

Os ritmos circadianos e a reprodução em mamíferos

The circadian rhythms and reproduction in mammals

Cláudia Emanuele Carvalho Sousa *

Sanseray da Silveira Cruz-Machado **

Eduardo Koji Tamura ***

SOUSA, C. E. C.; CRUZ-MACHADO, S. S.; TAMURA, E. K. Os ritmos circadianos e a reprodução em mamíferos. *Boletim do Centro de Biologia da Reprodução*. Juiz de Fora, v. 27, (n. 1/2), p. 15-20, 2008.

Resumo: Apresenta-se uma revisão sobre o estudo da Cronobiologia com ênfase nos ritmos circadianos e a relação desses com fenômenos reprodutivos nos mamíferos.

Palavras-chave: Ritmos circadianos. Reprodução. Mamíferos.

INTRODUÇÃO

A Biologia do Tempo denominada Cronobiologia surgiu como um ramo da ciência que investiga os padrões de ritmicidade biológica e da interação desta com a ritmicidade ambiental. Esse campo busca o entendimento de como os seres vivos manuseiam as recorrências temporais e como os diferentes organismos são capazes de sincronizar as suas atividades a estas variações (MARKUS et al., 2003).

Muitos organismos, incluindo desde as bactérias até os grandes mamíferos, exibem ritmicidade em diversos processos biológicos de acordo, por exemplo, com a estação do ano e a hora do dia. Esses ritmos podem ser gerados por fatores puramente externos ou por mecanismos e estruturas particulares de cada ser vivo capaz de desenvolver um ritmo fisiológico interno.

Os recursos da genética, os enfoques bioquímicos e moleculares complementados por estudos de comportamento possibilitaram um rápido avanço no conhecimento do sistema circadiano em mamíferos

(REPPERT, WEAVER, 2002). O ritmo circadiano é um ritmo biológico que persiste mesmo sob condições ambientais constantes (luz, temperatura) com um período de duração de aproximadamente 24 horas. A manutenção de ritmicidade em um ambiente constante como a permanência no escuro contínuo demonstra que o ritmo é gerado de forma endógena ao invés de uma reação ao ambiente externo (KENNAWAY, 2004). No entanto, estes ritmos são ajustados pelo ambiente, ou seja, apesar de serem mantidos independentes das condições ambientais eles atuam sincronicamente com o ambiente.

Esse sistema temporal permite ao organismo antecipar e se preparar para mudanças físicas no ambiente que estão associadas com a noite e o dia. Assim o organismo se adapta tanto comportamentalmente como fisiologicamente para deparar com desafios associados com essas mudanças, resultando em uma sincronização entre o organismo e o ambiente externo (TUREK, 1998).

* Estagiária do Centro de Biologia da Reprodução – UFJF.

** Mestrando do Laboratório de Cronofarmacologia – Departamento de Fisiologia – Instituto de Biociências, USP.

*** Doutorando do Laboratório de Cronofarmacologia – Departamento de Fisiologia – Instituto de Biociências, USP.

A ritmicidade circadiana é mantida por mecanismos de temporização que, constituem em um conjunto de processos fisiológicos, produzidos por estruturas e sistemas diferentes de maneira integrada. Em mamíferos os ritmos circadianos são controlados por um relógio central, os Núcleos Supraquiasmáticos (NSQ) que estão localizados no hipotálamo, este relógio recebe sinais do ambiente principalmente por fotorrecepção pela retina e transmite essas informações por vias eferentes neurais e humorais (RICHTER et al., 2004).

Os animais desenvolveram uma gama de estratégias para garantir chances ótimas de sobrevivência, dentre elas, processos para garantir tempo ótimo da função reprodutiva (BODEN, KENNAWAY, 2006). Um exemplo é que a ovulação da fêmea e a receptividade ao macho ocorre durante um período sazonal que favorece o sucesso reprodutivo, assim como, que seus descendentes tenham maiores chances de sobrevivência, ou seja, alimento abundante no ambiente (GOLDMAN, 1999; KENNAWAY, 2004).

Neste artigo faz-se uma revisão geral sobre o funcionamento do sistema de temporização dos mamíferos com enfoque sobre a geração dos ritmos circadianos e sua importância nos eventos reprodutivos.

MECANISMOS DE TEMPORIZAÇÃO EM MAMÍFEROS

O sistema de temporização dos vertebrados envolve três elementos principais: componentes capazes de recolher pistas ambientais (aferências), uma estrutura marcadora de ritmos – relógios biológicos, e vias de comunicação (eferências) das informações para órgãos periféricos e tecidos (BODEN, KENNAWAY, 2006).

1 AFERÊNCIA

As informações da variação de luminosidade do ambiente são percebidas por células fotorreceptoras da retina. O estímulo fótico percebido exerce o papel de arrastador da ritmicidade circadiana na produção de melatonina, fazendo com que seu pico seja sempre coincidente com a noite.

Retina-Hipotálamo-Pineal: Existe uma conexão multi-sináptica entre retina, NSQ e glândula pineal. O trato retino-hipotalâmico leva a informação de percepção de luz até a zona ventro-lateral do NSQ para ajustá-lo e para promover a geração de um ritmo. O NSQ por sua vez exerce um efeito modulatório sobre a via neural formada pelo núcleo paraventricular (PVN) e a coluna in-

termédio-lateral da medula espinhal, as quais levam as informações rítmicas do NSQ ao gânglio cervical superior (gânglio simpático) que inerva diretamente a glândula pineal, liberando noradrenalina durante a noite, e consequentemente ativando a via biosintética de melatonina.

2 RELÓGIOS BIOLÓGICOS

Em 1729 o astrônomo francês Jean Jacques d'Ortous de Mairan, utilizando, provavelmente uma espécie de *Mimosa*, descreveu os movimentos periódicos das folhas em plantas mantidas em escuro constante. A planta continuou a movimentar suas folhas regularmente mesmo com ausência de ciclos claro/escuro. A observação da persistência de ritmos diários de movimentos em condições de isolamento revelou a existência de ritmicidade endógena, havendo para isso um relógio biológico operador dos ritmos (MARQUES; MENNA-BARRETO, 2003; MARKUS et al., 2003).

A ritmicidade circadiana endógena é resultado do trabalho de um relógio principal, análogo a um marcapasso ditando os ritmos biológicos. Um marcapasso é um oscilador primário, parte do sistema circadiano que tem a capacidade de gerar um padrão oscilatório geneticamente determinado, auto-sustentado e endógeno mesmo na ausência de pistas ambientais (MARKUS et al., 2003).

Nos mamíferos esses marcapassos constituem os Núcleos Supraquiasmáticos (NSQ), que são aglomerados de neurônios no hipotálamo, adjacentes ao quiasma óptico, cada um perfazendo cerca de 20.000 células e ocupando um volume de menos de 0,1mm³ (MARKUS et al., 2003). A identificação dos núcleos supraquiasmáticos como o relógio central dos mamíferos foi possível por meio de vários estudos de lesões no SNC até chegar à identificação de áreas no hipotálamo e posteriormente os NSQ. Demonstrou-se que a destruição total dos Núcleos Supraquiasmáticos suprime numerosos ritmos circadianos como o de atividade locomotora, ingestão de água e de liberação de corticosterona (MOORE, EISCHLER, 1972; STEPHAN, ZUCKER, 1972). A liberação de LH e a ovulação são bloqueadas em muitas espécies depois da destruição de núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo (GOLDMAN, 1999).

3 EFERÊNCIAS DO RELÓGIO

Melatonina e glândula pineal

Uma das vias eferentes mais bem conhecidas é a conexão com a glândula pineal, que atua como um

transdutor neuro-endócrino liberando melatonina durante a fase de escuro e marcando a existência e duração da noite (REITER; HESTER, 1966). A glândula pineal é o principal componente do sistema endócrino que permite que as informações sobre as mudanças ambientais anuais do fotoperíodo provoquem respostas adaptativas no estado fisiológico. A pineal funciona como um transdutor neuroendócrino recebendo pistas da retina e dos NSQ e transmitindo para o sistema reprodutor como um todo por meio do padrão de secreção de melatonina (SIMMONEAUX; RIBELAYGA, 2003).

A melatonina é o hormônio produzido pela glândula pineal, conhecido como hormônio marcador do escuro. Esta indolamina derivada da serotonina foi descrita por Lerner e colaboradores (1958), como a substância produzida pela glândula pineal durante o escuro a qual promovia a mudança da cor da pele de anfíbios.

Nos mamíferos o principal papel fisiológico descrito da glândula pineal é de informar para o organismo por meio das flutuações de concentração de seu principal hormônio (melatonina) se é noite ou dia no meio exterior, preparando o organismo fisiologicamente e no comportamento para as mudanças temporais cíclicas no ambiente externo (ARENDRT, 1995; MARQUES; MENNA-BARRETO, 2003). Apesar de ter sido demonstrado que a síntese de melatonina não é exclusiva da glândula pineal, ocorrendo em outros tecidos como na retina, nas células imunocompetentes e no trato gastrintestinal (PONTES et al., 2006; TOSINI; FUKUHARA, 2002; MESSNER et al., 2001), a melatonina plasmática reflete a melatonina sintetizada na pineal, enquanto a produção extra pineal tem uma ação autócrina e/ou parácrina (LEWY et al., 1980).

A síntese de melatonina depende necessariamente da ativação do sistema nervoso simpático com a consequente liberação de noradrenalina na glândula. O controle desta via biossintética está vinculado ao ciclo claro-escuro ambiental (Figura 1). Nos mamíferos, a informação luminosa é percebida pelos fotorreceptores retinianos, transmitida aos NSQ e ao núcleo paraventricular hipotalâmico, que se conecta então aos gânglios cervicais superiores. No período de escuro, as fibras simpáticas pós-ganglionares liberam noradrenalina, que sinaliza através de receptores β -adrenérgicos presentes na glândula pineal e estimula a expressão gênica da enzima arilalkilamina-N-acetiltransferase (AA-NAT), um dos passos limitantes para a síntese de melatonina (KLEIN et al., 1997).

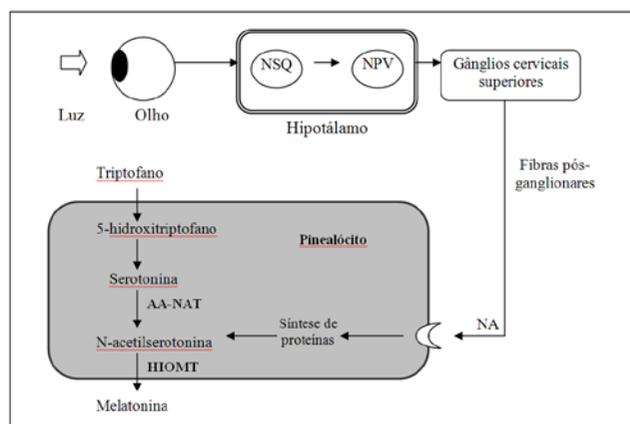


Figura 1 – Desenho esquemático dos principais mecanismos envolvidos na síntese de melatonina. A informação luminosa é percebida pela retina e é transmitida aos Núcleos supraquiasmáticos (NSQ), gerador dos ritmos. O sinal então é passado pelo núcleo paraventricular (NPV), segue para os gânglios cervicais superiores até chegar nos receptores adrenérgicos (NA) pineais. AA-NAT: arilalkilamina-N-acetiltransferase; HIOMT: hidroxindol-O-metiltransferase
Fonte: Modificado de Arendt, 1998.

A noradrenalina, interagindo com os receptores pós-sinápticos dos tipos β_1 e α_1 - adrenérgicos presentes nos pinealócitos, desencadeia uma série de eventos intracelulares que leva a síntese de melatonina, através de uma via bioquímica que se inicia com a captura do aminoácido triptofano a partir da circulação, que é convertido em 5-hidroxitriptofano e em serotonina. Esta, por sua vez, é acetilada a N-acetilserotonina (NAS) em uma reação dependente da enzima AA-NAT, cuja expressão gênica varia ao longo do dia. Por fim, a NAS é metilada pela enzima hidroxindol-O-metiltransferase (HIOMT), formando então a melatonina (SIMONNEAUX, RIBELAYGA, 2003).

Efeitos da melatonina

A melatonina é uma molécula filogeneticamente antiga, presente na maioria das espécies, inclusive organismos unicelulares, a sua grande ubiquidade levou a questionamentos sobre qual seria o seu principal papel biológico (MARKUS et al., 2003). Sabe-se atualmente que a melatonina é um hormônio que possui diferentes funções atuando como um agente endócrino e/ou parácrino (STEFULJ et al., 2001). Como função mais abrangente atua como um transdutor fotobiológico, preparando o organismo para responder às condições de escuro.

Atualmente é possível encontrar uma vasta bibliografia (MACCHI; BRUCE, 2004; CONTI, 2000; PONTES et al., 2006; CARRILLO-VICO et

al., 2004) sobre o efeito da melatonina nas repostas de defesa do organismo, tanto por resultado da ação endócrina da melatonina liberada ritmicamente pela glândula pineal, como ação parácrina por meio de células imunocompetentes, agindo independente do ritmo circadiano (PONTES et al., 2006; MACCHI, 2004; CONTI, 2000).

Efeitos na reprodução

Em mamíferos uma das funções mais importantes da melatonina é mediar a regulação dos ritmos sazonais por meio do fotoperíodo (VANECEK, 1998). Em experimentos em laboratório utilizando-se variações de fotoperíodo em condições artificiais, mamíferos pinealectomizados ou que tiveram denervação da pineal não foram capazes de obter respostas nas funções sazonais, embora permanecesse a maioria dos ritmos circadianos (ARENDRT, 1998). Nesses casos, a retirada da pineal ou sua deservação provocaram a perda da discriminação entre dias longos e dias curtos, uma vez que a melatonina impedida de ser secretada pela glândula não poderia mais ser um sinal transdutor do fotoperíodo para adaptação reprodutiva sazonal.

A melatonina afeta a reprodução, em parte, por ativação de receptores no eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Dado a diversidade de receptores para melatonina no cérebro é possível que ela atue em diversos locais, exercendo vários efeitos reprodutivos (secreção de gonadotrofinas, atividade das gônadas, comportamento sexual, comportamento maternal, etc) (MALPAUX et al., 2001). Soares e colaboradores (2003) demonstraram que o estrógeno é capaz de modular receptores de melatonina no ovário de ratas, sendo assim ela atua diferencialmente conforme o ciclo estral da rata.

Dependendo da duração do período de gestação de algumas espécies a melatonina pode estimular ou inibir o acasalamento de acordo com sinal fótico de duração do dia, ou seja, ela é antigonadotrófica em animais com período de gestação curto (hamster), e pró-gonadotrófica em animais com gestação longa (ovelha) (VANECEK, 1998). O ritmo sazonal da fertilidade é dado primariamente por variações na frequência de pulsos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), controlado parcialmente pela melatonina, o qual regula a liberação dos hormônios gonadotróficos na hipófise e conseqüentemente alterando a função de órgãos reprodutivos (BITTMAN et al., 1985; MALPAUX et al., 2001).

A TEMPORIZAÇÃO CIRCADIANA E A REGULAÇÃO DO FOTOPERÍODO NOS RITMOS REPRODUTIVOS SAZONAIS

Para melhor se adaptarem às variações anuais, os organismos apresentam ritmos sazonais. Adaptação sazonal envolve mudanças no comportamento alimentar, status reprodutivo, coloração do animal e preparação para hibernação. Essas mudanças permitem aos organismos melhores condições de sobrevivência durante estações não favoráveis do ano. A principal estratégia na reprodução é gerar crias no tempo mais favorável, usualmente na primavera ou início do verão. O principal marcador sazonal para os organismos é a mudança no fotoperíodo, por ser um sinal mais reprodutível e previsível da mudança de estação, no entanto, variações na temperatura também podem ser utilizados por algumas espécies como sinal sazonal (VANECEK, 1998; GOLDMAN, 1999).

A variação anual na duração do dia é o principal fator ambiental regulador do tempo da reprodução sazonal para muitas espécies que se acasalam em certas épocas do ano. Para que a mudança sazonal na duração do dia altere a função hipotalâmica-pituitária-gonadal dois eventos devem ocorrer: primeiro deve ser mensurada a duração do dia por um sistema de temporização, segundo, a informação deve ser transmitida para o eixo hipotálamo-hipófise-gônada (KNOBIL; NEIL, 1988).

Em reprodutores sazonais como os hamsters e as ovelhas, dias curtos produzem efeitos opostos na reprodução (Figura 1). A gestação nos hamsters tem a duração de duas semanas e a reprodução é estimulada por dias longos, para esses animais os quais fora do ambiente artificial de laboratório vivem em elevadas altitudes, há um grande impacto dos dias curtos, que significam a chegada do inverno e por conseqüência uma baixa disponibilidade de alimento no ambiente, sendo extremamente desvantajoso para suas crias (KENNAWAY, 2004). Já para a ovelha com gestação durando vinte e uma semanas, dias curtos estimulam a reprodução (RICHTER, 2004). No caso de ratos e camundongos de laboratórios mantidos em condições constantes do ambiente, os efeitos circadianos e fotoperiódicos são menos comuns (LEE, McCLINTOCK, 1986).

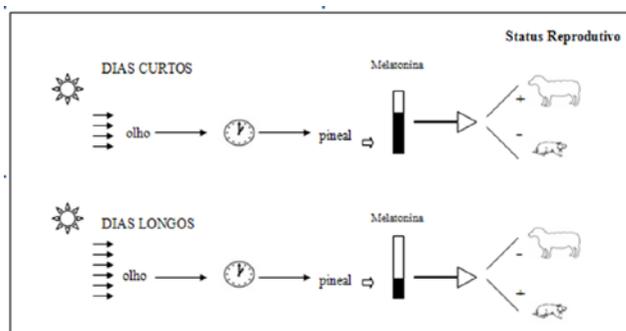


Figura 2- A melatonina liberada pela pineal sinaliza o comprimento do dia para o organismo. Esta sinalização é dada pela entrada de luz pelos olhos para o relógio endógeno localizado nos Núcleos Supraquiasmáticos, os quais dirigem a informação para a pineal, resultando na liberação de melatonina. Em dias longos a duração da liberação de melatonina é menor e promove uma inibição em animais de longa gestação como ovelhas e estimula a reprodução de animais de gestação curta, como os hamsters. Em dias curtos a duração da liberação de melatonina é maior e estimula a reprodução em ovelhas e inibe em hamsters. Fonte: Adaptado de Goldman, 2001.

CONCLUSÃO

Quando observados os ambientes na Terra pode-se detectar suas características cíclicas, e se o ambiente oscila as espécies precisam se adaptar realizando também processos oscilatórios. Essa adaptação temporal consiste na harmonia entre a ritmicidade biológica e os ciclos ambientais. Os ritmos biológicos são evidentes na maioria dos seres vivos, e ritmicidade circadiana é uma característica relevante dos vários processos fisiológicos e comportamentais associados à reprodução uma vez que provê uma coordenação temporal para desenvolvimento do eixo reprodutivo e seu funcionamento em cada estágio de maturação.

SOUSA, C. E. C.; CRUZ-MACHADO, S. S., TAMURA, E. K. The circadian rhythms and reproduction in mammal. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**. Universidade Federal de Juiz de Fora, v. 27, n. 1/2, p. 15-20, 2008.

Abstract: We present a review about the study of Chronobiology with emphasis on the circadian rhythms and the relationship of this with reproductive phenomena in mammals.

Key words: Circadian rhythms. Reproduction. Mammals.

REFERÊNCIAS

ARENDDT, J. **Melatonin and the mammalian pineal gland**. Chapman; Hall: London, 1995.

ARENDDT, J. Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. **Rev. Reprod.**, v. 3, p. 13-22, 1998.

BITTMAN, E. L. et al. Pineal melatonin mediates photoperiodic control of pulsatile luteinizing hormone secretion in the ewe. **Neuroendocrinology**, v. 40, p. 409-418, 1985.

BODEN, M. J.; KENNAWAY, D.J. Circadian rhythms and reproduction. **Reproduction**, v. 132, p. 379-392, 2006.

CARRILLO-VICO, A. et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/ or paracrine substance. **FASEB J.**, v. 18, p. 537-539, 2004.

CONTI, A. et al. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. **J. Pineal. Res.**, v. 28, p. 193-202, 2000.

GOLDMAN, B. D. Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. **J. Biol. Rhythms**, v. 16, p. 283-301, 2001.

GOLDMAN, B. D. The circadian timing systems and reproduction in mammals. **Steroids**, v. 64, p. 679-685, 1999.

KASPER, D. L. et al. **Harrison: medicina interna**. 15^a ed., McGraw-Hill: Rio de Janeiro. v. 1, p. 1521, 2002.

KENNAWAY, D. J. The role of circadian rhythmicity in reproduction. **Hum. Reprod. Update**, v. 11, p. 91-101, 2004.

KLEIN, D. C. et al. The melatonin rhythm-generating enzyme: molecular regulation of serotonin n-acetyltransferase in the pineal gland. **Recent Prog. Horm. Res.**, v. 52, p. 307-358, 1997.

KNOBIL, E.; NEIL, J. **The physiology of reproduction**. Raven Press: New York, v. 2, 1988.

LEE, T. M.; McCLINTOCK, M. K. Female rats in a laboratory display seasonal variation in fecundity. **J. Reprod. Fertil.**, v. 77, p. 51-59, 1986.

- LERNER, A. B. et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 80, p. 2587, 1958.
- LEWY, A. J et al. Pinealectomy abolishes plasma melatonin in the rat. **J. Clin Endocrinol. Metab.**, v. 50, p. 204-205, 1980.
- MACCHI, M. M; BRUCE, J. N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. **Front. Neuroendocrinol**, v. 25, p. 177-195, 2004.
- MALPAUX, B. et al. Biology of mammalian photoperiodism and critical role of pineal gland and melatonin. **J. Biol. Rhythms**, v. 16, p. 336-347, 2001.
- MARKUS, R. P et al. Ritmos biológicos: entendendo as horas, os dias e as estações do ano. **Einstein**, v. 1, p. 143-148, 2003.
- MARQUES, N.; MENNA-BARRETO, L. **Cronobiologia: princípios e aplicações**. 3ª ed. Editora Fiocruz: São Paulo, p. 448, 2003.
- MESSNER M. et al. Presence of melatonin in the human hepatobiliary-gastrointestinal tract. **Life Sci.**, v. 69, p. 543-551, 2001.
- MOORE, R. Y; EICHLER V. B. Loss of circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic nucleus lesions in the rat. **Brain Res.**, v. 42, p. 201-206, 1972.
- PONTES, G. N. et al. Injury switches melatonin production source from endocrine (pineal) to paracrine (phagocytes) – melatonin human colostrum and colostrum phagocytes. **J. Pineal Res.**, v. 41, p. 136–141, 2006.
- REITER R. J; HESTER R. J. Interrelationships of the pineal gland, the superior cervical ganglia and the photoperiod in the regulation of the endocrine systems of hamsters. **Endocrinology**. v. 79, p. 1168-70, 1966.
- REPPERT, S. M.; WEAVER, D. R. Coordination of circadian timing in mammals. **Nature**, v. 418, p. 935-941, 2002.
- RICHTER, H. G. et al. The circadian timing system: making sense of day/night gene expression. **Biol. Res.**, v. 37, p. 11-28, 2004.
- SIMONNEAUX, V.; RIBELAYGA, C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. **Pharmacol. Rev.**, v. 55, p. 325-395, 2003.
- SOARES, J. M. et al. Functional melatonin receptors in rat ovaries various stages of estrous cycle. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 306, p. 694-702, 2003.
- STEFULJ, J. et al. Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. **J. Pineal Res.**, v. 30, p. 243-247, 2001.
- STEPHAN, F. K.; ZUCKER, I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 69, p. 1583-1586, 1972.
- TOSINI, G.; FUKUHARA, C. The mammalian retina as a clock. **Cell Tissue Res.**, v. 309, p. 119-126, 2002.
- TUREK, F.W. Circadian rhythms. **Horm. Res.**, v. 49, p. 109-113, 1998.
- VANECEK, J. Cellular mechanisms of melatonin action. **Physiol. Rev.**, v. 78, p. 687-721, 1998.