

La vida parece haber surgido en un ambiente donde los desafíos dictados por los ciclos geofísicos de la rotación y la traslación de la Tierra fueron factores de selección natural. El ciclo de día-noche causa una exposición alternada a la radiación solar y a cambios de temperatura, por lo que los procesos bioquímicos más sensibles pueden ser más eficientes en momentos específicos del día. Los ciclos de las estaciones y de las mareas tienen también un impacto notable en la conducta y fisiología de los organismos que están expuestos a ellos. Los procesos biológicos mejor adaptados a estos cambios son seleccionados y terminan formando parte intrínseca de lo que conocemos como un programa temporal interno característico de la vida que se muestra cíclica en sí misma y que se manifiesta en forma de ritmos biológicos.

Los ritmos biológicos son las repeticiones regulares de funciones biológicas en un ser vivo. Algunos de ellos están acoplados a ciclos ambientales de alta precisión mientras que otros responden a procesos de ajuste de funciones básicas. Si aislamos un organismo en un ambiente constante de oscuridad, temperatura y acceso a nutrientes, los ciclos que persisten sugieren un mecanismo biológico que funciona como oscilador y que dicta la cadencia; si desaparecen súbitamente, el ambiente podría inducirlos. Si oscilan sólo por algunos ciclos



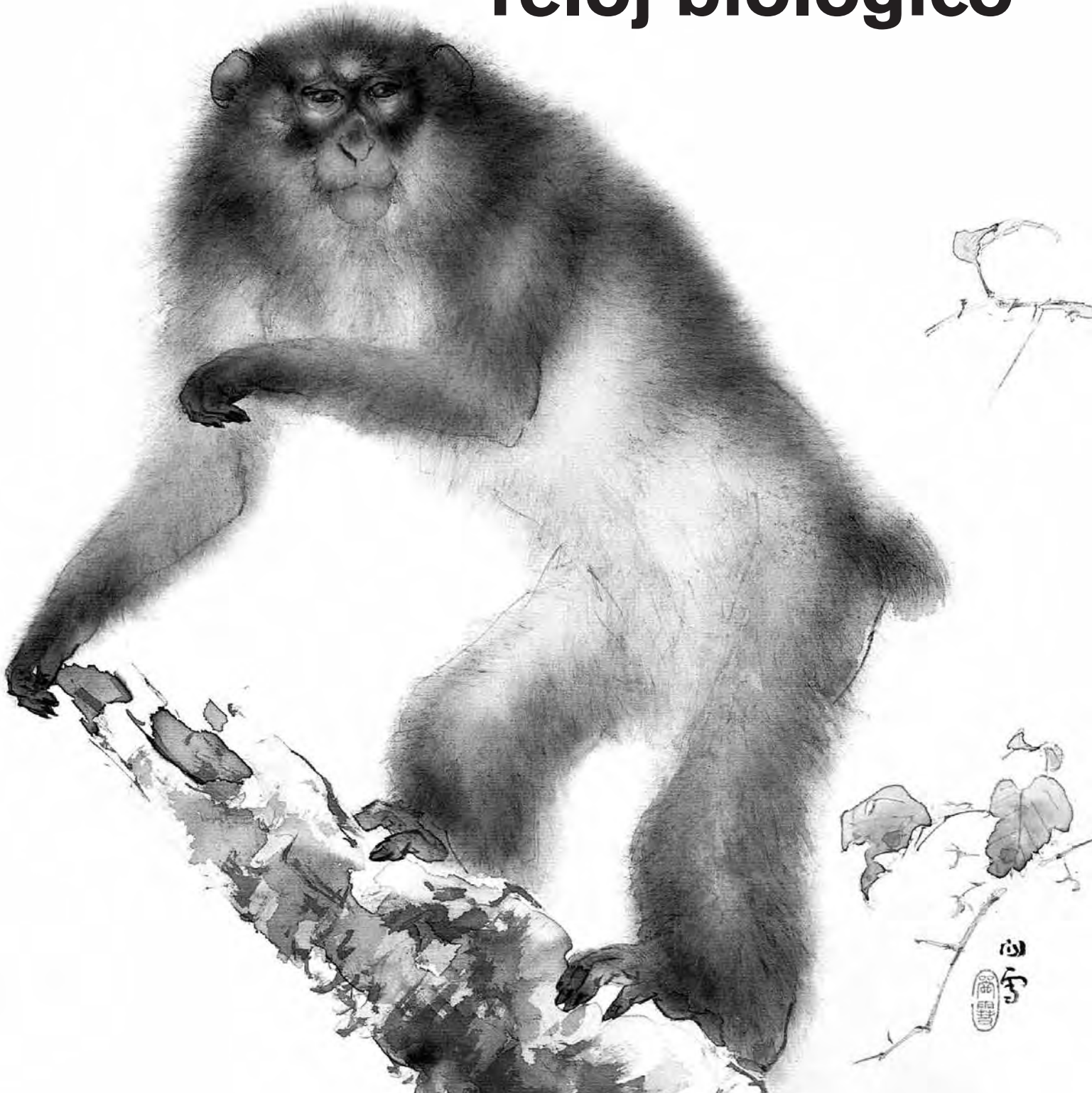
y luego desaparecen, entonces el oscilador responsable requiere la comunicación continua con los ciclos del ambiente. Los ritmos biológicos que persisten y que están relacionados con los cambios geofísicos se nombran con el prefijo *circa* y seguidos por la referencia geofísica, a decir: circadianos, circaanuales, circamareales y circalunares. No se tiene claro si entre la diversidad de ritmos *circa* subyace un mecanismo común de control; hoy día se conoce con mayor detalle el que corresponde a los ritmos circadianos y es posible que los otros ritmos compartan parcialmente sus mecanismos.

El concepto de “reloj biológico” ha sido usado desde distintas perspectivas de investigación en biología. El reloj al que nos referimos aquí es una entidad capaz de medir el paso del tiempo con precisión, de ser ajustado diariamente con un ciclo externo y dar señales de salida frecuentes, a manera de un conjunto de procesos bioquímicos, fisiológicos y conductuales que interactúan, y es el que regula los ritmos circadianos desde procariontes hasta vertebrados.

Propiedades fundamentales

Los ritmos circadianos poseen tres características principales: 1) son endógenos, por lo que tienen sustento en genes y se manifiestan en ausencia de ciclos ambientales en un periodo cercano a veinticuatro horas;

Los mecanismos del **reloj biológico**



Manuel Miranda Anaya



2) se sincronizan a una señal fisicoquímica o biológica periódica cercana a un día nominada *Zeitgeber* (del alemán *zeit* que significa tiempo, y *geber* que es dador); y 3) el periodo del ritmo se conserva circadiano cuando se compara con dos temperaturas con 10 °C de diferencia ($Q_{10} \approx 1$).

El hecho de que una función biológica sea más eficiente en un momento del día es un ejemplo claro de selección natural. Los mecanismos de regulación circadiana existen desde organismos filogenéticamente muy antiguos como las cianobacterias y recientes como la especie humana y, aunque distintos, los mecanismos han surgido al parecer independientemente entre los grandes grupos filogenéticos. Un análisis completo de las funciones circadianas en un organismo requiere comprender al menos cinco distintos niveles: la identificación de sus componentes, el conocimiento de las propiedades individuales de cada componente, la comprensión de la interacción de los componentes, conocer cómo el sistema responde al ambiente y, finalmente, el significado adaptativo que podemos darle en la naturaleza.

Identificación de sus componentes

Diversos tipos animales han sido empleados como modelo en la búsqueda de una entidad discreta que funcione como reloj u oscilador marcapasos, desde el nivel celular hasta el del organismo entero. Típicamente, estas estructuras se han buscado en el sistema nervioso central de metazoarios y su localización suele ser cercana a un sistema fotorreceptor. Para que una estructura

sea identificada como marcapasos debe cubrir con algunos requisitos: a) cuando se elimina, se pierde el ritmo circadiano conductual; b) cuando se aísla, mantiene una salida rítmica persistente; c) cuando se reimplanta en un organismo receptor sin ritmo, se debe restituir la ritmicidad de la función; y d) cuando se manipula aislado, debe mostrar cambios semejantes a los que ocurren en el organismo íntegro.

El marcapasos circadiano en los mamíferos se encuentra localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo en la base del cerebro. Es un conjunto de neuronas que reciben información de la retina y presenta ritmos circadianos de actividad eléctrica y de secreción de neurotransmisores, ejerciendo influencia sobre otros sistemas fisiológicos que tienen también osciladores y que se encuentran distribuidos en el resto del cuerpo (periféricos); en ausencia del núcleo supraquiasmático, éstos pierden sincronía y sus oscilaciones en conjunto se debilitan.

Propiedades de los componentes

La capacidad de funcionar como un oscilador circadiano parece ser una propiedad intrínseca en todas las células de un organismo. Los genes deben expresarse en sus proteínas y luego tener diversas funciones, entre las que se encuentra la regulación de la transcripción de otros genes. El funcionamiento molecular del reloj consta de la interacción de los genes y sus productos, que forman asas de activación-inhibición de la transcripción.

En vertebrados, los genes activadores *Clock* y *Bmal1* dan





lugar a proteínas correspondientes CLOCK y BMAL, que en forma de dímeros reingresan al núcleo para inducir la expresión de otros genes: *Per* (1, 2 y 3); y *Cry* (1 y 2). Las proteínas PER y CRY dimerizan en el citoplasma y vuelven al núcleo, donde reprimen la actividad y transcripción de CLOCK-BMAL.

El dímero CLOCK-BMAL también funciona como activador de una gran diversidad de otros genes que, según el tipo celular, puede ser de 10% a 40% de los genes activos, a lo que se conoce como “genes controlados por reloj”. En los invertebrados, el modelo de *Drosophila* es el que predomina y los elementos activadores son *Clock* y *Cycle*, mientras que los inhibidores son *Per* y *Tim*; en hongos, los activadores

son *WC* (1 y 2) y el inhibidor es *Frq*; en cianobacterias son *Kai A* y *Kai C*, y en plantas existe una red más intrincada, en donde resaltan como activadores *TOC1* y como inhibidores *CCA1*. Cada una de estas asas interactúa con diversos elementos en forma particular en cada filo (figura 1).

La velocidad con la que se dan lugar estas asas depende en parte de la degradación de las proteínas en el citoplasma, principalmente mediado por fosforilación, lo que añade un retraso al asa. Los mecanismos que regulan la velocidad con que funciona el reloj circadiano consisten en los procesos que modifican la tasa de expresión de los genes así como la estabilidad de las proteínas involucradas.

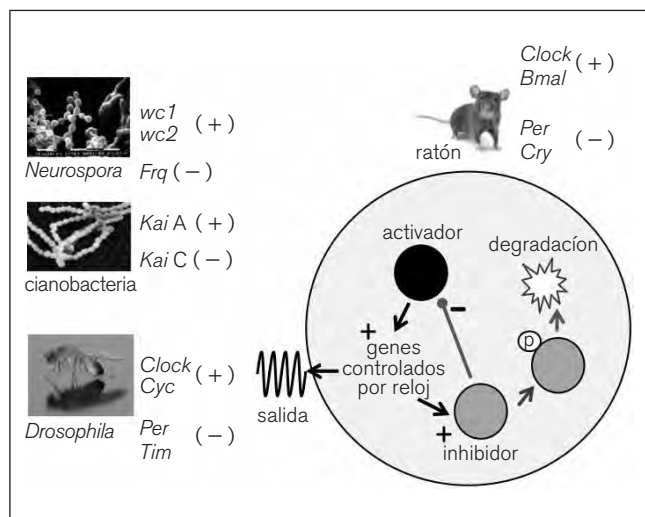


Figura 1. A nivel celular, los mecanismos del reloj circadiano constan de elementos inhibidores y activadores en un asa de retroalimentación. Los principales genes detectados con esta función son mostrados en los organismos modelo.



Figura 2. El sistema circadiano en un organismo consta de diversos elementos que integran un orden temporal interno ajustado por señales del ciclo ambiental. A su vez marca una ventaja al poder cronometrar y anticipar los ciclos geofísicos del día y la noche, incluso de cambios de estación durante el año.

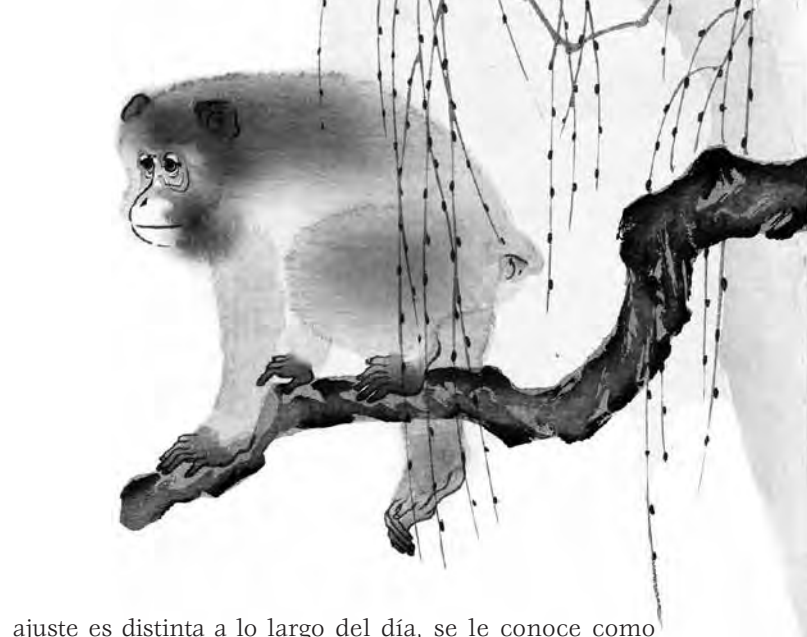
La interacción de los componentes

Los osciladores periféricos son alineados en fases específicas por el marcapasos (figura 2), pero también son capaces de retroalimentar el marcapasos y poder corregir su fase. El acoplamiento robusto se refleja en ritmos con mayor precisión en la estabilidad de fases y menor variabilidad en el periodo. La comprensión del acoplamiento y la retroalimentación requiere el análisis de los procesos fisiológicos a nivel celular. Así ha sido posible entender que el asa molecular del reloj puede recibir influencia de otros procesos reguladores (por ejemplo, el balance energético como reflejo del estado metabólico). Mientras más comunicación haya entre células que son osciladores, más robusta es su salida, aun si existen deficiencias en algunos de los componentes de su maquinaria molecular, lo que hace del acoplamiento un elemento adicional que puede superar alguna deficiencia genética.

Los elementos acopladores en el sistema pueden ser los nutrientes así como las hormonas y las señales eléctricas; también interviene la integración de múltiples *Zeitgebers*, cuyo efecto es mayoritariamente mediante la activación de elementos reguladores de la expresión de genes, como el CREB (elementos de respuesta a adenosín monofosfato AMP cíclico).

¿Cómo responde el sistema al ambiente?

En la fisiología animal, el concepto de homeostasis considera la regulación por retroalimentación con base en un punto de referencia. Si un estímulo ambiental altera algún parámetro funcional, éste se restablece por la actividad de algún efector, regulado por un centro de control que compara constantemente la desviación del punto de referencia. En los sistemas biológicos, la capacidad de regulación con base en una referencia es variable según el estado del proceso biológico (ontogénico, reproductivo, aclimatación, etcétera) y dicha variabilidad es referida como reostasis; cuando además implica un oscilador circadiano, donde la referencia de



ajuste es distinta a lo largo del día, se le conoce como cronostasis. La respuesta al ambiente se vuelve fase-dependiente; la máxima eficiencia de la respuesta biológica a un estímulo ambiental es distinta según la hora del día. La comprensión de cómo el reloj organiza la funcionalidad circadiana entre órganos, tejidos, células y genes está aún en proceso de ser entendida, pero indudablemente se ha generado un amplio conocimiento que permite integrar cómo funciona el reloj circadiano desde el nivel de biología molecular hasta el conductual y sus repercusiones ecológicas.

El reloj circadiano tiene un periodo endógeno distinto a veinticuatro horas y diariamente es corregido al periodo del ciclo del día y la noche. El principal sincronizador de los ciclos circadianos es el cambio natural de luz en ciclos de veinticuatro horas. La forma en que tiene efecto la luz depende de la hora en que incide en el marcapasos. En la primera mitad de la noche la luz causa retrasos en la fase del reloj circadiano pero causa avances en la segunda mitad. De esta forma se ajusta diariamente con la luz del amanecer y del ocaso. Esta propiedad está presente también



en los sistemas circadianos y permite comprender cómo se ajusta la fase del reloj en función al momento en que recibe un estímulo específico, lo que se retrata en una curva de respuesta de fase. En los mamíferos, la vía por la cual se integra la señal de la luz es la retina, donde un tipo particular de fotorreceptores (células ganglionares reactivas a la luz) transmite la información a través del nervio óptico hacia el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. En otros animales, la luz parece ser integrada en el sistema circadiano mediante distintos tipos de fotorreceptores, conocidos como fotorreceptores circadianos extrarretinales. Otro sincronizador de gran importancia es el alimento, la presencia recurrente de comida restringida a un horario del día puede cambiar los hábitos de diurnidad de un animal. El alimento es una señal tan fuerte que logra competir en importancia con la luz en la coordinación interna de osciladores periféricos e inclusive que se manifieste en un marcapasos sensible a la restricción alimentaria.

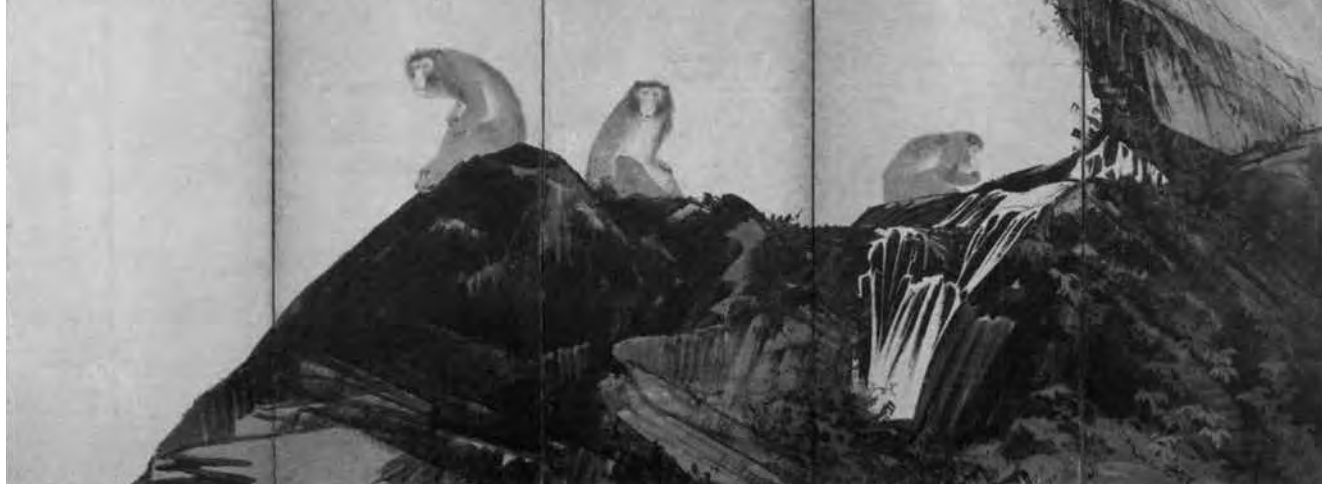
Los elementos cíclicos en el ambiente que son relevantes para la supervivencia de los seres vivos pueden definir cuál es la interacción con el ambiente respecto de la hora del día. La diversidad de hábitos de actividad tales como diurnos, nocturnos, crepusculares, etcétera, está en función de cómo se presentan los sincronizadores en intensidad, duración y estructura.

Significado adaptativo

Para darle un significado adaptativo a un reloj biológico hay que reconocer que es necesario comprender la sincronización entre los osciladores internos y el marcapasos, y de éste último con el ambiente. En la naturaleza las interacciones de las comunidades tienen un orden temporal, no sólo respecto del día, sino también del año. La típica relación depredador-presa depende de si se encuentran en espacio y en tiempo. Un desfase en tiempo implica menor enfrentamiento o competencia por recursos. El que existan animales nocturnos, diurnos, crepusculares, matutinos y vespertinos implica un programa temporal que determina la interacción del organismo con su comunidad y con el ambiente. Las ventajas que ello implica están en función del éxito de la especie en el nicho temporal, dado que existen más recursos y menor cantidad de competidores.

A nivel del organismo, cualquier alteración en los procesos de acoplamiento circadiano podría dar lugar a una funcionalidad deficiente. Es importante recalcar que en





humanos la capacidad de extender artificialmente el fotoperiodo, de exponerse más tiempo a luz de interiores, de tener rotación de turnos laborales y el *jet lag* tengan como consecuencia un desajuste continuo del reloj circadiano y, por lo tanto, de los procesos fisiológicos que dependen del mismo. Se tiene evidencia de que ello es una de las causas del incremento de enfermedades de mayor incidencia en nuestros tiempos en los países industrial-

izados. La comprensión de los mecanismos del reloj circadiano nos da lugar a entender las interacciones finas de los organismos respecto del paso de las estaciones y de los ciclos relacionados con la luna y las mareas. Comprender la forma en que los seres vivos responden al compás del ambiente nos permitirá conocer mejor sus adaptaciones particulares respecto del tiempo; esto sin duda, es tema de trabajos futuros. 🧠



Manuel Miranda Anaya

Facultad de Ciencias-Juriquilla, Querétaro,
Universidad Nacional Autónoma de México.

AGRADECIMIENTOS

Apoyado por PAPIIT IN212715.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguilar-Roblero, Raúl, Mauricio Díaz-Muñoz y María Luisa Fanjul-Moles (eds.). 2015. *Mechanisms of circadian systems in animals and their clinical relevance*. Springer, Nueva York.

Stillman, Bruce, David Stewart y Terri Grodzicker. 2007. *Clocks and rhythms*. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology LXXII*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York.

IMÁGENES

P. 34: Kawanabe Kyōsai, *Monos en un árbol*, s. XIX. P. 35: Hashimoto Kansetsu, *Un viejo mono en un cerezo en otoño*, 1938. Pp. 36-38: Shikibu, *Monos jugando entre árboles y rocas*, s. XVI. P. 38: Ohara Koson, *Mono en una rama*, s. XX. Mori Sosen, p. 38: *Familia de monos en una roca*; p. 39: *Simios en un árbol*, s. XVIII. P. 40: Nagasawa Rosetsu, *Gun en karako asobi zu byobu*, s. XVIII.

THE MECHANISMS OF THE BIOLOGICAL CLOCK

Palabras clave. Reloj circadiano, ritmos biológicos, mecanismos, genes, mamíferos.

Key words. Circadian clock, biological rhythms, mechanisms, genes, mammals.

Resumen. Los ritmos biológicos son respuestas adaptativas a los cambios geofísicos de periodos regulares que han ocurrido a lo largo de la evolución de la vida; la forma en que se organizan implica una maquinaria genética que censa constantemente las condiciones del ambiente. La organización funcional de un reloj biológico incluye un programa temporal interno con una jerarquía entre células y tejidos que mantienen interacciones entre sí con cadencias estructuradas. En este trabajo hacemos una revisión general de lo que implica estudiar los mecanismos del reloj biológico y de su trascendencia en el estudio de la vida misma.

Abstract. Biological rhythms are adaptive responses to geophysical changes in regular periods which have occurred throughout the evolution of life; their organization involves a genetic machinery which constantly monitors environmental conditions. The functional organization of a biological clock includes an internal schedule with a hierarchy among cells and tissues which interact among themselves in structured cadences. This article presents an overview of what studying the mechanisms of the biological clock entails and its relevance for the study of life itself.

Manuel Miranda Anaya es Profesor Titular en la Facultad de Ciencias de la UNAM. Coordina el grupo de trabajo de Bio-Geo-Ritmos en la Unidad Multidisciplinaria de la Facultad de Ciencias, en Juriquilla, Querétaro. Participa activamente en docencia en licenciatura y posgrado. Ha compartido experiencia en investigación con grupos de impacto nacional e internacional. Estudia los ritmos biológicos y sus implicaciones biomédicas y ecológicas.

Recibido el 18 de marzo de 2015; aceptado el 2 de julio de 2015.