

# ARTÍCULO

## **TIC-TAC BIOLÓGICO: ¿CÓMO MEDIMOS EL TIEMPO?**

*Clara Mercado López*

*Investigador Posdoctoral*

*INB-UNAM Campus Juriquilla*

*cmercado@comunidad.unam.mx*

*Mauricio Díaz Muñoz*

*Investigador Titular*

*INB-UNAM Campus Juriquilla*

*mdiaz@comunidad.unam.mx*

## Tic-Tac biológico: ¿cómo medimos el tiempo?

### Resumen:

¿Es hora de comer o es hora de dormir? Al realizar un viaje muy largo hacia una región con otro uso horario (por ejemplo, alguna región del continente Europeo), nuestro organismo nos dice que es hora de comer cuando es media noche en aquel lugar o sentimos una gran necesidad de dormir al medio día. ¿Qué nos sucede en este tipo de situaciones? ¿Por qué tarda varios días en ajustarse nuestro cuerpo al nuevo horario? ¿Cuál o cuáles son los mecanismos que nos permiten medir el tiempo y adaptarnos al entorno? Las respuestas a estas preguntas se encuentran al estudiar los mecanismos por los cuales funciona nuestro reloj biológico que se encuentra en todos nosotros. El reloj biológico está presente en todos los organismos, desde los más simples como las bacterias, hasta los más complejos como el hombre, y no sólo se limita a medir el tiempo, también regula actividades fisiológicas y conductuales generando una gran gama de eventos periódicos, como por ejemplo: el latido cardíaco, presión sanguínea, función hepática (metabolismo), temperatura corporal, producción de hormonas, por mencionar algunos ejemplos.

El objetivo principal de este artículo es explicar los mecanismos biológicos por los cuales se lleva a cabo la medición del tiempo, cómo el organismo se ajusta a los cambios ambientales, y explicar las implicaciones de la interrupción de los ritmos circadianos (~24 h) en la presión arterial, privación del sueño, obesidad y diabetes.

**Palabras clave:** Sistema temporal, ritmos circadianos, núcleo supraquiasmático, osciladores, genes reloj.

## Tic-tac biological: how do we measure time?

### Abstract:

It is time to eat or it is time to sleep? When we make a trip very long into a region with another time (for example, any region on the European continent), use our body says it is time to eat when is midnight on that continent, or feel a great need to sleep at noon. What happens in our body, why takes some days to adjust our body to the new schedule, what or what are the mechanisms that allow us to measure time and conform to environmental time? The answers to these questions we can find those studying the mechanisms by which operate our biological clock that inside us tells us to. Clock biological can be found everywhere, from the simplest such as bacteria until more complex as the man, and not only confined to measure time, also regulates physiological and behavioral functions of all organisms generating circadian rhythms, such as: heart beat, blood pressure, liver function (metabolism), body temperature, production of hormones, to mention some examples.

The main objective of this article is to explain the biological mechanisms by which carries out the measurement time, how the body is adjusted to environmental changes and explain to implications of the disruption of circadian rhythms in blood pressure, sleep deprivation, obesity and diabetes.

**Keywords:** Temporal system, circadian rhythms, suprachiasmatic nucleus, oscillators, and clock genes.

## Introducción

La propiedad de medir el tiempo no sólo se limita a los seres humanos, sino que está presente en todos los animales, las plantas y cualquier otro organismo estudiado hasta el momento. Desde tiempos remotos el hombre ha buscado mejores métodos para medir el tiempo, ya desde la Edad de Piedra con la construcción de monumentos colosales, como por ejemplo, los que se encuentran en la zona arqueológica de Stonehenge en Inglaterra. De igual forma los humanos se han valido de las transiciones entre el día y la noche, los cambios climáticos proporcionados por las estaciones y la astrología para construir complejos y extraordinarios calendarios para medir el paso de los días, meses, estaciones y años. Diversos organismos también se apoyan de eventos ambientales para medir el tiempo. Por ejemplo, organismos marinos detectan las diferencias en los niveles del mar durante las mareas para alimentarse; otros organismos como los osos se valen de la duración del día para prepararse a la hibernación. Por lo tanto, la relevancia de medir el tiempo se ha constituido como una adaptación de anticipación a los eventos ambientales y para regular así procesos fisiológicos clave.

Pero los organismos, incluyendo al hombre, no sólo pueden medir el tiempo ambiental, también tienen la ventaja de predecir el tiempo sin alguna señal temporal externa. Esta capacidad es distintiva del reloj biológico. Un **reloj biológico** se define como un sistema celular capaz de generar un orden temporal en las actividades del organismo; debe tener la capacidad de oscilar con un periodo regular, y usar dichas oscilaciones como una referencia temporal interna. Este sistema debe permitir la adecuada interacción del dominio temporal entre el organismo y su ambiente (Aschoff, 1981).

Algunos investigadores manejan el concepto de reloj biológico como estructuras orgánicas que funcionan como marcapasos u osciladores capaces de imponer su ritmo a los procesos orgánicos, mientras que otros dicen que las propiedades que definen al reloj biológico son el resultado de la interacción de múltiples procesos fisiológicos oscilatorios, donde la participación de estructuras específicas se limita al acoplamiento entre los diversos procesos (Aguilar-Roblero, 1993).

En mamíferos se ha identificado como el principal reloj biológico al núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, estructura que se encuentra en el diencefalo, sobre la parte superior-anterior al quiasma óptico y alrededor del tercer ventrículo. Sin embargo, recientemente se ha establecido la existencia de diversos relojes-osciladores en otros órganos y tejidos que comparten los mismos mecanismos moleculares para medir el tiempo, por lo que la ritmicidad del organismo completo resulta de la interacción del NSQ con el resto de osciladores periféricos.

## Antecedentes

Jean Jaques De Mairan en 1729 se preguntó si los ritmos biológicos se debían sólo a la influencia del medio ambiente o si el organismo era capaz de generar el ritmo aún sin la participación del ciclo luz-oscuridad. De Mairan observó la ritmicidad en los movimientos del follaje de una planta sensitiva (mimosa) y demostró que la fluctuación persistía aun cuando la planta se colocara en donde la luz del sol no podía alcanzarla, lo que sugería que el movimiento de la planta no dependía del ciclo luz-oscuridad. Treinta años más tarde, Duhamel Du Monceau demostró que el fenómeno observado por De Mairan no dependía de la variación en la temperatura, y transcurrieron otros 200 años para plantear la naturaleza endógena de los ritmos. Fue hasta el siglo XX que Augusto Forel sugirió que los organismos poseían una memoria temporal o *Zeitgedächtnis*. Con ese término, Beling y sus discípulos se referían a la naturaleza endógena de los fenómenos de ritmicidad

biológica. Aschoff, Bünning, Halberg y Pittendrigh demostraron la capacidad de los organismos para medir el tiempo. Con estos descubrimientos, el término *Zeitgedächtnis* fue reemplazado por el concepto de reloj biológico. Este sistema permite la adecuada interacción del dominio temporal entre el organismo y su ambiente, y no necesita de ningún proceso de aprendizaje en la generación de los ritmos biológicos (Pittendrigh, 1981; Aguilar-Roblero, 1993).

Los ritmos biológicos son una característica fundamental de los organismos vivos. Existen una gran variedad de ritmos biológicos, desde aquellos que se repiten con una frecuencia de milisegundos, hasta aquellos que presentan una frecuencia de 2 años, pero los más estudiados son los circadianos. Franz Halberg en 1959 acuñó el término circadiano o circádico para referirse a los ritmos con variaciones cíclicas regulares que se repiten aproximadamente cada  $24 \pm 4$  h y que además son generados de manera endógena por el organismo (Aschoff, 1981).

Los ritmos circadianos se observan en diversas funciones de los seres vivos desde el nivel molecular hasta el conductual e incluso el cognitivo. Estos ritmos son generados por medio de un mecanismo de oscilación propio del organismo y no por una respuesta pasiva a un ambiente cíclico, pero tienen la capacidad de ajustarse con los ritmos ambientales como el de la luz del día. ¿Cómo funciona y se sincroniza este sistema? ¿Qué elementos lo componen? A continuación se describe el mecanismo de oscilación del reloj circadiano en diferentes organismos de escala filogenética

### Desde lo más profundo de tus entrañas

Los ritmos circadianos se han expresado en diferentes organismos desde unicelulares como por ejemplo: los protozoarios (*Tetrahymena*), hongos (*Neurospora*) y algas (*Acetabularia*, *Euglena* y *Gonyaulax*); hasta los organismos más complejos como por ejemplo: las plantas (*Albizzia*, *Mimosa*, *Phaseolus*), gasterópodos (*Aplysis*, *Bulla*), crustáceos (*Procambarus*, *Carcinus*), insectos (*Periplaneta*, *Antheraea*, *Cecropia*, *Drosophila*), anfibios (*Xenopus*), reptiles (*Anolis*), aves (*Passer*) y mamíferos (*Rattus*, *Mus*, *Mesocricetus*). En todos ellos se han encontrado genes y proteínas que participan en un modelo básico de oscilación denominado reloj molecular, para la generación de los ritmos circadianos. En este modelo de oscilación, los elementos (genes y proteínas) participan de una forma negativa o positiva, dando como resultado asas de retroalimentación transcripción-traducción que activan o reprimen la expresión de sus mismos genes. Sin embargo, a lo largo de la evolución, las diferentes líneas ancestrales han adoptado mecanismos variados para medir el tiempo.

Por ejemplo, el hongo *Neurospora crassa* y la *cyanobacteria Synechococcus elongatus*, ambos modelos ampliamente estudiados en el área de los ritmos circadianos, presentan el mecanismo más sencillo del reloj molecular. El reloj molecular de la *cyanobacteria* consta de un oscilador conformado por 3 proteínas: KaiA, KaiB y KaiC, en donde su mecanismo básico consiste en la fosforilación rítmica de KaiC. En cambio, en el hongo filamentoso *Neurospora crassa*, el mecanismo principal de oscilación consiste en que la proteína FRQ participa como elemento negativo que inhibe su propia transcripción y, las proteínas WC-1 y WC-2 funcionan como los elementos positivos que activan la transcripción del gen *frq*. Otro de los organismos mayormente estudiado en los ritmos circadianos es la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. Este organismo invertebrado con estructuras ganglionares, muestra un mecanismo molecular circadiano muy parecido al de los mamíferos, presentando sólo variantes en los genes que participan. Un complejo de proteínas CYC y CLK activan la transcripción de los genes *per*, *tim* y *vri*. El conjunto de proteínas PER y TIM bloquean los efectos positivos de CYC y CLK. La proteína VRI reprime la transcripción de *Clk*. Por lo tanto, PER, TIM y VRI actúan como elementos negativos y CYC y CLK como elementos

negativos (Gruart *et al*, 2002; Lakin-Thomas, 2006).

En mamíferos, el actor principal es el NSQ del hipotálamo, al cual se le ha denominado reloj circadiano maestro (Moore y Eichler, 1972). El NSQ es una estructura bilateral que se encuentra en la parte anterior ventral del hipotálamo, dorsal al quiasma óptico. Con base en sus diferencias morfológicas, el NSQ se puede dividir en una parte dorsomedial que sintetiza el péptido arginina vasopresina (AVP), y otra ventrolateral que se caracteriza por producir principalmente el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) (Welsh *et al*, 2010). Generalmente, se considera que la parte ventrolateral del NSQ recibe las entradas de las vías de sincronización, mientras que la dorsomedial proyecta las fibras de salida para la transmisión de la señal de tiempo al resto del cerebro y del organismo. Las diferencias morfológicas y de organización en las 2 regiones del NSQ, sugieren que éstas tienen diferentes funciones en la generación y la regulación del ritmo circadiano. Recientemente en nuestro laboratorio hemos estado realizando estudios acerca de la distribución espacial y temporal de diversas proteínas que regulan el calcio intracelular en las neuronas del NSQ, lo que nos ayudará a comprender mejor la regulación celular y molecular de la ritmicidad en el NSQ.

La vía por la cual el NSQ o reloj circadiano se ajusta a las señales luminosas, es por medio del tracto retino hipotalámico (TRH) que conecta al ojo con el hipotálamo. Las células ganglionares de la retina (CGR) que contienen un fotorpigmento llamado melanopsina, proyectan directamente a las neuronas del NSQ a través del TRH (figura 1). Con un estímulo luminoso, las terminales de las CGR liberan el neurotransmisor glutamato al NSQ. La unión del glutamato con el receptor tipo NMDA (N-metil D- aspartato) en la membrana plasmática de las neuronas produce la entrada de calcio a la célula (Reppert y Weaver, 2002). La vía de señalización intracelular que se activa en las neuronas del NSQ depende de la hora en que se presenta el estímulo luminoso. Si el estímulo se aplica durante la primera mitad de la noche, el calcio que ingresa a la neurona induce la liberación de calcio de los depósitos intracelulares a través de los receptores a ryanodina (RyR). El calcio que entra al citosol se une a la calmodulina (CaM), y el complejo calcio/CaM activa a la cinasa (CaMK-II) que fosforila a la proteína CREB (cAMP response element binding). La interacción de CREB con el elemento de respuesta al AMPc (CRE) induce la expresión del gen reloj *Per* para provocar un retraso en el reloj circadiano (Gillette y Mitchell, 2002; Hirota y Fukada, 2004). Por otro lado, si el estímulo luminoso se aplica durante la segunda mitad de la noche, la entrada de calcio extracelular activa la óxido nítrico sintetasa (NOS) que induce la síntesis de óxido nítrico (NO), el NO estimula la formación de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), el cual activa a la proteína cinasa G (PKG), y que actúa posiblemente sobre otro gen reloj, para dar como resultado un avance en el reloj circadiano (Ding *et al*, 1997; 1998; Meijer y Schwartz, 2003).

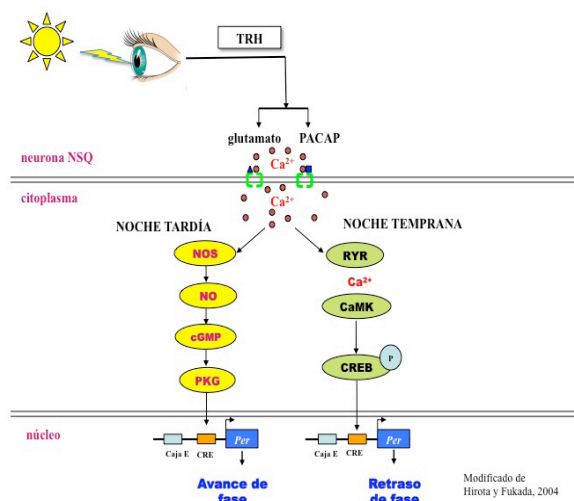


Figura 1. Sincronización intracelular en las neuronas del NSQ por estimulación de la luz para generar los avances o retrasos en el reloj circadiano.

Las neuronas del NSQ, cuando se aíslan pueden generar ritmos circadianos autosostenibles en algunas de sus funciones, por ejemplo en su frecuencia de disparo, en el metabolismo de la glucosa, en la secreción de neurotransmisores, en la expresión de los genes reloj *Bmal1*, *Per* (1,2,3) y *Cry* (1,2) en la concentración de calcio, por señalar los más importantes. Por lo anterior, cada neurona del NSQ funciona como un oscilador y el mecanismo por el cual genera los ritmos circadianos se le denomina reloj molecular (figura 2). Como se mencionó anteriormente, el reloj molecular funciona mediante asas de retroalimentación transcripción-traducción de genes y proteínas. En mamíferos, el aumento transcripcional de *Bmal1* y *Clock* es esencial para el funcionamiento básico del reloj. Las proteínas de estos genes *BMAL1* y *CLOCK* respectivamente, forman complejos *BMAL1-CLOCK* que se unen a las cajas E., que son regiones promotoras que activan la transcripción rítmica de diversas familias de genes: *Per*, *Cry*, *Dec*, *Dbp*, *Rev-erb-α*. Las proteínas *PER* y *CRY* forman complejos, los cuales son fosforilados por la caseína quinasa  $\epsilon$  y actúan como reguladores negativos inhibiendo directamente su propia transcripción al desplazar al dímero *BMAL1-CLOCK* de su sitio de unión de la caja E. Esto reduce la transcripción de *Per* y *Cry* y, por consecuencia, también hay una reducción de la formación de dímeros *PER-CRY*, con lo cual *BMAL1-CLOCK* vuelve a unirse al elemento de la caja E para iniciar nuevamente el ciclo al promover la transcripción de *Per* y *Cry*. A esta asa de retroalimentación se le sobrepone otra, lo que le permite mayor estabilidad y precisión a la oscilación. El dímero *BMAL1-CLOCK* al unirse al promotor de la caja E. induce la transcripción del gen *Rev-Erba*, la proteína de este *REV-ERBa* inhibe la transcripción del gen *Bmal1*. Por lo tanto, cuando los complejos *PER-CRY* desplazan a *BMAL1-CLOCK* de su promotor de la caja E, la disminución en la transcripción de *Rev-Erba* permite la transcripción de *Bmal1*, restableciendo los niveles de la proteína *BMAL1*. Así se repite el ciclo (figura 3) (Reppert y Weaver, 2002; Hirota y Fukada, 2004).

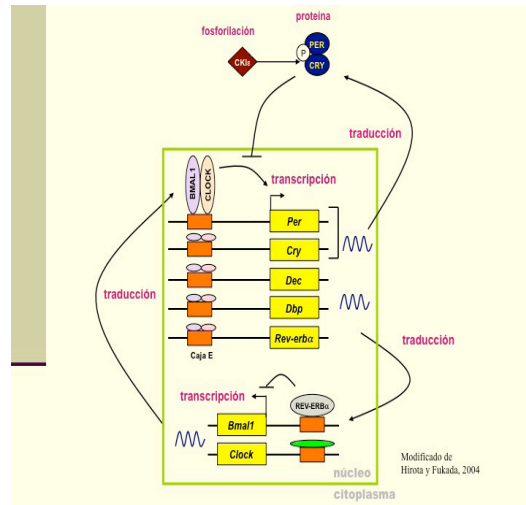


Figura 2. Mecanismo molecular del reloj circadiano en las neuronas del NSQ.

Independientemente de la presencia de algún estímulo luminoso, el reloj molecular oscila, y permite la expresión del ritmo circadiano, sin embargo surge la pregunta de ¿cómo se traduce la señal generada por el reloj molecular hasta la expresión del ritmo circadiano conductual?

Los componentes de salida que permiten la unión funcional entre el reloj circadiano molecular y la expresión de los ritmos circadianos han sido estudiados por diversos investigadores, incluyendo nuestro grupo de trabajo.

La oscilación circadiana de los genes reloj induce la expresión rítmica de otras muchas moléculas que están involucradas en el funcionamiento de las células, entre ellas, el canal liberador de calcio del retículo endoplásmico conocido como receptor de ryanodina (RyR) que exhibe un ritmo circadiano en neuronas del NSQ de roedores, presentando mayor concentración de la proteína durante el día. El calcio intracelular y la actividad eléctrica de las neuronas del NSQ también exhiben el pico de actividad durante el día y se ha demostrado que la actividad de los RyR influye sobre el ritmo circadiano del calcio intracelular, la actividad eléctrica de las neuronas de NSQ y el ritmo circadiano de la conducta de ingesta de agua y alimento de la rata (Díaz-Muñoz *et al.*, 1999; Ikeda *et al.*, 2003; Aguilar-Roblero *et al.*, 2007; Mercado *et al.*, 2009). Por lo tanto se ha propuesto que los elementos intracelulares que vinculan al reloj molecular con la expresión de los ritmos circadianos, son los RyR que regulan la homeostasis de calcio intracelular. Éste a su vez modula la actividad eléctrica de las neuronas del NSQ y la cual proporciona la información del tiempo como las manecillas del reloj (figura 4).

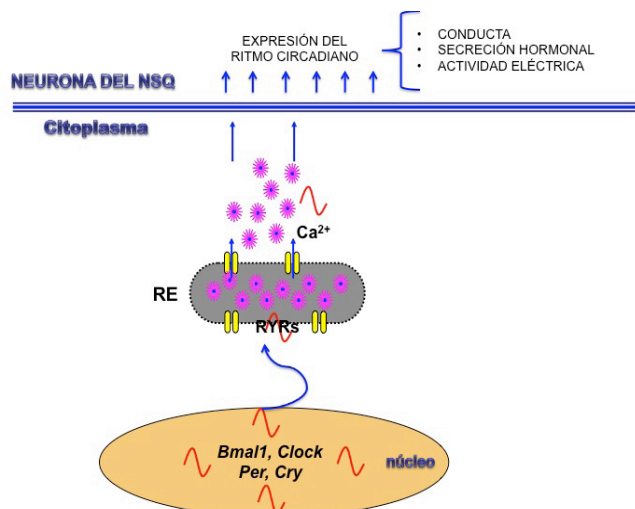


Figura 4. Modelo intracelular propuesto para la expresión de los ritmos circadianos.

## El tic-tac hasta en la sopa

El reloj molecular no se limita sólo a neuronas del NSQ. También se ha observado en todos los tejidos y órganos estudiados hasta el momento (corteza cerebral, bulbo olfatorio, hígado, pulmones, corazón, páncreas, por mencionar algunos). Por lo que se ha llegado a proponer que el organismo entero está formado por osciladores que se coordinan para dar como resultado una ritmicidad circadiana propia del organismo. Una de las interacciones que se ha estudiado más ampliamente es con el metabolismo. Se han identificado muchas hormonas que controlan eventos metabólicos que exhiben un ritmo circadiano: insulina, glucagón, leptina, adiponectina, corticosterona y ghrelina. Además, 1 de cada 5 proteínas en el hígado muestra un ritmo circadiano. En nuestro laboratorio hemos aportado importante evidencia en la interacción de los ritmos circadianos con el metabolismo del hígado.

Aunque la ritmicidad circadiana se regula principalmente por los periodos de luz y oscuridad, otros parámetros como la restricción al acceso de comida también tienen profundas implicaciones en la sincronización de los ritmos biológicos. En efecto, se ha reportado desde hace varios años que en condiciones de alimentación restringida (comida disponible sólo un par de horas al día), los animales experimentales presentan una re-organización en su sistema temporal que los hace dependientes de un oscilador que deja de ser el NSQ, ya que se expresa un nuevo reloj biológico conocido como el oscilador sincronizado por alimento (OSA).

El OSA es motivo de gran interés por los cronobiólogos en muchos países del mundo. Desde el punto de vista conductual es fácil de inferir su expresión, ya que previo a la presentación de la comida, los animales en restricción alimenticia despliegan una conducta muy característica de activación y alerta unas horas previas al acceso al alimento. Esta conducta se denomina actividad anticipatoria (AA), y un hecho notable es que se sigue manifestando aún cuando el NSQ esté lesionado. Este hecho indica que el OSA es un reloj biológico de naturaleza diferente al del NSQ.

Un aspecto interesante del OSA es que todavía no se sabe cuál su sustrato anatómico. Los que



estudiamos este oscilador postulamos la hipótesis de que el OSA es una propiedad emergente del sistema temporal que se estructura en base a un diálogo metabólico y fisiológico entre centros cerebrales que controlan el estado energético y la alimentación, y órganos periféricos que se encargan del aprovechamiento y el manejo de los nutrientes. Es en este contexto que nuestro laboratorio ha estado explorando en los últimos años algunas de las adaptaciones bioquímicas del hígado cuando se expresa el OSA. ¿Por qué el hígado? Estudiamos el hígado porque este órgano es primordial para el manejo metabólico de los alimentos, y trabajamos con la hipótesis de que es muy posible que el hígado sea un componente del funcionamiento del OSA.

Algunos de los hallazgos que nuestro laboratorio ha publicado en revistas de circulación internacional en los proyectos relacionados con la fisiología del OSA son los siguientes:

1. Un aumento en los niveles circulantes de glucocorticoides (hormonas producidas en la corteza de las glándulas suprarrenales), con un incremento muy marcado durante la AA. El mismo patrón lo presentó la ghrelina (hormona sintetizada en el estómago).
2. Una disminución de los niveles de algunas hormonas como la leptina (producida por los adipositos) y la hormona de crecimiento (sintetizada en la adenohipófisis).
3. Un incremento en energía bioquímica (ATP) en el hígado previo a la alimentación.
4. Un desplazamiento del flujo de electrones metabólico (estado redox) al estado oxidado.
5. Activación mitocondrial y peroxisomal del órgano hepático.
6. Modificación de la arquitectura celular de los hepatocitos, incluyendo diámetro, superficie y volumen.
7. En los hepatocitos alteraciones en el manejo de carbohidratos (contenido de glucógeno y producción de glucosa), lípidos (disminución de triacilglicéridos e incremento de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos) y de nitrógeno (cambios en la ritmicidad del ciclo de la urea).
8. Modificaciones de canales iónicos y ATPasas involucrados en el manejo intracelular de calcio un diferentes poblaciones de hepatocitos.
9. Elevación de ácidos grasos circulantes durante la AA indicando un incremento de la actividad lipolítica del tejido adiposo.
10. Alteraciones en el tamaño y el contenido hormonal de la adenohipófisis.

## **No sólo de pan vive el hombre**

La desincronización del reloj biológico ya sea por factores externos (como el cambio de horario) o por alteraciones genéticas (como es en el caso del reloj molecular) ,tiene como consecuencia la fragmentación del sueño, cansancio, depresión, problemas cardiacos y alteraciones metabólicas como la obesidad y diabetes. Uno de estos transtornos es el síndrome del viajero conocido como *jet lag*. Este desajuste aparece en los viajeros por la lenta y difícil adaptación al horario local después de la realización de un viaje que cruza más de 5 husos horarios en un periodo corto. Después de un viaje largo, con frecuencia se presenta el insomnio, puesto que las horas de

descanso locales no coinciden con la referencia temporal interna del viajero recién llegado. A este problema se asocian otras complicaciones más: cansancio, irritación emocional, problemas digestivos, deficiencia en la ejecución de tareas mentales, de aprendizaje y memorización. El síndrome del *jet lag* afecta de forma distinta al viajero, dependiendo si el nuevo horario está atrasado o adelantado del horario interno. El ajuste del horario interno al horario externo es más rápido después de un retraso que de uno adelantado, por ejemplo, después de un vuelo de Europa a América la adaptación del ciclo sueño-vigilia es de 2 a 3 días, mientras que si el viaje es de América a Europa el ajuste del ritmo es de aproximadamente una semana. El tiempo de ajuste al nuevo horario también depende de la edad y de los hábitos alimenticios del individuo. Con el fin de acortar los efectos del *jet lag* se ha probado la administración de diversos fármacos como la melatonina. La hormona melatonina, normalmente se secreta por la glándula pineal en las noches y es un factor metabólico que puede acelerar el ajuste entre los relojes internos. Se ha probado que la administración de melatonina mejora el estado de ánimo y el ajuste del ciclo sueño-vigilia.

Otro ejemplo de un cambio horario de manera rápida es la sufren los trabajadores con horarios rotativos. Los trabajadores con horarios nocturnos suelen ser menos eficientes y tienen mayor probabilidad de sufrir accidentes. La mayoría de los accidentes laborales suelen ocurrir alrededor de las 3:00 de la mañana, hora en la que usualmente las personas están profundamente dormidas. Algunas otras consecuencias que experimentan los trabajadores con horarios rotatorios son: insomnio al inicio del sueño, despertares frecuentes, fatiga, irritabilidad, malestar general y problemas digestivos que en algunos casos conllevan a la úlcera gástrica.

En los ejemplos anteriores, las patologías resultan de un conflicto no resuelto entre las necesidades del organismo y las convenciones sociales pero, ¿qué pasa cuando el problema es genético?

La alteración o falta de algún gen reloj conlleva a serios problemas metabólicos como en el caso de la cardiopatía, obesidad o diabetes. Muchas moléculas involucradas en el metabolismo de ácidos grasos (mecanismo clave para el funcionamiento del músculo cardíaco) exhiben un ritmo circadiano y la disrupción del reloj afecta la función del músculo. Por ejemplo, la ausencia de genes reloj como el *Bmal1* influyen en la susceptibilidad en el daño al miocardio. Recientes estudios han sugerido que la ruptura del ritmo circadiano en el NSQ y tejidos periféricos, contribuye a la aparición del síndrome metabólico. El ritmo circadiano del metabolismo de la glucosa es controlado por la relación que hay entre la tolerancia a la glucosa y la secreción de la insulina por el páncreas. Si la ritmicidad circadiana en el metabolismo de la glucosa se pierde, esto podría contribuir al desarrollo de la diabetes tipo 2 tanto en humanos como en roedores. De forma similar la ausencia o alteraciones en los genes reloj *Clock*, *Per*, *Cry* y *Dbp* alteran los ritmos circadianos en la secreción de diversas hormonas involucradas en la alimentación y balance energético (Bass y Takahashi, 2010).

## Conclusión

Los ritmos biológicos son adaptaciones evolutivas que permiten el correcto funcionamiento del organismo en el contexto de un ambiente geofísico y ecológico determinado. Los ritmos circadianos tienen bases genéticas cuya naturaleza y complejidad varían según la especie y los diferentes órganos y tejidos. En los mamíferos, el reloj maestro que comanda la ritmicidad de todo el organismo es el NSQ. Sin embargo, se han detectado mecanismos moleculares de medición de tiempo en otros órganos, los cuales se consideran como relojes esclavos u osciladores periféricos. La rama de la biología que estudia los ritmos biológicos, conocida como Cronobiología, es una

disciplina que en los últimos años se ha vuelto relevante para explicar un gran número de eventos fisiológicos y patológicos.

## **Bibliografía**

Aguilar-Roblero R (1993) Teorías básicas de los ritmos biológicos. *Psiquis* 6: 121-132.

Aguilar-Roblero R, Mercado C, Alamilla J, Laville A, Díaz-Muñoz M (2007) Ryanodine receptor Ca<sup>2+</sup>-release channels are an output pathway for the circadian clock in the rat suprachiasmatic nuclei. *Eur J Neurosci* 26: 575–582.

Aschoff J (1981) A Survey on Biological Rhythms. En: *Handbook of Behavioral Neurobiology*, Vol. 4 Biological Rhythms. Plenum Press, New York, USA. Pág. 3-8.

Bass J y Takahashi JS (2010). Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* (New York, N.Y.), 330(6009), 1349-54.

Díaz-Muñoz M, Dent A, Granados-Fuentes D, Hall A, Hernández-Cruz A, Harrington M and Aguilar-Roblero R (1999) Circadian modulation of the ryanodine receptor type 2 in the SCN of rodents. *Neuroreport* 10:481-486.

Ding JM, Faiman LE, Hurst WJ, Kuriashkina LR, Gillette MU (1997) Resetting the biological clock: mediation of nocturnal CREB phosphorylation via light, glutamate, and nitric oxide. *J Neurosci* 17(2):667-675.

Gillette MU, Mitchell JW (2002) Signaling in the suprachiasmatic nucleus: selectively responsive and integrative. *Cell Tissue Res* 309(1):99-107.

Gruart A, Delgado JM, Escobar C y Aguilar-Roblero R (2002) Los relojes que gobiernan la vida. Fondo de Cultura Económica. *Ciencia para todos* 188. México, 197 págs.

Hirota T, Fukada Y (2004) Resetting mechanism of central and peripheral circadian clocks in mammals. *Zoolog Sci* 21:359–368

Ikeda M, Sugiyama T, Wallace CS, Gompf HS, Yoshioka T, Miyawaki A, Allen C (2003) Circadian dynamics of cytosolic and nuclear Ca<sup>2+</sup> in single suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuron* 38:253-263.

Lakin-Thomas PL (2006). Transcriptional feedback oscillators: maybe, maybe not... *Journal of biological rhythms*, 21(2), 83-92.

Meijer JH, Schwartz W (2003) In search of the pathways for Light-Induced pacemaker resetting in the suprachiasmatic nucleus. *J Biol Rhythms* 18:235-249.

Mercado C, Díaz-Muñoz M, Alamilla J, Valderrama K, Morales-Tlalpan V y Aguilar-Roblero R (2009) Ryanodine-sensitive intracellular Ca<sup>2+</sup> channels in rat suprachiasmatic nuclei are required for circadian clock control of behavior. *J Biol Rhythms*. 24(3):203-10.

Moore RY, Eichler B (1972) Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 42 (1):201-206.

Pittendrigh CS (1981) Circadian Systems: General Perspective. En: Handbook of Behavioral Neurobiology, Vol. 4 Biological Rhythms. Plenum Press, New York, USA. Pág. 57-80.

Reppert SM y Weaver DR (2002) Coordination of circadian timing in mammals. Nature 418: 935–941.

Welsh DK, Takahashi JS y Kay S (2010) Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. Annual review of physiology, 72, 551-77.