontecem nos crepúsculos matutino e vespertino.

Atraso de fase – ver “deslocamento de fase”

Catemeridade – padrão exibido por animais que apresentam episódios de atividade em intervalos esporádicos e randômicos durante o dia ou à noite. Durante esses episódios, ocorrem forrageamento, interações sociais e todas as atividades que garantem a sobrevivência da espécie. Padrões catêmeros foram originalmente descritos em primatas.

Circadiano (inglês: “circadian”) – cerca de um dia.

Circarritmo (inglês: “circa-rhythm”) – ritmo endógeno, gerado por um oscilador cujo período é semelhante àquele de um ciclo ambiental (dia/noite, marés, lunar, etc) e que, em condições naturais, é arrastado por ele.

Criofase – ver “termoperíodo”

Curva de resposta de fase (acrônimo: CRF) (inglês: “phase response curve”, PRC) – demonstração gráfica de deslocamentos de fase (atrasos e adiantamentos) causados por uma única perturbação administrada nas diferentes horas circadianas de um oscilador em livre curso.

Deslocamento de fase (símbolo $\Delta\phi$) (inglês: “phase shift”) – mudança de fase, que pode ser: adiantamento de fase (símbolo $+\Delta\phi$) (inglês: “phase advance”) ou atraso de fase (símbolo $-\Delta\phi$) (inglês: “phase delay”).

Dessincronização (inglês: “desynchronization”) – perda da sincronização entre um ritmo e seu *zeitgeber* ou entre dois ritmos.

Dessincronização interna (inglês: “internal desynchronization”) – perda da sincronização entre ritmos de um mesmo organismo, pela quebra da ordem temporal interna.

Dia subjetivo (inglês: “subjective day”) – “dia” na escala de tempo de organismo em livre-curso. Por exemplo, horários em que um animal diurno expressa atividade, em condição ambiental constante de claro ou de escuro.

Diário (inglês: “daily”) – com a duração precisa de um dia.

Diurno (inglês: “diurnal”) – caracterização de um fenômeno periódico diário que ocorre durante o dia, em ciclos dia/noite. Oposto de ‘noturno’.

Fase (símbolo letra grega ϕ , fi) (inglês: “phase”) – tempo correspondente a uma fração do período de uma oscilação.

Fotoperíodo (inglês: “photoperiod”) – relação entre a duração das fases de claro e de escuro, em ciclo claro/escuro, dividido em:

- fotofase (inglês: “photophase”): fase de claro do fotoperíodo

- escotofase (inglês: “scotophase”): fase de escuro do fotoperíodo

Fotoperíodo esqueleto (inglês: “skeleton photoperiod”) – regime de iluminação em que são empregados dois pulsos de luz que simulam os crepúsculos matutino e vespertino.

Frequência (inglês: “frequency”) – o recíproco de ‘período’: número de vezes que um fenômeno ocorre em um determinado intervalo de tempo.

Hora circadiana (inglês: “circadian time”) – unidade de tempo que corresponde a $\tau/24$ h.

Hora do zeitgeber (inglês: “zeitgeber time”) – unidade de tempo que corresponde a $1/24$ do período de um zeitgeber.

Infradiano (inglês: “infradian”) – que tem uma frequência menor do que uma vez por dia, portanto com um período mais longo (até 28h) que o circadiano.

Livre curso (inglês: “free-run”) – estado do oscilador biológico quando o organismo é submetido à condição experimental em que todas as variáveis ambientais são mantidas constantes.

Mascaramento (inglês: “masking”) – processo de sincronização ou de perturbação da expressão de um ritmo provocado por um fator ambiental sem que haja modificação do período ou da fase do oscilador.

MESOR acrônimo de “Midline Estimating Statistic of Rhythm” – é o valor médio da curva ajustada a uma série temporal de variável rítmica.

Noite subjetiva (inglês “subjective night”) – “noite” na escala de tempo de organismo em livre curso. Por exemplo, horários em que um animal noturno expressa atividade, em condição ambiental constante de claro ou de escuro.

Noturno (inglês: “nocturnal”) – caracterização de um fenômeno periódico que ocorre durante a noite, em ciclos dia/noite.

Ordem temporal interna (inglês: “internal temporal order”) – estado em que ficam arranjados os diversos ritmos de um organismo. É expressa pelo estabelecimento de relações de fase estáveis entre os diferentes osciladores internos.

Oscilador (inglês: “oscillator”) – sistema capaz de gerar uma variação periódica em uma variável de estado.

Período (inglês: “period”) – intervalo de tempo em que uma oscilação se completa.

Pós efeitos (inglês: “after-effects”) – propriedade do ritmo detectada em condição de livre curso, que faz com que a expressão rítmica mantenha traços de uma condição prévia de arrastamento.

Relação de fase (símbolo letra grega ψ , psi) (inglês: “phase relation”) – Diferença entre duas fases de referência correspondentes a dois osciladores.

Ritmo biológico (inglês: “biological rhythm”) – variável fisiológica/comportamental que assume valores que variam periodicamente.

Ritmo circadiano (inglês “circadian rhythm”) – ritmo biológico gerado endogenamente com um período de cerca de 24 horas, detectado em condições ambientais constantes.

Ritmo diário (inglês “daily rhythm”) – ritmo biológico exibido por um organismo em condições naturais, com período igual a 24 horas. Importante: nem todos os ritmos diários são circadianos.

Ritmo endógeno (inglês: “endogenous rhythm”) – ritmo gerado pela ação de um oscilador e que pode ser detectado apenas em condições de livre curso. Também chamado “ritmo em livre curso”.

Série temporal (inglês: “time series”) – conjunto de valores obtidos em observações ou procedimentos experimentais, organizados cronologicamente.

Sincronização (inglês: “synchronization”) – processo dinâmico que resulta em dois osciladores apresentando uma relação de fases fixa.

Tau (símbolo τ) – período do ritmo endógeno.

Termofase – ver “termoperíodo”

Termoperíodo (inglês: “termoperiod”) – relação entre as durações das fases quente e fria, em um ciclo ambiental de temperatura dividido em duas fases:

- termofase (inglês: “termophase”): fase com a temperatura mais alta

- criofase (inglês: “cryophase”): fase com a temperatura mais baixa

Transientes (sempre no plural) (inglês: “transients”) – estados oscilatórios temporários entre dois estados estáveis. Termo usualmente empregado para descrever o estado do oscilador na passagem da condição em livre curso para a condição de arrastamento, ou na passagem de uma condição de arrastamento para outra em que há deslocamento de fase.

Ultradiano (inglês: “ultradian”) – que tem frequência maior do que uma vez por dia, portanto com período mais curto (até

20h) que o circadiano.

Zeitgeber (neologismo alemão, plural 'zeitgebers') – ciclo ambiental que promove o arrastamento de um oscilador biológico. O oscilador tem seu período ajustado pelo zeitgeber e mantém com ele uma relação de fase estável.

Símbolos

C = fase de claro do fotoperíodo

E = fase de escuro do fotoperíodo

CE = ciclo claro/escuro. Ex. "CE 14:10" representa 14 horas de claro e 10 horas de escuro em cada ciclo de 24 horas.

CC = claro constante

EE = escuro constante

CRF = curva de resposta de fase

τ = período do ritmo em livre curso; revelado apenas em condições ambientais constantes.

T = período do zeitgeber

ϕ = fase

$\Delta\phi$ = deslocamento de fase

$+\Delta\phi$ = adiantamento de fase

$-\Delta\phi$ = atraso de fase

ψ = relação de fase

Principais Genes e Proteínas do Relógio Biológico

Clk (Clock) – acrônimo de "Circadian Locomotor Output Cycles Kaput", proteína CLK. CLK, dimerizada com CYC (insetos) ou com BMAL1 (mamíferos), tem papel central como fator de transcrição no oscilador circadiano. Descrição: Vitaterna MH, King DP, Chang AM, Kornhauser JM, Lowrey PL, McDonald JD, Dove WF, Pinto LH, Turek FW, Takahashi JS. 1994. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior. *Science* 264 (5159): 719–25.

cry (cryptochrome), proteína CRY – dois genes, cry1 e cry2 codificam para duas flavoproteínas, sensíveis à luz azul e encontradas tanto em plantas, quanto em animais. Em insetos e em plantas, CRY1 modula diretamente o acesso da luz ao oscilador circadiano. Em mamíferos, CRY1 e CRY2 são repressores de transcrição, atuando diretamente no oscilador. Descrição da ação em *Drosophila*: Emery P, So WV, Kaneko M, Hall JC, Rosbash M. (1998). CRY, a *Drosophila* clock and light-regulated cryptochrome, is a major contributor to circadian rhythm resetting and photosensitivity. *Cell*, 95 (5): 669–79.

cyc (cycle), proteína CYC – fator de transcrição que se dimeriza com CLK. Correspondentes moleculares em mamíferos são Bmal1 e Mop3. Descrição: Rutila JE, Suri V, Le M, So WV, Rosbash M, Hall JC. 1998. CYCLE is a second Bhlh-PAS clock protein essential for circadian rhythmicity and transcription of *Drosophila* period and timeless. *Cell*, 93: 805–813.

frequency (frq), proteína FRQ – Componente principal do oscilador molecular do fungo *Neurospora*. Tanto o mRNA de frq, como sua proteína expressam ritmo circadiano e FRQ reprime a abundância de seu próprio transcrito. Descrição: Feldman JF, Hoyle MN. 1973. Isolation of circadian clock mutants of *Neurospora crassa*. *Genetics*, 75: 605–613.

kai, proteína KAI – Componente positivo da alça de retroalimentação do oscilador da bactéria *Synechococcus*. KAI liga-se ao DNA dos promotores de genes do relógio e ativa sua transcrição. Descrição: Ishiura M, Kutsuna S, Aoki S, Iwasaki H, Andersson CR, Tanabe A, Golden SS, Johnson CH, Kondo T. 1998. Expression of a gene cluster kaiABC as a circadian feedback process in cyanobacteria. *Science*, 281 (5382): 1519–1523.

per (period), proteína PER – Gene originalmente detectado no cromossomo X de *Drosophila melanogaster*. PER dimeriza-se com TIM e o complexo volta para o núcleo, inibindo o fator de transcrição de per e tim, o heterodímero CLK/CYC. Em mamíferos ocorrem três genes da família per: per1, per2 e per3. Descrição: Konopka RJ, Benzer S. 1971. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 68 (9): 2112–6.

tim (timeless), proteína TIM – Proteína TIM age em conjunto com PER, formando um dímero. TIM é degradada durante o claro, tendo, portanto, papel essencial no processo de arrastamento pelo ciclo claro/escuro. O papel de tim em outros grupos animais ainda não está esclarecido. Descrição: Sehgal A, Price JL, Man B, Young MW. 1994. Loss of circadian behavioral rhythms and per RNA oscillations in the *Drosophila* mutant timeless. *Science*, 263 (5153): 1603–1606.

Tau mutação – mutação de um único gene, detectada no hamster, *Mesocricetus auratus*, que afeta a expressão circadiana, provocando um encurtamento do período do ritmo endógeno de 24h para 20h. Descrição: Ralph MR, Menaker M. 1989. A mutation of the circadian system in golden hamsters. *Science*, 241: 1125–1127.