

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 19/02/2021.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Câmpus de São José do Rio Preto

Geovana Siqueira Garcia

**Avaliação do potencial termogênico da oxidase alternativa
mitocondrial expressa em *Drosophila melanogaster***

São José do Rio Preto
2019

Geovana Siqueira Garcia

**Avaliação do potencial termogênico da oxidase alternativa
mitocondrial expressa em *Drosophila melanogaster***

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: FAPESP – Proc. 2017/03806-7

Orientador: Prof. Dr. Marcos Túlio de Oliveira

São José do Rio Preto
2019

ERRATA

GARCIA, Geovana Siqueira. **Avaliação do potencial termogênico da oxidase alternativa mitocondrial expressa em *Drosophila melanogaster***. 2019. 72 f. Dissertação (Mestrado em Biociências) - Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista (Unesp), São José do Rio Preto, 2019.

Folha	Linha	Onde se lê	Leia-se
2	12	Financiadora: FAPESP – Proc. 2017/03806-7.	Financiadoras: FAPESP e CAPES – Proc. FAPESP nº 2017/03806-7.
3	12	Financiadora: FAPESP – Proc. 2017/03806-7.	Financiadoras: FAPESP e CAPES – Proc. FAPESP nº 2017/03806-7.
5	10	Agradeço especialmente à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de pesquisa, sob o processo nº 2017/03806-7.	Agradeço à FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo e a CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pela concessão da bolsa de pesquisa, sob o processo FAPESP nº 2017/03806-7.

G216a Garcia, Geovana Siqueira
Avaliação do potencial termogênico da oxidase alternativa
mitocondrial expressa em *Drosophila melanogaster* / Geovana
Siqueira Garcia. -- São José do Rio Preto, 2019
72 f. : il., tabs. + 1 CD-ROM

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio
Preto
Orientador: Marcos Túlio de Oliveira

1. Bioquímica. 2. *Drosophila melanogaster*. 3. Metabolismo
energético. 4. Calor animal. 5. Stress (Fisiologia). I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de
Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Geovana Siqueira Garcia

**Avaliação do potencial termogênico da oxidase alternativa
mitocondrial expressa em *Drosophila melanogaster*:**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: FAPESP – Proc. 2017/03806-7

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Marcos Túlio de Oliveira
UNESP – Câmpus de Jaboticabal
Orientador

Prof^a. Dr^a. Luciane Carla Alberici
USP– Câmpus de Ribeirão Preto

Prof^a. Dr^a. Rejane Maira Góes
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto

Jaboticabal
19 de fevereiro de 2019

AGRADECIMENTOS

À força Divina que, diante de minha fé, tem me amparado, movendo-me até aqui e proporcionando um destino que me instiga a expressar extrema gratidão.

Aos meus pais, Edson e Lusineide, por confiarem nas minhas escolhas, pela motivação propiciada e por sempre referirem-se a mim como alguém muito maior e capaz do que verdadeiramente sou.

À minha irmã Luana que me incentivou a prestar o vestibular na universidade pública e a cursar ciências biológicas, mesmo carregando consigo um pavor imenso sobre “briófitas, pteridófitas, gimnospermas e angiospermas”. Muito obrigada por contribuir tanto às construções dos meus sonhos. Aprendi que fazer o que gosto é primordial para uma vida, não mais fácil, mas leve e feliz.

Ao meu irmão Felipe que, embora muito jovem ainda, me inspira demasiadamente, acalenta meus sonhos como se fossem os dele e me ensina tantos saberes. Muito obrigada por se interessar tanto pelo meu trabalho e por sempre ter uma “pergunta” especial para me fazer sobre as pesquisas.

À extraordinária equipe de trabalho a qual compartilho meu cotidiano. Em 2015 iniciei as minhas atividades nesse laboratório, juntamente a estas, instaurei um novo ciclo que me tornou uma pessoa muito melhor. Alguns já seguiram caminhos distintos, outros continuam desde o início, certo é que todos contribuíram de alguma forma. Pelo trabalho, pelas discussões científicas e pelas descontrações, agradeço imensamente: nossos dias foram em sua maioria regados por alegria e isso nos ajudou a produzirmos, mesmo diante das dificuldades de todos os aspectos que nos afligem diariamente. Especialmente, agradeço aos que são além de companheiros de trabalho, grandes amigos: Marina, Ana Paula e André.

Ao meu orientador, professor Dr. Marcos Túlio, sempre muito cuidadoso, presente e paciente, exemplo de profissional. Desejo que, com sua competência, oriente muitos outros alunos, promovendo bons profissionais.

À professora Dra. Kênia Bícago do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal (FCAV/ UNESP) por oferecer a câmara termográfica e todo auxílio necessário às análises de termografia. Obrigada também ao Diogo, seu aluno, por ter se empenhado em ajudar-me.

Ao IBILCE e à FCAV, por serem *campi* de excelência, mesmo diante de crises financeiras, incluindo todos os profissionais que trabalham para isso, especialmente aos professores.

Às professoras Dra. Luciane Alberici e Dra. Rejane Góes por aceitarem prontamente o convite para constituírem a banca e pelas contribuições científicas.

Agradeço especialmente à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de pesquisa, sob o processo nº 2017/03806-7.

A todos que contribuíram de quaisquer outras formas, muitíssimo obrigada. O meu título é fruto de uma construção diária e coletiva. Minha jornada segue mais rica em conhecimento e fortificada.

RESUMO

A oxidase alternativa (AOX) é uma enzima com função de química redox semelhante aos complexos III e IV da cadeia respiratória (CR), porém, sem bombeamento de prótons para o espaço intermembranas da mitocôndria. Assim, ela não contribui à força próton-motriz que leva à produção de ATP e a energia é dissipada em forma de calor. AOX está presente na maioria dos metazoários, mas ausente em vertebrados e insetos, os quais perderam independentemente ao longo da evolução o gene que a codifica. Quando foi expressa transgenicamente em *Drosophila melanogaster* e outros modelos experimentais, AOX de *Ciona intestinalis* proporcionou melhoria nas condições associadas a disfunções mitocondriais, apresentando-se com potencial terapêutico. Os efeitos benéficos, entretanto, contrastam-se com a falta de investigação aprofundada da biologia da AOX em animais, principalmente em condições laboratoriais que mimetizam as da natureza. Considerando isso e o conhecimento sobre sua função termogênica em plantas, o presente trabalho objetivou investigar os efeitos da expressão de AOX em *D. melanogaster* sob variação térmica, testando a hipótese de que ela gera um aumento na temperatura corpórea do organismo. Linhagens expressando AOX em diferentes níveis foram submetidas a variadas temperaturas, incluindo condições severas de estresse térmico para análises durante o desenvolvimento e a fase adulta dessas moscas. AOX promoveu um aceleração dose-dependente no desenvolvimento, aumentou significativamente a viabilidade dos ovos/larvas em baixas temperaturas (12 e 15°C), além de maior resistência ao frio (0°C) e recuperação mais rápida após exposição a este tipo de estresse em adultos. Imagens de termografia de infravermelho em larvas também apontaram um aumento na temperatura corpórea larval. Embora os dados sejam consistentes com a hipótese de produção de calor, análises *in vitro* de respirometria em extratos larvais não evidenciaram efeitos bioquímicos significativos da expressão da AOX no consumo de oxigênio mitocondrial, os quais pudessem explicar qualquer mecanismo termogênico. Portanto, a AOX mitiga os efeitos do frio, através de um complexo papel no metabolismo animal, o qual ainda precisa ser melhor elucidado.

Palavras-chave: Oxidase alternativa. Cadeia respiratória. Termogênese. Mitocôndria. *Drosophila melanogaster*.

ABSTRACT

Alternative oxidase (AOX) is an enzyme that catalyzes a redox reaction similarly to complexes III and IV of the respiratory chain (RC), but without the proton pumping into the mitochondrial intermembrane space. It therefore does not contribute to the proton-motive force that leads to ATP production and so the energy is dissipated as heat. AOX is present in most metazoans, but not in vertebrates and insects, which independently lost throughout evolution its coding gene. When the enzyme was expressed transgenically in *Drosophila melanogaster* and other experimental models, AOX improved in the deleterious conditions associated to mitochondrial dysfunctions, presenting with a therapeutic potential. The beneficial effects, however, contrast with the lack of in-depth information about the biology of AOX in animals, especially in nature-like laboratory conditions. Considering this and the knowledge about its thermogenic function in plants, we aimed at investigating the effects of AOX expression in *D. melanogaster* under varying thermal conditions, testing the hypothesis that the enzyme generates an increase in organismal body temperature. We submitted different AOX-expressing lines to various temperatures, including severe stress conditions for analysis during development and during the adult stage. AOX promoted dose-dependent acceleration in development, significantly increased viability of eggs/larvae at low temperatures (12 and 15°C). It also promoted higher resistance to cold (0°C) and faster recovery after cold exposure in adults. Infrared thermography images of larvae showed an increase in larval body temperature. Although the data are consistent with the heat generation hypothesis, *in vitro* respirometry analysis in larval extracts did not show significant biochemical effects of AOX expression on mitochondrial oxygen consumption, which could explain any thermogenic mechanism. Therefore, AOX attenuates the effects of cold, through a complex role in animal metabolism, which warrants further investigation.

Keywords: Oxidase alternative. Respiratory chain. Thermogenesis. Mitochondria. *Drosophila melanogaster*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação esquemática da cadeia respiratória mitocondrial na presença de AOX.	28
Figura 2 – Viabilidade dos ovos/larvas (A) e das pupas (B) às temperaturas indicadas	40
Figura 3 – Tempo de desenvolvimento de ovo até pupa (A) e de ovo até adulto (B) das linhagens AOX e controle às temperaturas indicadas	42
Figura 4 – Tempo levado para completa imobilização no gelo das moscas adultas <i>tubAOX</i> (A) e <i>UAS-AOX/daGAL4</i> (B) e seus respectivos controles.	43
Figura 5 – Tempo levado para completa recuperação das moscas após imobilização no gelo durante os tempos indicados.	44
Figura 6 – Termografia de infravermelho mostra pequenas diferenças de temperatura entre as larvas de <i>3xtubAOX</i> e <i>w¹¹¹⁸</i> .	45
Figura 7 – Consumo de oxigênio mitocondrial de homogeneizados de larvas L3 dos genótipos indicados em diferentes temperaturas.	46
Figura 8 – AOX não altera a síntese de ATP mitocondrial de larvas.	47
Quadro 1 – Descrição resumida das linhagens transgênicas utilizadas que expressam a AOX funcional (linhagens AOX).	34

LISTA DE TABELAS

Tabela A.1 – Valores de viabilidade dos ovos/larvas (OV) calculados como a 67
proporção de ovos desenvolvidos em pupas nas temperaturas indicadas.

Tabela B.1 –. Valores de viabilidade pupal (PV) calculados como a 68
proporção de pupas desenvolvidas em adultos nas temperaturas indicadas.

Tabela C.1 – Valores de tempo desenvolvimento de ovos até pupas (TDP) 69
calculados como a média do tempo em dias.

Tabela D.1 – Valores de tempo desenvolvimento de ovos até adultos (TDA) 70
calculados como a média do tempo em dias.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Difosfato de adenosina
ANDH	NADH desidrogenases alternativas
ANT	Translocases de nucleotídeos de adenina
AOX	Oxidase alternativa
ATP	Trifosfato de adenosina
BSA	Albumina do soro bovino
CI	Complexo I
CII	Complexo II
CIII	Complexo III
CIV	Complexo IV
CR	Cadeia respiratória
CV	Complexo V
dERR	Receptor relacionado ao estrogênio de <i>Drosophila</i>
EIM	Espaço intermembranas da mitocôndria
FADH₂	Dinucleotídeo de flavina-adenina
G3P	Glicerol 3-fosfato
G3PDH	Glicerol 3-fosfato desidrogenase mitocondrial
GTP	Trifosfato de guanosina
HSP	Proteína de choque térmico
L1	Larvas de primeiro ínstar
L2	Larvas de segundo instar
L3	Larvas de terceiro ínstar
ME	Membrana mitocondrial externa
MI	Membrana mitocondrial interna
mtDNA	DNA mitocondrial

NADH	Dinucleotídeo de nicotinamida-adenina
OXPHOS	Fosforilação oxidativa
PGC-1α	Proteína coativadora 1 α do receptor ativado por proliferador de peroxissomos
RCR	Taxa de controle respiratório
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RS	Retículo sarcoplasmático
TCA	Ciclo do ácido cítrico
TRP	Canais iônicos receptores de potencial transitório Receptores de potencial transitório
UCPs	Proteínas desacopladoras

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVO GERAL	15
2.1	Objetivos específicos:	15
3	REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1	Temperatura e sua influência no metabolismo animal	16
3.1.1	Estresse térmico e termorregulação	17
3.2	Produção de calor nos animais	20
3.3	Mitocôndrias	22
3.3.1	Cadeia respiratória e produção de calor via desacoplamento mitocondrial	24
3.3.2	Enzimas alternativas da CR mitocondrial	27
3.4	Uso de <i>Drosophila melanogaster</i> como organismo-modelo	30
4	MATERIAIS E MÉTODOS	33
4.1	Linhagens	33
4.2	Análises fenotípicas	35
4.2.1	Ensaio de desenvolvimento	35
4.2.2	Tratamento com gelo	35
4.3	Análises de respirometria	36
4.3.1	Quantificação proteica	37
4.4	Termografia de infravermelho	38
4.5	Análises estatísticas	38
5	RESULTADOS	38
5.1	A expressão de AOX aumenta as taxas de viabilidade dos ovos/larvas e pupas em baixas temperaturas	38
5.2	AOX acelera o desenvolvimento de maneira dose-dependente em baixas temperaturas	41

5.3	AOX proporciona maior resistência e acelera a recuperação após exposição prolongada ao gelo	42
5.4	Termografia de infravermelho detecta temperaturas mais elevadas em larvas que expressam AOX	44
5.5	Parâmetros do funcionamento mitocondrial não são substancialmente afetados em baixas temperaturas devido à expressão de AOX.....	46
6	DISCUSSÃO	48
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
	REFERÊNCIAS.....	53
	APÊNDICE A: Taxas de viabilidade dos ovos/larvas e classes estatísticas	67
	APÊNDICE B: Taxas de viabilidade pupal e classes estatísticas	68
	APÊNDICE C: Tempo de desenvolvimento das pupas e classes estatísticas ...	69
	APÊNDICE D: Tempo de desenvolvimento dos adultos e classes estatísticas.	70

1 INTRODUÇÃO

Na cadeia respiratória (CR) da maioria dos eucariotos, incluindo certos fungos, protozoários, plantas e vários metazoários (MCDONALD; VANLERBERGHE, 2004; MCDONALD; VANLERBERGHE; STAPLES, 2009), são encontradas enzimas alternativas capazes de substituir parcialmente o complexo I (i. e., NADH desidrogenases alternativas, ANDH) ou os complexos III-IV (i. e., oxidase alternativa, AOX). Estas enzimas, embora desempenhem reações redox, como os respectivos complexos, não bombeiam prótons para o espaço intermembranas, reduzindo, assim, o potencial eletroquímico utilizado para a produção da principal molécula energética das células, o trifosfato de adenosina (do inglês, ATP).

A AOX oxida o ubiquinol (o qual carrega elétrons provenientes dos complexos I, II, glicerol-3-fosfato desidrogenase mitocondrial, ETF:Q oxidoredutase ou outras desidrogenases) e reduz o oxigênio à água, semelhantemente à atividade redox do segmento do citocromo c da CR (JUSZCZUK; RYCHTER, 2003). As funções dessa enzima, principalmente em metazoários não são bem esclarecidas. No entanto, em plantas termogênicas sabe-se que a AOX desempenha um papel importante na produção de calor em órgãos específicos (MEEUSE, 1975; MOORE *et al.*, 2013; RASMUSSEN; SOOLE; ELTHON, 2009;), como é o caso da flor-de-lótus *Nelumbo nucifera* (Magnoliophyta: Nelumbonaceae), onde cerca de 75% dos elétrons da CR são desviados para a via da AOX com dissipação de energia que pode aumentar a temperatura das flores em até 20°C acima da temperatura ambiente (WATLING *et al.*, 2006).

Embora amplamente presentes na maioria dos grupos do reino animal, vertebrados e insetos perderam independentemente os genes que codificam as enzimas alternativas ao longo da evolução (MCDONALD; VANLERBERGHE, 2004; MCDONALD; VANLERBERGHE; STAPLES, 2009). Porém, o gene da AOX proveniente de *Ciona intestinalis* (Tunicata: Ascidiaceae), representante de um grupo-irmão de Vertebrata, foi expresso transgenicamente nas mitocôndrias de moscas *Drosophila melanogaster* (linhagens/moscas AOX) e em outros modelos biológicos com sucesso (DASSA *et al.* 2009; FERNANDEZ-AYALA *et al.*, 2009 HAKKAART *et al.* 2006; KEMPPAINEN, *et al.*, 2014; SZIBOR *et al.* 2017). A ideia era testar se a via alternativa conferida pela AOX poderia atuar em condições de

estresse respiratório ou sobrecarga dos complexos III e IV, reduzindo o nível de espécies reativas de oxigênio (do inglês, ROS) e consequentemente reestabelecendo o consumo de oxigênio. Este conceito tem sido explorado com certo sucesso desde então em busca de estratégias terapêuticas para o tratamento de doenças mitocondriais (FERNANDEZ-AYALA *et al.*, 2009; KEMPPAINEN, *et al.*, 2014).

Notavelmente, efeitos negativos da expressão de AOX já foram observados, como defeitos reprodutivos em drosófilas machos. Estes não acumulam eficientemente espermatozoides maduros na vesícula seminal, o que os coloca em desvantagem quando testados em competição de esperma com machos controles (SAARI *et al.*, 2017). Embora muitos desses efeitos fenotípicos estejam provavelmente envolvidos à diversidade de papéis que a mitocôndria exerce no organismo, os processos biológicos básicos desencadeados pela expressão da AOX não estão precisamente elucidados, o que salienta a necessidade de uma investigação aprofundada da biologia da enzima em metazoários. É destacável, portanto, a importância de averiguar se AOX é capaz de produzir calor a nível subcelular também em animais, e como estes respondem fisiológica e bioquimicamente a temperaturas adversas, já que o possível aumento de temperatura pode constituir um efeito colateral indesejável se AOX vier a ser usada em futuras terapias.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observamos que a expressão da AOX em *D. melanogaster* ameniza os efeitos do estresse térmico, principalmente o frio, nas diversas fases de desenvolvimento. Em aspectos gerais, não conseguimos mostrar através da respirometria um mecanismo termogênico o qual pudesse explicar os papéis da AOX refletidos em nossos dados fenotípicos. Assim, enfatizamos a necessidade de estudos mais minuciosos com o auxílio dessa técnica, analisando as vias de transferência de elétrons da CR separadamente, bem como um olhar mais amplo para outros processos metabólicos e estresse oxidativo. Consideramos que o arsenal de papéis benéficos e negativos da AOX em metazoários, já relatados pela literatura pode ser resultante de processos possivelmente não triviais, no entanto a temperatura é um fator a ser atrelado aos estudos com esta enzima, uma vez que mostramos que o organismo responde diferentemente à variação térmica (condição encontrada na natureza).

REFERÊNCIAS

ABELE, D.; BURLANDO, B.; VIARENGO, A.; PÖRTNER, H. O. Exposure to elevated temperatures and hydrogen peroxide elicits oxidative stress and antioxidant response in the Antarctic intertidal limpet *Nacella concinna*. **Comparative Biochemistry and Physiology**: parte B: biochemistry & molecular biology, New York, v. 120B, p. 425 -435, June 1998.

ABELE, D.; HEISE, K.; PÖRTNER, H. O.; PUNTARULO, S. Temperature-dependence of mitochondrial function and production of reactive oxygen species in the intertidal mud clam *Mya arenaria*. **Journal of Experimental Biology**, Cambridge, v. 205, p. 1831-1841, 2002. Disponível em: <http://jeb.biologists.org/content/205/13/1831.long>. Acesso em: 10 set. 2018.

ALBERTS, B. *et al.* Conversão de energia: mitocôndrias e cloroplastos. *In*: ALBERTS, B. *et al.* **Biologia molecular da célula**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 14, p. 813-878.

ANDJELKOVIĆ, A.; KEMPPAINEN, K. K.; JACOBS, H. T. Ligand-bound geneswitch causes developmental aberrations in *Drosophila* that are alleviated by the alternative oxidase. **G3: genes, genomes, genetics**, Bethesda, v. 6, n.9, p. 2839–2846, Sept. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015941/>. Acesso em: 20 jan. 2018.

ANDJELKOVIĆ, A. *et al.* Diiron centre mutations in *Ciona intestinalis* alternative oxidase abolish enzymatic activity and prevent rescue of cytochrome oxidase deficiency in flies. **Scientific Reports**, London, v. 5, e 18295, p. 1-9, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep18295.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2018.

AON, M. A.; CORTASSA, S.; O'ROURKE, B. Redox-optimized ROS balance: a unifying hypothesis. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1797, n. 6/7, p. 865-877, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2891851/>. Acesso em: 5 nov. 2018.

BAINBRIDGE, P. S.; BOWNES, M. Staging the metamorphosis of *Drosophila melanogaster*. **Journal of Embriology and Experimental Morphology**, Cambridge, v. 66, p. 57-80, 1981.

BIANCO, A. C. Hormônios tireóideos, UCPs e termogênese. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 281-289, ago. 2000. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302000000400003. Acesso em: 10 jun. 2017.

BORECKÝ, J.; VERCESI, A. E. Plant uncoupling mitochondrial protein and alternative oxidase: energy metabolism and stress. **Bioscience Reports**, London, v. 25, p. 271–286, June 2005. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10540-005-2889-2>. Acesso em: 30 jun. 2017.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding **Analytical Biochemistry**, New York, v. 7, n. 72, p. 248-245, 1976.

CAMARGO, A. F. *et al.* Xenotopic expression of alternative electron transport enzymes in animal mitochondria and their impact in health and disease. **Cell Biology International**, London, v. 42, n. 6, p. 664-669, Feb. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cbin.10943>. Acesso em: 9 out. 2018.

CAMPOS-ORTEGA, J. A.; HARTENSTEIN, V. **The embryonic development of *Drosophila melanogaster***. Berlin: Springer-Verlag, 1985.

CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 84 n. 1, p. 277-359, Jan. 2004. Disponível em: <http://physrev.physiology.org/content/84/1/277.long>. Acesso em: 10 jun. 2017.

CHIANG, C. H. Tactic reactions of young adults of *Drosophila melanogaster*. **American Midland Naturalist**, Notre Dame, v. 70, n. 2, p. 329–333, Oct. 1963.

CHRÉTIEN, D. *et al.* Mitochondria are physiologically maintained at close to 50 °C. **PLoS Biology**, San Francisco, v. 16, n. 2003992, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.2003992>. Acesso em: 5 nov. 2018.

CHURCH, N. S. Heat loss and the body temperatures of flying insects. **Journal of Experimental Biology**, Cambridge, v. 37, p. 186-212, 1960. Disponível em: <http://jeb.biologists.org/content/37/1/171>. Acesso em: 20 ago. 2018.

COLINET, H.; RENAULT, D. Metabolic effects of CO₂ anaesthesia in *Drosophila melanogaster*. **Biology Letters**, London, v. 8, n. 6, p. 1050-1054, Dec. 2012. Disponível em: <http://rsbl.royalsocietypublishing.org/content/8/6/1050>. Acesso em: 30 jun. 2017.

DAHAL, K.; MARTYN, G. D.; ALBER, N. A.; VANLERBERGHE, G. C. Coordinated regulation of photosynthetic and respiratory components is necessary to maintain chloroplast energy balance in varied growth conditions. **Journal of Experimental Botany**, Oxford, v. 68, n. 3, 657-671, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/jxb/article/68/3/657/2736384>. Acesso em: 9 nov. 2018.

DA-RÉ, C., *et al.* UCP4C mediates uncoupled respiration in larvae of *Drosophila melanogaster*. **EMBO Reports**, Chichester v. 15, n. 5, p. 586-591, Mar. 2014. Disponível em: <http://embor.embopress.org/content/15/5/586.long>. Acesso em: 30 jun. 2017.

DASSA, E. P. *et al.* Expression of the alternative oxidase complements cytochrome c oxidase deficiency in human cells. **EMBO Molecular Medicine**, Chichester, v. 1, n. 30, p. 33-36, Apr. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3378104/>. Acesso em: 30 jun. 2017.

DIGBY, P. S. B. Factors affecting the temperature excess of insects in sunshine. **Journal of Experimental Biology**, Cambridge, v. 32, p. 279-298, 1955. Disponível em: <http://jeb.biologists.org/content/32/2/279>. Acesso em: 20 ago. 2018.

DILLON, M. E.; WANG, G.; GARRITY, P. A.; HUEY, R. B. *et al.* Thermal preference in *Drosophila*. **Journal of Thermal Biology**, Kidlington, v. 34, n. 3, p. 109–119, Apr. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714919/>. Acesso em: 23 jun. 2017.

DUFFY, J. B. GAL4 system in *Drosophila*: a fly geneticist's swiss army knife. **Genesis**, Washington, v. 34, p. 1-15, 2002.

DUNNILL, C.; PATTON, T.; BRENNAN, J.; BARRETT, J. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. **Internacional Wound Journal**, Chichester, v. 14, n. 1, p. 89-96, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iwj.12557>. Acesso em: 10 nov., 2018.

EL-HATTAB, A. W.; SULEIMAN, J.; ALMANNAIC, M.; SCAGLIA, F. Mitochondrial dynamics: biological roles, molecular machinery, and related diseases. **Molecular Genetics and Metabolism**, Waltham, v. 125, n. 4, p. 315-321, Dec. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.10.003>. Acesso em: 5 jan. 2019.

EL-KHOURY, R. *et al.* Alternative oxidase expression in the mouse enables bypassing cytochrome c oxidase blockade and limits mitochondrial ROS overproduction. **PLoS Genetics**, San Francisco, v. 9, Jan. 2013. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1003182>. Acesso em: 12 jun. 2017.

FARKAS, T. Adaptation of fatty acid composition to temperature – a study on carp (*Cyprinus carpio* L.) liver slices. **Comparative Biochemistry and Physiology**: parte B: biochemistry & molecular biology, New York, v. 79, p. 531–535, 1984.

FARMER, C. G. A lizard that generates heat. **Nature**, London, v. 259, p. 470-471, Jan. 2016.

FEDER, M. E.; HOFMANN, G. E. Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology. **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, v. 61, p. 243-282, 1999. Disponível em: https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.physiol.61.1.243?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=physiol. Acesso em: 11 nov. 2018.

FERNANDEZ-AYALA, D. J. *et al.* Expression of the *Ciona intestinalis* alternative oxidase (AOX) in *Drosophila* complements defects in mitochondrial oxidative phosphorylation. **Cell Metabolism**, Cambridge, v. 9, n. 5, p. 449–460, May 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413109000643?via%3Dihub>. Acesso em: 30 jun. 2017.

FERNANDEZ-MORENO, M. A.; FARR, C.L.; KAGUNI, L.S.; GARESSE. *Drosophila melanogaster* as a model system to study mitochondrial biology. **Methods in Molecular Biology**, New York, v. 372, p. 33-49, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4876951/>. Acesso em: 25 jun. 2017.

FREY, T. G.; MANNELLA, C. A. The internal structure of mitochondria. **Trends in Biochemical Science**, Oxford, v. 25, p. 319–324, 2000. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0004\(00\)01609-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0004(00)01609-1). Acesso em: 20 abr.-2018.

GERHART-HINES, Z. *et al.* Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1 α . **EMBO Journal**, Heidelberg, v. 26, n. 7, p. 1913 -1923, Apr. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1847661/>. Acesso em: 12 dez. 2018.

GOTO, S. G.; UDAKA, H.; UEDA, C.; KATAGIRI, C. Fatty acids of membrane phospho- lipids in *Drosophila melanogaster* lines showing rapid and slow recovery from chill coma. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Orlando, v. 391, n. 2, p.1251–1254, 2010.

GRANDEMANGE, S.; HERZIG, S.; MARTINOU J. C. Dinâmica mitocondrial e câncer. **Seminars in Cancer Biology**, London, v. 19, n. 1, p. 50-56, Feb. 2009.

GUDERLEY H. Metabolic responses to low temperature in fish muscle. **Biological Reviews**, Cambridge, v. 79, p. 409–427, 2004. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1017/S1464793103006328?sid=nlm%3Apubmed>. Acesso em: 4 jan. 2019.

HACKENBROCK, C. R. Chemical and physical fixation of isolated mitochondria in low-energy and high-energy states. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 61, p. 598–605, 1968.

HAKKAART, G. A.; DASSA, E.P.; JACOBS, H.T.; RUSTIN, P. Allotopic expression of a mitochondrial alternative oxidase confers cyanide resistance to human cell respiration. **EMBO Reports**, Chichester, v. 7, n. 3, p. 341-345, Dec. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1456879/>. Acesso em: 5 maio 2017.

HANAK, P.; JEZEK P. Mitochondrial uncoupling proteins and phylogenesis: UCP4 as the ancestral uncoupling protein. **FEBS Letters**, Chichester, v. 495, n. 3, p. 137 – 141, Apr. 2001. Disponível em: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0014-5793\(01\)023389/abstract;jsessionid=7C4C179675613032A7FB90A00EDB2542.f03t01](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0014-5793(01)023389/abstract;jsessionid=7C4C179675613032A7FB90A00EDB2542.f03t01). Acesso em: 30 jun. 2017.

HAZEL, J. R. Thermal adaptation in biological membranes: is homeoviscous adaptation the explanation? **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, v. 57, p. 19–42, 1995.

HEINRICH, B. Beating the heat in obligate insect endotherms: the environmental problem and the organismal solutions. **American Zoologist**, Thousand Oaks, v. 29, p. 1157-1168, 1989.

HEINRICH, B. Insect thermoregulation. **Endeavour**, London, v. 19, n. 1, p. 28–33, 1995. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0160-9327\(95\)98891-I](https://doi.org/10.1016/0160-9327(95)98891-I). Acesso em: 12 out.-2018.

HILL, R. W.; WYSE, G. A.; ANDERSON, M. **Fisiologia animal**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

HOLMBECK, M. A.; RAND, D. M. Dietary fatty acids and temperature modulate mitochondrial function and longevity in *Drosophila*. **Journals of Gerontology: series A: biological sciences and medical sciences**, Washington, v. 70, n. 11, p. 1343-1354, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4612386/>. Acesso em: 8 nov. 2018.

HOSLER, J. S.; BURNS, J. E.; ESCH, H. E. Flight muscle resting potential and species-specific differences in chill coma. **Journal of Insect Physiology**, Kidlington, v. 46, p. 621–627, May-2000. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022191099001481?via%3Dihub>. Acesso em: 30 jun. 2017.

HUANG, S. *et al.* The roles of mitochondrial reactive oxygen species in cellular signaling and stress response in plants. **Plant Physiology**, Bethesda, v. 171, n. 3, p. 1551–1559, July 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936549/>. Acesso em: 8 nov. 2018.

JASTROCH, M. *et al.* Mitochondrial proton and electron leaks. **Essays in Biochemistry**, London, v. 47, p. 53–67, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/bse0470053>. Acesso em: 10 jan. 2019.

JIA, F.; DOU, W.; HU, F.; WANG, J. Effects of thermal stress on lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities of oriental fruit fly, *Bactrocera dorsalis* (Diptera: Tephritidae). **Florida Entomologist**, Lutz, v. 94, n. 4, p. 956-963, Dec. 2011.

JUSZCZUK, I. M.; RYCHTER, A. M. Alternative oxidase in higher plants. **Acta Biochimica Polonica**, Warsaw, v. 50, n. 4, p. 1257–1271, Nov. 2003. Disponível em: http://www.actabp.pl/pdf/4_2003/1257.pdf. Acesso em: 30 jun. 2017.

KEMPPAINEN, K. K.; KEMPPAINEN, E.; JACOBS, H.T. The alternative oxidase AOX does not rescue the phenotype of tko25t mutant flies. **G3: genes, genomes, genetics**, Bethesda, v. 4, n. 10, p. 2013-2021, Aug. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4199707/>. Acesso em: 5 jan. 2019.

KEMPPAINEN, K. K. *et al.* Expression of alternative oxidase in *Drosophila* ameliorates diverse phenotypes due to cytochrome oxidase deficiency. **Human Molecular Genetics**, Oxford, v. 23, n. 8, p. 2078-2093, Apr. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959817/>. Acesso em: 30 jun. 2017.

KNUTSON, R. M. Heat production and temperature regulation in eastern skunk cabbage. **Science**, Washington, v. 186, n. 4165, p. 746–747, 1974.

KOHSIMA, S. A novel cold-tolerant insect found in a himalayan glacier. **Nature**, London, v. 310, n. 5974, p. 225–227, July 1984.

KRAUSS, S.; ZHANG, C. Y.; LOWELL, B. B. The mitochondrial uncoupling-protein homologues. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, London, v. 6, n. 3, p. 271–286, Mar. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738989>. Acesso em: 13 jun. 2017.

LALOI, M. *et al.* A plant cold-induced uncoupling protein. **Nature**, London, v. 389, p. 135 – 136, Sept. 1997. Disponível em: <https://www.nature.com/nature/journal/v389/n6647/full/389135a0.html>. Acesso em: 30 jun. 2017.

LAROSA, V.; REMACLE, C. Insights into the respiratory chain and oxidative stress. **Bioscience Reports**, London, v. 38, n. 5, p. BSR20171492, Oct. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6167499/>. Acesso em: 10 nov. 2018.

LIN, J. D. The PGC-1 coactivator networks: chromatin-remodeling and mitochondrial energy metabolism. **Molecular Endocrinology**, Washington, v. 23, p. 2 -10, Jan. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2646599/>. Acesso em: 20 abr. 2018.

LIN, J.; HANDSCHIN, C.; SPIEGELMAN, B. M. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. **Cell Metabolism**, Cambridge, v. 1, n. 6, p. 361-370, June 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.05.004>. Acesso em: 10 abr. 2018.

MACDONALD, S. S.; RAKO, L.; BATTERHAM, P.; HOFFMANN, A. A. Dissecting chill coma recovery as a measure of cold resistance: evidence for a biphasic response in *Drosophila melanogaster* **Journal of Insect Physiology**, Kidlington, v. 50, n. 8, p. 695-700, Aug. 2004.

MASSON, S. W. C. *et al.* Mitochondrial glycerol 3-phosphate facilitates bumblebee pre-flight thermogenesis. **Scientific Reports**, London, v. 7, n. 13107, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-13454-5>. Acesso em: 8 nov. 2018.

MCDONALD, A. E.; VANLERBERGHE, G. C. Branched mitochondrial electron transport in the Animalia: presence of alternative oxidase in several animal phyla. **IUBMB Life**, Chichester, v. 56, p. 333-341, June 2004. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/1521-6540400000876/epdf>. Acesso em: 30 jun. 2017.

MCDONALD, A. E.; VANLERBERGHE, G. C.; STAPLES, J. F. Alternative oxidase in animals: unique characteristics and taxonomic distribution. **Journal of Experimental Biology**, Cambridge, v. 212, p. 2627-2634, Aug. 2009. Disponível em: <http://jeb.biologists.org/content/212/16/2627.long>. Acesso em: 30 jun. 2017.

MEEUSE, B. J. D. Thermogenic respiration in Aroids. **Annual Review of Plant Physiology**, Palo Alto, v. 26, p. 117-126, 1975.

MEIS, L. Role of the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase on heat production and thermogenesis. **Bioscience Reports**, London, v. 21, n. 2, p. 113-137, Apr. 2001. Disponível em: <http://www.bioscirep.org/content/21/2/113.long>. Acesso em: 30 jun. 2017.

MERKEY, A. B.; Wong C.K.; Hoshizaki, D.K.; Gibbs, A.G. Energetics of metamorphosis in *Drosophila melanogaster*. **Journal of Insect Physiology**, Kidlington, v. 57, p. 1437–1445, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022191011002162?via%3Dihub>. Acesso em 7 jan. 2019.

MITCHELL, P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. **Nature**, London, v. 191, p. 144–148, 1961.

MOORE, A. L. *et al.* Unraveling the heater: new insights into the structure of the alternative oxidase. . **Annual Review of Plant Physiology**, Palo Alto, v. 64, p. 637-663, 2013.

MORRISON, S. F.; NAKAMURA, K.; MADDEN, C. J. Central control of thermogenesis in mammals. **Experimental Physiology**, London, v. 93, p. 773 -79, July, 2008.

MORTON, J. D.; BARNES, M. F.; ZYSKOWSKI, R. F. Respiratory control ratio: a computer simulation of oxidative phosphorylation. **Biochemical Education**, Elmsford, v. 24, n. 2, p. 110-111, 1996.

MOYES, C. D.; SCHULTE, P. M. **Princípios de fisiologia animal**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

NAKAMURA, K.; MORRISON, S. F. A thermosensory pathway that controls body temperature. **Nature Neuroscience**, New York, v. 11, n. 1, p. 62–71, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nn2027>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

NELSON, D. L.; COX, M. M. Fosforilação oxidativa e fotofosforilação. *In*: NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. cap. 19, p. 731-797.

PALADE, G. E. The fine structure of mitochondria. **The Anatomical Record**, Philadelphia, v. 114, n. 3, p.427-451, Nov. 1952.

PARSELL, D. A.; LINDQUIST, S. The function of heat-shock proteins in stress tolerance: degradation and reactivation of damaged proteins. . **Annual Review of Genetics**, Palo Alto, v. 27, p. 437-496, 1993. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.ge.27.120193.002253>. Acesso em: 5 dez. 2018

PERILLO, B. *et al.* Nuclear receptor-induced transcription is driven by spatially and timely restricted waves of ROS: the role of Akt, IKK α , and DNA damage repair enzymes. **Nucleus**, London, v. 5, n 5, p. 482-491, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164490/>. Acesso em: 10 nov. 2018.

PFANNER, N. *et al.* Uniform nomenclature for the mitochondrial contact site and cristae organizing system. **The Journal of Cell Biology**, New York, v. 204, n. 7, p. 1083–1086, Mar. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1083/jcb.201401006>. Acesso em: 4 jan. 2019.

PICHAUD, N. *et al.* Thermal sensitivity of mitochondrial metabolism in two distinct mitotypes of *Drosophila simulans*: evaluation of mitochondrial plasticity. **Journal of Experimental Biology**, Cambridge, v. 213, n. 10, p. 1665-1675, 2010. Disponível em: <http://jeb.biologists.org/content/213/10/1665>. Acesso em: 6 jan. 2019.

PIMENTEL, E. R. Mitocôndria. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. **A célula**. 3. ed. Barueri: Manole, 2013. cap.15, p. 369-385.

PÖRTNER, H. O. Climate variations and the physiological basis of temperature dependent biogeography: systemic to molecular hierarchy of thermal tolerance in animals. **Comparative Biochemistry and Physiology**: parte B: biochemistry & molecular biology, New York, v.132A, n. 4 p. 739-761, 2002.

PUIGSERVER, P. *et al.* A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. **Cell**, Cambridge, v. 92, n. 6, p. 829 -839, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81410-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81410-5). Acesso em: 20 out. 2018.

QUINN, P. J. Effects of temperature on cell membranes. **Symposia of the Society for Experimental Biology**, Cambridge, v. 42, p. 237-258, Feb. 1988. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/20078144_Effects_of_temperature_on_cell_membranes. Acesso em: 10 jan. 2019.

RAMSDEN, D. B. *et al.* Human neuronal uncoupling proteins 4 and 5 (UCP4 and UCP5): structural properties, regulation, and physiological role in protection against oxidative stress and mitochondrial dysfunction. **Brain and Behavior**, Chichester, v. 2, n. 4, p. 468–478, July 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3432969/>. Acesso em: 13 jun. 2017.

RANDALL, D.; BURGGREN, W.; FRENCH, K. **Eckert fisiologia animal: mecanismos e adaptações**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan, 2000.

RASMUSSEN, A. G.; SOOLE, K. L.; ELTHON, T. E. Alternative NAD(P)H dehydrogenases of plant mitochondria. **Annual Review of Plant Biology**, Palo Alto, v. 55, p. 23–39, June 2004. Disponível em: http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.arplant.55.031903.141720?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=arplant. Acesso em 20 abr. 2018.

RAY, P. D.; HUANG, B. W.; ISUJI, Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation signaling. **Cell Signalling**, Philadelphia, v. 24, n. 5, p. 981-990, May 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3454471/>. Acesso em: 10 nov. 2010.

RICQUIER, D.; BOUILLAUD, F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. **Biochemical Journal**, London, v. 345, n. 2, p. 161 – 179, Jan. 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1220743/>. Acesso em: 13 jun. 2017.

RODRIGUES, A. P. C. *et al.* Developmental arrest in *Drosophila melanogaster* caused by mitochondrial DNA replication defects cannot be rescued by the alternative oxidase. **Scientific Reports**, London, v. 8, n. 10882, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-29150-x>. Acesso em: 2 dez. 2018.

ROGOV, A.-G. *et al.* Alternative oxidase: distribution, induction, properties, structure, regulation, and functions. **Biochemistry**, Moscow, vol. 79, n. 13, p. 1615-1634, 2014.

SAARI, S. *et al.* Alternative respiratory chain enzymes: therapeutic potential and possible pitfalls. **Biochimica et Biophysica Acta**: - molecular basis of disease, Amsterdam, 2018. In press. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443918303892>. Acesso em: 4 jan. 2019.

SAARI, S. *et al.* Expression of *Ciona intestinalis* AOX causes male reproductive defects in *Drosophila melanogaster*. **BMC Developmental Biology**, London, v. 17, n. 9, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5496232/>. Acesso em: 12 abr. 2018.

SANZ, A.; FERNÁNDEZ-AYALA, D. J.; STEFANATOS, R. K.; JACOBS, H. T. Mitochondrial ROS production correlates with, but does not directly regulate lifespan in *Drosophila*. **Aging**, Albany, v. 2, n. 4, p. 200-223, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2880708/>. Acesso em: 4 out. 2018.

SCHECKHUBER, C. Q. *et al.* Reducing mitochondrial fission results in increased life span and fitness of two fungal ageing models. **Nature Cell Biology**, London, v. 9, p. 99-105, 2007.

SCHOU, M. F. *et al.* Metabolic and functional characterization of effects of developmental temperature in *Drosophila melanogaster*. **American Journal of Physiology**: regulatory, integrative and comparative physiology, Bethesda, v. 312, n. 2, p. 211-222, Feb. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5336569/>. Acesso em: 12 jun. 2017.

SEEBACHER, F. A review of thermoregulation and physiological performance in reptiles: what is the role of phenotypic flexibility? **Journal of Comparative Physiology: B: biochemical, systematic and environmental physiology**, New York, v. 175, p. 453-461, 2005.

SEEBACHER, F. Responses to temperature variation: integration of thermoregulation and metabolism in vertebrates. **Journal of Experimental Biology**, Cambridge, v. 212, n. 18, p. 2885–2891, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1242/jeb.024430>. Acesso em: 5 nov. 2018.

SEYMOUR, R. S. Biophysics and physiology of temperature regulation in thermogenic flowers. **Bioscience Reports**, London, v. 21, n. 2, p. 223–236, Apr. 2001. Disponível em: <http://www.bioscirep.org/content/21/2/223.long>. Acesso em: 12 jun. 2017.

SHEN, H. M.; PERVAIZ, S. Reactive oxygen species in cell fate decisions. *In*: SHEN, H. M.; PERVAIZ, S. **Essentials of apoptosis**. Berlin: Hum. Press: Springer, 2009. p. 199–221.

SHIBA, T. *et al.* Structure of the trypanosome cyanide-insensitive alternative oxidase. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 110, n. 12, p. 4580–4585, Mar. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1218386110>. Acesso em: 25 jan. 2019.

SLIP, D. J.; SHINE, R. Reptilian endothermy: a field study of thermoregulation by brooding diamond pythons. **Journal of Zoology**, Chichester, v. 216, p. 367–378, Oct. 1988. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.14697998.1988.tb02435.x/abstract>. Acesso em: 13 jun. 2017.

SLOCINSKA, M. *et al.* Identification and characterization of uncoupling protein 4 in fat body and muscle mitochondria from the cockroach *Gromphadorhina cocquerelliana*. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, Heidelberg, v. 43, n. 3, p. 717– 727, Dec. 2011. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10863-011-9385-0>. Acesso em: 30 jun. 2017.

SLOCINSKA, M. *et al.* Molecular identification and functional characterisation of uncoupling protein 4 in larva and pupa fat body mitochondria from the beetle *Zophobas atratus*. **Comparative Biochemistry and Physiology. Part B: Biochemistry & Molecular Biology**, Philadelphia, v. 162, n. 4, p.126-133, Apr. 2012. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096495912000450>. Acesso em: 30 jun. 2017.

SOKABE, T.; TOMINAGA, M. A temperature-sensitive TRP ion channel, Painless, functions as a noxious heat sensor in fruit flies. **Communicative & Integrative Biology**, New York, v. 2, n. 2, p. 170-173, Mar. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2686375/>. Acesso em: 30 jun. 2017.

SORENSEN, J. G.; KRISTENSEN, T. N.; LOESCHCKE, V. The evolutionary and ecological role of heat shock proteins. **Ecology Letters**, Montpellier, v. 6, p. 1025– 1037, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1461-0248.2003.00528.x>. Acesso em 15 abr. 2018.

STABENTHEINER, A.; KOVAC, H.; BRODSCHNEIDER, R. Honeybee Colony Thermoregulation – Regulatory mechanisms and contribution of individuals in dependence on age, location and thermal Stress, **PLoS ONE**, San Francisco, v. 5, e8967, Jan. 2010. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008967>. Acesso em 15 abr. 2018.

ST-PIERRE, J.; CHAREST, P.; GUDERLEY H. Relative contribution of quantitative and qualitative changes in mitochondria to metabolic compensation during seasonal acclimatisation of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. **Journal of Experimental Biology**, Cambridge, v. 201, p. 2961 -2970, 1998.

SUKHORUKOV, V. M. *et al.* Emergence of the mitochondrial reticulum from fission and fusion dynamics. **PLoS Computational Biology**, Cambridge, v. 10, n. 8, e1002745, Oct. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3486901/>. Acesso em: 9 jan. 2019.

SZIBOR, M. *et al.* Broad AOX expression in a genetically tractable mouse model does not disturb normal physiology. **Disease Models & Mechanisms**, Cambridge, v. 10, n. 2, Feb. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312010/>. Acesso em: 20 jun. 2017.

TATTERSALL, G. J. *et al.* Seasonal reproductive endothermy in tegu lizards. **Science Advances**, Washington, v. 2, n. 1, e1500951, Jan. 2016. Disponível em: <http://advances.sciencemag.org/content/2/1/e1500951/tab-pdf>. Acesso em: 10 jun. 2017.

TENNESSEN, J. M. *et al.* Coordinated metabolic transitions during *Drosophila* embryogenesis and the onset of aerobic glycolysis. **G3: genes, genomes, genetics**, Bethesda, v. 13, n. 2, p.139-148, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4025483/>. Acesso em: 5 nov. 2018.

TENNESSEN, J. M. *et al.* The *Drosophila* estrogen-related receptor directs a metabolic switch that supports developmental growth. **Cell Metabolism**, Cambridge, v. 13, n. 2, p. 139-148, Feb. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3072597/>. Acesso em: 10 jan. 2019.

TRACHOOTHAM, D. *et al.* Redox regulation of cell survival. **Antioxidants & Redox Signaling**, New York, v. 10, n. 1343–74, Aug. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2932530/>. Acesso em: 20 out. 2018.

TYLER, M. S. Development of the Fruit Fly. In: TYLER, M. S. **Developmental Biology: A guide for experimental biology**. 2 ed., Sunderland: Sinauer, 2000. cap. 8, p. 85-101.

VANDER HEIDEN, M. G.; CANTLEY, L. C.; THOMPSON, C. B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. **Science**, Washington, v. 324, n. 5930, p.1029-1033, May 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2849637/>. Acesso em: 20 nov. 2018.

WAGNER, A. M. *et al.* Regulation of thermogenesis in flowering Araceae: The role of the alternative oxidase. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1777, p. 993–1000, July 2008. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005272808000881?via%3Dihub>. Acesso em: 15 maio 2017.

WANG, H.; SIEMENS, J. TRP ion channels in thermosensation, thermoregulation and metabolism. **Temperature**, London, v. 2, n. 2, p. 178–187, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1040604>. Acesso em: 10 jan. 2019.

WARBURG, O. On the origin of cancer cells. **Science**, Washington, v. 123, n. 3191, p. 309-314, 1956. WATLING, J. R.; ROBINSON S. A.; SEYMOUR R. S. Contribution of the alternative pathway to respiration during thermogenesis in flowers of the sacred lotus. **Plant Physiology**, Rockville, v. 140, n. 4, p. 1367-1373, Apr. 2006. Disponível em: <http://www.plantphysiol.org/content/140/4/1367.long>. Acesso em: 30 jun. 2017.

WERNER, S.; NEUPERT, W. Functional and biogenetical heterogeneity of the inner membrane of rat-liver mitochondria. **European Journal of Biochemistry**, Berlin, v. 25, p. 379-396, 1972.