

LOS MECANISMOS DE UN RELOJ BIOLÓGICO.

Dr. Manuel Miranda Anaya

Unidad Multidisciplinaria de Docencia e Investigación.

Juriquilla, Qro. Facultad de Ciencias, UNAM.

Los mecanismos de un reloj biológico

Los ritmos biológicos son funciones recurrentes en los seres vivos, que pueden algunos de ellos ser respuestas adaptativas a los cambios geofísicos presentes a lo largo de la evolución de la vida; la forma en que se organizan implica mecanismos 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 coordinadas. En este trabajo hacemos una revisión general de lo que implica estudiar los mecanismos de un reloj biológico, el reloj circadiano y de su trascendencia en el estudio de la vida misma.

The mechanisms of a biological clock

Biological rhythms are cyclic functions in living organisms, some of them may be adaptive responses to geophysical cycles present throughout the evolution of life; how they are organized involves mechanism that constantly is monitoring the environment. The functional organization of a biological clock includes an internal temporary program with a hierarchy between cells and tissues that hold interactions with each other with coordinated cadences. In this paper we focus the mechanisms of a biological clock, the circadian clock and its importance in the study of life itself.

Palabras Clave:

Reloj circadiano, Ritmos biológicos, Mecanismos, Genes, Mamíferos.

Circadian clock, Biological rhythms, Mechanisms, Genes, Mammals.

Resumen Curricular

Dr. Manuel Miranda Anaya, Profesor Titular en la Facultad de Ciencias, estudia los ritmos biológicos y sus implicaciones biomédicas y ecológicas. 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 a nivel nacional e internacional.

LOS MECANISMOS DEL RELOJ BIOLÓGICO.

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 a estas variables 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 hoy en día forman parte intrínseca de la vida en lo que equivale a un programa temporal interno y que manifiesta en forma de ritmos biológicos.

Los ritmos biológicos son las repeticiones regulares de funciones en un ser vivo, algunos de ellos están acoplados a los ciclos ambientales de alta precisión mientras que otros responden a procesos de ajuste de funciones básicas. Si aislamos a un organismo de su ambiente y lo mantenemos en condiciones constantes de oscuridad, temperatura y acceso a nutrientes, los ciclos que persisten sugieren un mecanismo biológico que depende de un oscilador que dicta la cadencia; si los ritmos desaparecen inmediatamente, el ambiente podría inducirlos, Si oscilan solo por algunos ciclos y luego desaparecen, el oscilador responsable requiere de 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: *circa*-dianos, *circa*-anuales, *circa*-mareales y *circa*-lunares. 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 tipos de 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 oscilar con cierta precisión, de ser ajustado diariamente con un ciclo externo y dar señales de salida frecuentes a otros sistemas, en forma de un conjunto de procesos bioquímicos, fisiológicos y conductuales que interactúan entre sí, y es el que se reconoce como reloj circadiano, presente desde procariontes hasta vertebrados.

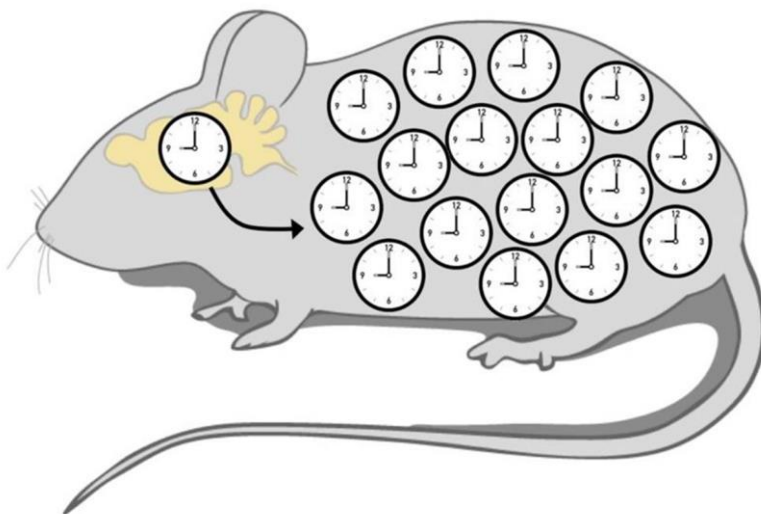
Propiedades fundamentales

Los ritmos circadianos poseen tres características principales: 1) son endógenos, por lo que tienen sustento en genes y se manifiestan con periodos cercanos a 24 horas en ausencia de ciclos ambientales. 2) Se sincronizan a una señales periódicas cercanas a un día, denominada *zeitgeber* (del vocablo alemán *zeit=tiempo, geber= dador*) y 3) el periodo del ritmo se conserva circadiano cuando se compara a dos temperaturas con 10°C de diferencia ($Q_{10} \approx 1$).

Si una función biológica es más eficiente en un momento del día es un ejemplo claro de selección natural. La regulación circadiana de las funciones vitales está presente desde las cianobacterias hasta los humanos; aunque distintos, los mecanismos de esa regulación han surgido al parecer independientemente entre los grandes grupos filogenéticos, sin embargo convergen en sus tres características fundamentales. Un análisis completo de los mecanismos circadianos en un organismo requiere comprender al menos cinco rasgos distintivos: la identificación de sus componentes, el conocimiento de las propiedades individuales de cada componente, la comprensión de la interacción entre los componentes, el 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 servido como modelo para la búsqueda de una entidad discreta que funcione como reloj u oscilador marcapasos, desde nivel celular hasta nivel del organismo entero. Típicamente, estas estructuras se han buscado en metazoarios en el sistema nervioso central y su localización suele ser cercana a algún sistema fotorreceptor. Para ser identificado como marcapasos una estructura debe cubrir con algunos requisitos: al eliminarlo se pierde el ritmo circadiano de la salida que se observa; al aislarlo mantiene una salida rítmica persistente, al reimplantarlo en un organismo receptor sin ritmo se debe restituir la ritmicidad de la función y al manipularlo aislado debe mostrar cambios semejantes a los que ocurre en el organismo íntegro. Por ejemplo, el marcapasos circadiano en los mamíferos se encuentra localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo en la base del cerebro. Es un conjunto de neuronas que recibe información de la retina y presenta ritmos circadianos de actividad eléctrica y de secreción de neurotransmisores, esto tiene influencia sobre otros sistemas fisiológicos que tienen también osciladores y que se encuentran distribuidos en el resto del cuerpo (periféricos); en ausencia del NSQ, los osciladores periféricos pierden sincronía y sus oscilaciones en conjunto se debilitan.



Las propiedades individuales de cada componente

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 genes y sus productos que forman asas entre elementos activadores y elementos inhibidores de la transcripción.

En vertebrados, algunos de los genes activadores, *Clock* y *Bmal1* dan lugar a proteínas que en forma de dímeros, reingresan al núcleo para inducir la expresión de otros de genes: *Per(1, 2 y 3)* y *Cry (1 y 2)*. Las proteínas PER y CRY dimerizan en el citoplasma y traslocan 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 del 10 al 40% de los genes activos, a lo que se conoce como “genes controlados por reloj”. En los invertebrados, el modelo de *Drosophyla* 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 WC1 y 2, y el inhibidor es *Frg*; en cianobacterias son *Kai A* y *Kai C* y en plantas, existe una red más intrincada donde resaltan como activadores *TOC1* e inhibidores *CCA1*. Cada una de estas asas interactúa con diversos elementos más de forma particular en cada *phylum*.

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.



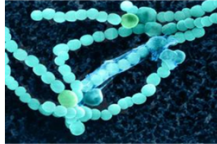
Neurospora

WC1,
WC2
Frq



Vertebrados

Clock
Bmal
Per
Cry



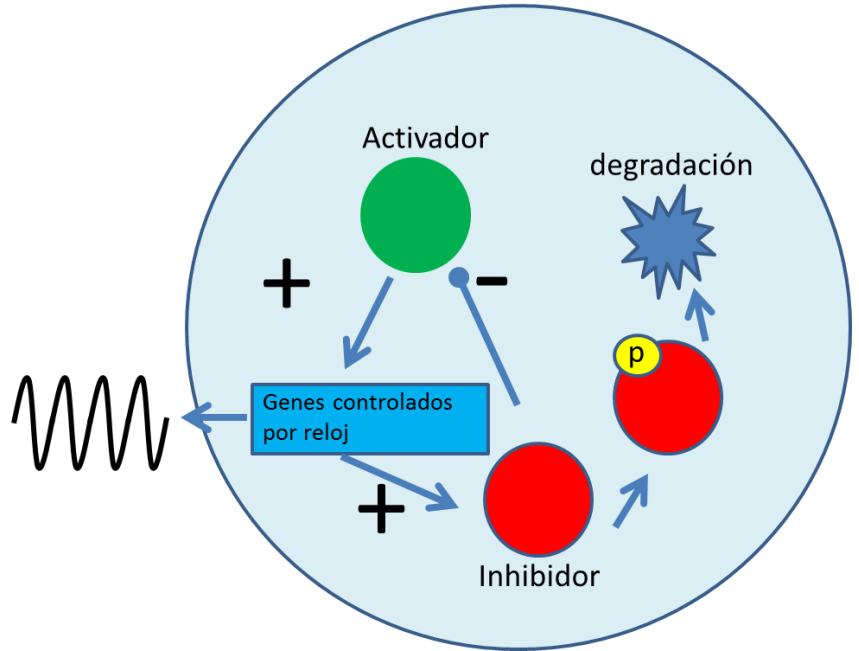
Cyanobacteria

Kai A
Kai C



Drosophyla

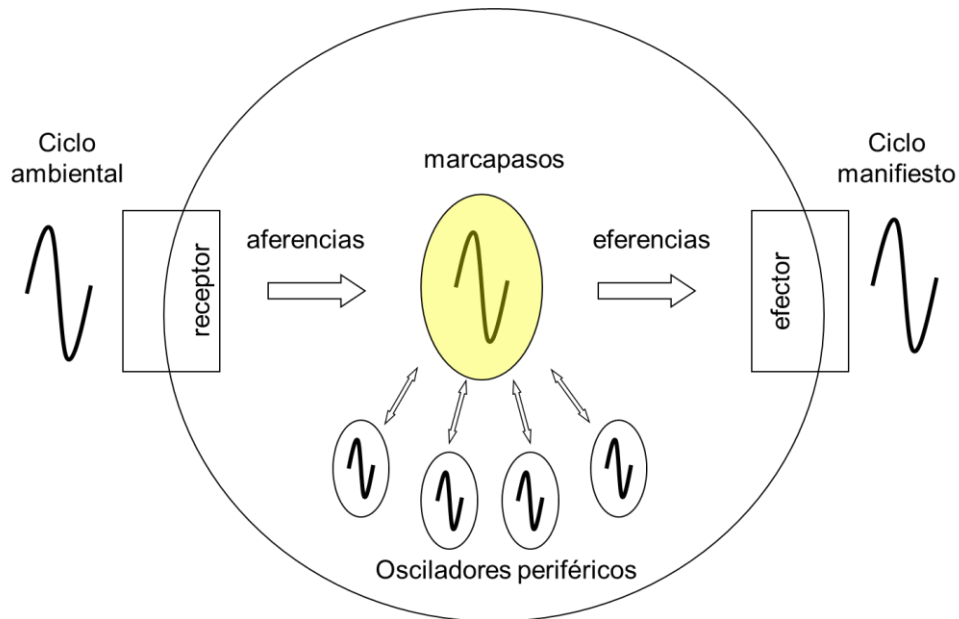
Clock
Cyc
Per
Tim



La interacción entre los componentes del reloj

Los osciladores periféricos son alineados en fases específicas respecto al marcapasos, pero también son capaces de retroalimentar y corregir la fase de éste. El acoplamiento robusto entre estos elementos se refleja en ritmos manifiestos con mayor amplitud y precisión en las fases y periodos. La comprensión del acoplamiento y retroalimentación requiere del 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, como por ejemplo el balance energético como reflejo del estado metabólico. Entre más comunicación haya entre células que son osciladores, más robusta es su salida, aún si existen deficiencias en algunos de los componentes de su maquinaria

molecular; lo que implica al acoplamiento como elemento adicional que puede superar alguna deficiencia genética. Los elementos acopladores en el sistema pueden ser los nutrientes así como hormonas o señales eléctricas; también interviene la integración de múltiples zeitgebers, en su mayoría su efecto es a través de la activación de elementos reguladores de la expresión de genes, como el elemento CREB (elementos de respuesta a AMP cíclico).



¿Cómo responde el sistema al ambiente?

En la fisiología animal, el concepto de *homeostasis* considera la regulación de una función con base en una referencia fija. Si un estímulo ambiental altera algún parámetro funcional, éste se reestablece mediante la actividad de algún efector, integrado por un centro de control que compara constantemente la desviación del punto de referencia. En los sistemas biológicos, la regulación con base en una referencia es variable según el estado del proceso biológico que se observe (ontogénico, reproductivo, aclimatación, de estrés, etc.) y la diversidad de mecanismos de ajuste ante esta variabilidad es referida como *reostasis*; cuando la regulación 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 es decir que 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 amplio conocimiento que permite integrar cómo funciona el reloj circadiano desde nivel de biología molecular hasta el nivel conductual y sus repercusiones ecológicas.

El reloj circadiano tiene un periodo endógeno distinto a 24 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 24 hrs. 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 retrasa el reloj circadiano y en la segunda mitad lo avanza. De esta forma el reloj se ajusta principalmente con el amanecer y del ocaso. Esta propiedad es también ubicua en los sistemas circadianos y permite comprender como 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 la luz sincroniza al reloj circadiano es a través de la retina, donde un tipo particular de fotorreceptores (células ganglionares reactivas a la luz) transmite la información a través del nervio óptico hacia el NSQ del hipotálamo. En otros animales, la luz parece ser integrada en el sistema circadiano además a través de otros tipos de fotorreceptores, por lo que se les conoce 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 un marcapasos sensible a la restricción alimentaria.

Los elementos cíclicos en el ambiente que son relevantes para la supervivencia de los seres vivos, pueden también definir que interacción hay con el ambiente

respecto la hora del día. La diversidad de hábitos de actividad tales como diurnos, nocturnos, crepusculares, etc., está en gran medida 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, en la naturaleza, las interacciones entre comunidades tienen un orden temporal, no solo respecto al día sino también respecto al año. La típica relación depredador-presa depende de si se encuentran en espacio y en tiempo. Un desfazamiento en tiempo implica menor enfrentamiento o competencia por recursos. El que existan animales nocturnos, diurnos, crepusculares, matutinos o 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 al 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. Entonces 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* tenga 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 industrializados. La comprensión de los mecanismos del reloj circadiano nos da lugar a entender las interacciones finas entre organismos respecto al paso de las estaciones o 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 al tiempo; esto sin duda, es tema de trabajos futuros.

Apoyado por PAPIIT IN212715.

Literatura sugerida:

1. Clocks and Rhythms. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Vol LXXII, 2007. Symposia on Quantitative Biology.
2. Mechanisms of circadian systems in animals and their clinical relevance. Aguilar-Roblero et al; Eds. Springer; 2015.