

Revista da Universidade Vale do Rio Verde  
ISSN: 1517-0276 / EISSN: 2236-5362  
v. 17 | n. 1 | Ano 2019

**Amanda Augusta Santos**  
Universidade Vale do Rio Verde (UninCor)  
amandaugustast@gmail.com

**Mariela Dutra Gontijo de Moura**  
Universidade Vale do Rio Verde (UninCor)  
mariela.moura@unincor.edu.br

## RELÓGIO BIOLÓGICO: REVISÃO DE LITERATURA

---

### RESUMO

O relógio biológico é um mecanismo inerente a todos os seres vivos, que organiza os fenômenos corpóreos homeostáticos e apresenta periodicidade habitual de 24 horas. Esse sistema autossustentável é baseado nos ritmos biológicos, denominados ritmos circadianos, que regulam os processos fisiológicos e comportamentais do organismo independentemente de aspectos ambientais externos. Assim, o relógio biológico controla os horários propícios para comer, dormir, acordar e exercitar-se, além de estar diretamente relacionado com a produção e secreção de hormônios. O tema abordado obteve prestígio mundial ao ser vencedor do Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina de 2017. A grande descoberta concerne à existência de um gene que regula o ritmo diário do organismo, sendo esse gene codificador de uma proteína que é sintetizada durante a noite e sofre degradação ao longo do dia. Dessa maneira, as proteínas do relógio podem promover a dessincronização do mesmo, por meio da interferência de fatores genéticos e estímulos ambientais, assim, podendo causar distúrbios hormonais e até mesmo algumas formas de câncer.

**Palavras-chave:** Osciladores endógenos. Relógios Biológicos. Ritmo circadiano.

## BIOLOGICAL CLOCK: LITERATURE REVIEW

---

### ABSTRACT

The Biological Clock is an inherent mechanism to all living beings, which organizes the homeostatic corporeal phenomena and presents habitual periodicity of 24 hours. This self-sustaining system is based on the biological rhythms, called circadian rhythms, that regulate the physiological and behavioral processes independent of the external aspects. Therefore, the biological clock controls the proper times for eating, sleeping, waking and exercising, as well as being directly related to the production and secretion of hormones. This subject enjoyed worldwide prestige by being the winner of the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 2017. The great discovery was about the existence of a gene that regulates the daily organism rhythm, being that gene the codifier of a protein that is produced during the night and degraded throughout the day. By this way, proteins of the biological clock can promote the clock's desynchronization, by the interference of genetic or environmental factors, so it can lead to physiological disturbances and even to some forms of cancer.

**Keywords:** Endogenous Oscillators. Biological Clocks. Circadian Rhythm.

---

Recebido em: 17/11/2018 - Aprovado em: 20/04/2019 - Disponibilizado em: 15/07/2019

---

## INTRODUÇÃO

Ritmos circadianos ou ciclos circadianos (do latim *circa*, “cerca de”, e *diem*, “dia”) são ritmos endógenos que regulam diversos processos biológicos dos seres vivos, em um período de aproximadamente 24 horas (MYERS, 2012). Por meio desta ritmicidade biológica, podem-se desvendar os motivos da singularidade de cada ser vivo, relacionada aos períodos do dia que a sensação de fome é maior, quando a pessoa se sente mais cansada, além de questões ligadas ao sono e ao humor. Essas variáveis fisiológicas são controladas pelo relógio biológico (RB), caracterizado por mecanismos moleculares que apresenta funções homeostáticas referentes ao comportamento, aos níveis hormonais, à temperatura corpórea e ao metabolismo. O funcionamento do organismo dos eucariontes é passível de mudanças temporais fisiológicas (EDMOND & ADLER, 1977). Dessa maneira, ao se expor a luminosidade exagerada durante à noite, o sono é inibido, modificando o ritmo biológico, então para que esse ritmo biológico seja normalizado é necessário compensar as horas de sono perdidas, por exemplo, dormindo durante toda a manhã nos fins de semana (OREN & TERMAN, 1998).

O tema abordado obteve prestígio mundial ao ser descrito pelos pesquisadores Jeffrey Hall, Michael Rosbash e Michael Young, vencedores do Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 2018. A premiação pertence à área da cronobiologia, disciplina que explica os ciclos temporais dos organismos. Os laureados utilizaram moscas de fruta como modelo experimental e conseguiram isolar determinado gene que regula

o ritmo diário habitual do organismo. A grande descoberta foi que esse gene codifica uma proteína que é sintetizada durante a noite e que sofre degradação ao longo do dia (BARGIELLO & YOUNG, 1984).

Baseado na importância do conhecimento das funções homeostáticas do organismo, esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o RB e seus mecanismos moleculares nos seres vivos.

## REVISÃO DE LITERATURA

A terminologia “Relógio Biológico”, criada pelo cientista alemão Gustav Kramer, pode ser explicada quando o sol atua como um ponto de referência em constante movimento. O relógio biológico regula fisiologicamente a contagem do tempo pelas aves ao migrarem em direção ao norte na primavera (KRAMER, 1940).

Dessa forma, os ciclos circadianos das plantas, animais e humanos apresentam periodicidade de vinte e quatro horas, tendo sincronia com os ciclos geofísicos (MARQUES *et al.*, 2003).

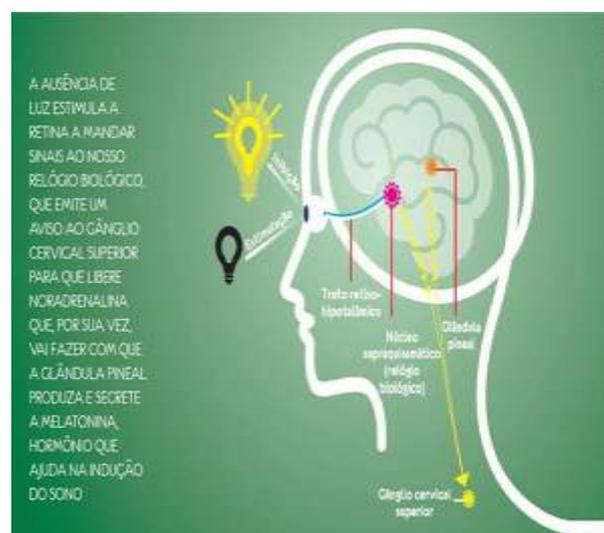
As indagações direcionadas a justificar questões comportamentais e fisiológicas dos seres vivos norteiam o âmbito científico desde os primórdios, sendo essas investigações direcionadas a princípio ao estudo da fisiologia do sono, uma vez que os movimentos foliares das plantas eram utilizados como comparação para o estado de sono e vigília dos seres humanos. Quando expostas à iluminação as folhas se encontravam abertas, ou seja, a planta estava

acordada, já em casos de ausência de luz, tais estruturas se fechavam, representando o adormecimento. Inicialmente, em 1729, o astrônomo francês Jean Jaques de Mairan observou o movimento das folhas da planta *Mimosa pudica* ao longo do dia. Essa planta, ao ser exposta constantemente por iluminação, continuava com a mesma periodicidade dos movimentos das suas folhas. Dessa forma, o experimento mostrou que o ritmo biológico da espécie persistia independentemente de fatores ambientais externos. Adiante, no século XIX, o botânico suíço Candolle, inferiu que essa mesma planta podia apresentar variações em seu ritmo foliar ao ser mantida em ambiente com ausência de luminosidade, contudo, em condições normais de iluminação, seu relógio era reorganizado para 24 horas. Nesse viés, foi possível concluir que a planta apresentava ritmicidade endógena, mas poderia sofrer influências ambientais tanto no claro quanto no escuro (MOORE-EDE *et al.*, 1982).

O núcleo supraquiasmático, localizado no hipotálamo do encéfalo dos mamíferos, sincroniza os relógios periféricos, controlando funções fisiológicas, como liberação hormonal, o comportamento alimentar e as flutuações de temperatura (BUIJS & KALSBECK, 2001). Quando os ritmos biológicos são interrompidos, por questões genéticas ou ambientais, podem ocorrer distúrbios sistêmicos. Isso acontece, por exemplo, no efeito jetlag, que afeta o organismo devido à troca de fuso horário no caso de viagens internacionais. Assim, o sistema circadiano entra em um estado transitório de dessincronização interna. Nesse caso, há a perda do equilíbrio entre os osciladores centrais e os periféricos e

podem ocasionar doenças que caracterizam o quadro de não sincronização interna: insônia, distúrbios cardiovasculares e gastrointestinais, obesidade, depressão, ansiedade, estresse, diabetes, desregulação dos ritmos metabólicos e endócrinos, esterilidade e, até mesmo, algumas formas de câncer (STOKKAN *et al.*, 2001; KNURSSON, 2003; HAUS & SMOLENKY, 2006; SALGADO-DELGADO *et al.*, 2008).

Nos mamíferos, o núcleo supraquiasmático está diretamente ligado aos ciclos circadianos (ASCHOFF, 1979). Ao escurecer, as células da retina enviam sinais que ativam o núcleo supraquiasmático, fazendo com que o gânglio cervical superior libere noradrenalina que, por sua vez, induz a glândula pineal a produzir e secretar melatonina e, por fim, esse hormônio estimula o sono (FOSTER, 2004). Tal mecanismo é ilustrado na figura 1.



**Figura 1** - A produção de melatonina é estimulada pela ausência da luz, ao escurecer as células da retina conduzem essa mensagem para o núcleo supraquiasmático, assim o gânglio cervical superior libera noradrenalina que induz a glândula pineal a secretar melatonina. Assim, a melatonina é considerada o hormônio do sono, uma vez que sua liberação é inibida mediante exposição luminosa (FOSTER, 2004).

**Fonte:** Revista UCS, edição nº 15 de 2014.

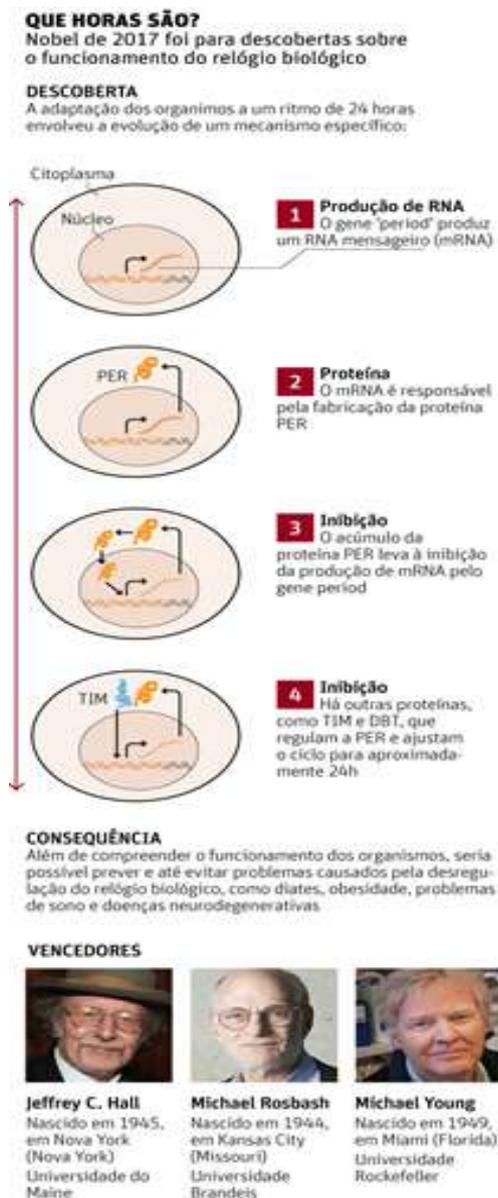
Os pesquisadores Ignácio Provêncio e Mark Rollag descobriram um fotopigmento denominado melanopsina, que ajusta o relógio biológico. Esse pigmento, presente nas células ganglionares da retina, envia informações luminosas para os núcleos supraquiasmáticos, ajustando o relógio interno às condições claro e escuro do ambiente. Isso permite compreender porque cegos conseguem ajustar suas atividades aos ciclos circadianos, mesmo não conseguindo ver a luz. Tal descoberta foi publicada em dois artigos científicos, nas revistas Science e Nature, por grupos científicos independentes, sendo um assinado pelos descobridores da melanopsina e pela brasileira Ana Castrucci, professora da USP (PROVENCIO *et al.*, 2002).

Influências ambientais externas relacionadas ao claro e escuro podem ou não alterar o relógio interno dos seres vivos. Todavia, a grande descoberta do Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina de 2017 foi desvendar os mecanismos moleculares que controlam os ritmos circadianos. O gene PERIOD1, foi identificado em 1984, descobriu-se que esse gene codifica a proteína PER, sendo essa acumulada durante a noite e ritmo circadiano e a proteína PER apresentam sincronia, oscilando em um ciclo de 24 horas. Além disso, o equilíbrio dessas oscilações é advindo do fato da proteína PER bloquear a atividade do gene que a codifica, impedindo sua própria síntese. A proteína em questão é produzida no citoplasma das células, para ter ação efetora precisa chegar ao núcleo celular por meio da ligação com a proteína TIM (codificada pelo gene TIMELESS). Quando ambas entram no núcleo celular, inibem a produção de PER. Ademais, há

o envolvimento de outro gene, o DOUBLETIME, regulador da proteína DBT, que atua atrasando a acumulação da proteína PER. Assim, tais proteínas ajustam o ciclo de normalmente 24 horas. Os mecanismos que controlam os ritmos circadianos ajudam a compreender os fenômenos corpóreos homeostáticos e, prevenir doenças advindas da dessincronização do relógio biológico, como diabetes, problemas cardiovasculares e patologias neurodegenerativas (CERIANIET *et al.*, 1999).

Ao decorrer dos estudos dos três pesquisadores, outros componentes moleculares do mecanismo também foram localizados, com as devidas explicações de suas respectivas funções (HARDIN, 2011). Na contemporaneidade, consta a existência de pelo menos 11 proteínas envolvidas no compêndio da ritmicidade do relógio biológico de mamíferos, sendo elas a PERIOD1, PERIOD2, PERIOD3, CLOCK, BMAL1, CRYPTOCHROME1, CRYPTOCHROME2, CASEÍNA QUINASE I $\alpha$ , REV-ERB $\alpha$  e  $\beta$  (PANDO $\alpha$  & SASSONE-CORSI, 2001) e ROR (DARDENTE & CERMAKIAN, 2007). Essas proteínas atuam em forma de heterodímero, ou seja, duas moléculas diferentes, mas com atividades semelhantes. Como as proteínas CLOCK E BMAL1, elas regulam a transcrição dos genes PERIOD1, PERIOD2, PERIOD3, CRYPTOCHROME1 e CRYPTOCHROME2 (YOO *et al.*, 2005). Ademais, as proteínas do relógio não controlam somente a síntese e degradação dos seus próprios genes, podem interferir ainda em outros genes. O conjunto desses genes é descrito como Clock-controlled genes (Ccgs) e sua transcrição

depende dos componentes CLK e BMAL1 do RB. Assim, são responsáveis pela codificação de substâncias como vasopressina, neurotransmissores e hormônios (DUFFIELD, 2003). Os genes e proteínas precursoras do RB estão ilustrados na figura 2.



**Figura 2** - Genes e proteínas precursoras do relógio biológico e os vencedores do Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina de 2017.

**Fonte:** nobelprize.org

## CONCLUSÃO

O RB compila uma rede de genes e proteínas responsáveis pelo seu funcionamento. Nos seres humanos, os sinais luminosos são os principais ativadores do RB, a luz captada pela retina é transmitida para o núcleo supraquiasmático, que por sua vez regula a produção de melatonina pela glândula pineal, controlando as mudanças corpóreas mediante oscilações ambientais de claro e escuro.

A ritmicidade endógena dos organismos é presente na existência ou não de fatores ambientais. Assim, a sincronia interna, proveniente de mecanismos moleculares em conjunto ou não de pistas externas, coordenam os padrões de sono, alimentação, secreção de hormônios, pressão arterial e temperatura. A dessincronização do relógio biológico devido ao nosso estilo de vida, pode estar associado ao aumento do risco para diversas doenças, como câncer, doenças neurodegenerativas e distúrbios metabólicos. Portanto, dormir é vital para o pleno desempenho do nosso cérebro e do organismo de forma sistêmica, pois o desequilíbrio no ritmo biológico tem sido relacionado à depressão, transtorno bipolar, distúrbios cognitivos e questões ligadas à memória.

## REFERÊNCIAS

Aschoff, J. Circadian rhythms: general features and endocrinological aspects. In D. T. Krieger (Org.), *Endocrine rhythms* (pp. 1-29). Nova York: Raven Press, 1979.

Bargiello, T.A., and Young, M.W. Molecular genetics of a biological clock in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 81, 2142–2146, 1984.

- Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci.* 2(7): 521-6, 2001.
- Ceriani M.F., Darlington T.K., Staknis D., Más P., Petti A.A., Weitz C.J., and Kay S.A. Light dependent sequestration of TIMELESS by CRYPTOCHROME. *Science* 285, 553–556, 1999.
- Dardente H, Cermakian N. Molecular circadian rhythms in central and peripheral clocks in mammals. *Chronobiology International* 24: 195-213, 2007.
- Duffield GE. DNA microarray analyses of circadian timing: the genomic basis of biological time. *Journal of Neuroend.* 15: 991-1002, 2003.
- Edmonds, S. C. & Adler, N.T. The multiplicity of biological oscillators in the control of circadian running activity in the rat. *Physiology and Behavior*, 18, 921-930, 1977.
- Foster, R. G. Are we trying to banish biological time? *Cerebrum*, 6(2), 7-26, 2004.
- Hardin, P.E. Molecular genetic analysis of circadian timekeeping in *Drosophila*. *Adv. Genet.* 74, 141–173, 2011.
- Haus E. e Smolensky M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control* 17: 489-500, 2006.
- Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med* 53: 103-108, 2003.
- Kramer G. Experiments on bird orientation. *Ibis* 94: 265- 285, 1952.
- Lima L.E.B. & Vargas N.N.G. O Relógio Biológico e os ritmos circadianos de mamíferos. *Revista da Biologia*, 2014. 12(2): 1–7.
- Marques, M.D., Golombek, D.& Moreno, C. Adaptação Temporal. In: Marques, N.; Menna – Barreto, L.S. (Orgs.). *Cronobiologia: Princípios e Aplicações*. São Paulo: Edusp, 2003.
- Moore-Ede MC, Sulzman FM e Fuller CA. (1982). *The clocks that time us: phyology of the circadian timing system*. Cambridge, Harvard University Press, 1982.
- Myers, D. *Psicologia*: 9. Ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012.
- Oren, D. A., & Terman, M. Tweaking the human circadian clock with light. *Science*, 279, 333-334, 1998.
- Pando MP e Sassone-Corsi P. Signaling to the Mammalian Circadian Clocks: In Pursuit of the Primary Mammalian Circadian Photoreceptor. *Science Signaling*, 16, 2001.
- Provencio I, Rollag MD, Castrucci AM. Photoreceptive net in the mammalian retina. This mesh of cells may explain how some blind mice can still tell day from night. *Nature* 415(6871): 493, 2002.
- Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, Buijs MR, Escobar C. Internal desynchronization in a model of night-work by forced activity in rats. *Neuroscience*, 154(3): 922- 31, 2008.
- SERINGE, N.C. Cucurbitaceae In: De Candolle, *Prodromus Systematics Naturalis regni vegetabilis*, Paris, Victor, v.3, p. 297-320, 1828.
- Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y e Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science* 291: 490-493, 2001.
- Yoo SH, Ko CH, Lowrey PL, Buhr ED, Song EJ, Chang S, Yoo OJ, Yamazaki S, Lee C e Takahashi JS. A noncanonical E-box enhancer drives mouse Period2 circadian oscillations in vivo. *Proc. Nat. Acad. Sciences of USA* 102: 2608-2613, 2005.

---

**Amanda Augusta Santos**

Graduada pela Universidade Vale do Rio Verde (UninCor).

---



---

**Mariela Dutra Gontijo de Moura**

Doutora em Odontologia. Docente da Universidade Vale do Rio Verde (UninCor).

---