



EL CUERPO: un sistema de osciladores múltiples



Jorge Mendoza

Existen relojes internos que rigen los ritmos de organismos en diferentes especies, desde plantas hasta el humano. El núcleo supraquiasmático, ubicado en el hipotálamo del cerebro, es nuestro reloj maestro y su principal sincronizador o señal ambiental es el ciclo luz-oscuridad.

- Se ha preguntado alguna vez por qué estamos activos durante el día y por qué dormimos durante la noche? ¿O por qué sentimos hambre exactamente a ciertas horas del día?

Muchas veces pensamos que el movimiento de la Tierra sobre su propio eje sólo tiene consecuencias sobre los cambios ambientales, como el paso del día a la noche o los niveles de la temperatura, pero es claro que también tiene efectos de segundo orden sobre nuestro comportamiento y muchos de nuestros procesos fisiológicos durante el día, lo que trae como consecuencia que dichos procesos se manifiesten de manera rítmica a lo largo de 24 horas.

Los ritmos circadianos (*circa*: cerca; *diano*: día) son todas aquellas expresiones conductuales y fisiológicas que se manifiestan de manera endógena (originada al interior del organismo) cada 24 horas, gracias a la existencia de sistemas internos o relojes circadianos que tienen periodos cercanos a un día. Esto ayuda a que nuestro organismo esté en sincronía con los cambios periódicos ambientales a los cuales estamos sometidos constantemente.

Se sabe de la existencia de relojes circadianos en diferentes especies, desde plantas hasta el ser humano. En los mamíferos, incluida nuestra especie, ha existido controversia acerca de si es un único reloj circadiano el que genera todos los ritmos del cuerpo o si existen varios relojes que trabajan conjuntamente, manteniendo un orden temporal.

Hasta la fecha, un gran número de estudios sugiere la existencia de diversos osciladores circadianos y de una organización jerárquica entre éstos. El *núcleo supraquiasmático*, un grupo de células especializadas que se localizan en una región del cerebro llamada *hipotálamo*, se considera como el reloj maestro del cual dependen la expresión de todos o casi todos los ritmos que se manifiestan en una forma circadiana. La evidencia de que este núcleo constituye un reloj circadiano es que cada una de sus células tiene la capacidad de generar oscilaciones circadianas (cercanas a 24 horas) por sí mismas. Una lesión en el núcleo elimina la mayoría de los ritmos circadianos, y el trasplante de tejido del hipotálamo de un feto, que contiene células del núcleo supraquiasmático, restaura la ritmicidad circadiana en animales previamente lesionados.

Las neuronas del núcleo supraquiasmático se caracterizan por utilizar al ácido γ -aminobutírico (GABA, por sus iniciales en inglés) como uno de sus principales neurotransmisores. Además, la región dorsal del núcleo se caracteriza por la presencia de vasopresina, mientras que la región ventral usa como neurotransmisor a la molécula llamada *polipéptido vasoactivo intestinal*.

Como mencionamos anteriormente, el núcleo supraquiasmático, como reloj circadiano, marca el paso del tiempo en

periodos cercanos a las 24 horas, aunque no exactamente de esta duración, por lo que se necesita reajustarlo y ponerlo a la hora cada día, con el fin de que guarde concordancia con los ciclos geofísicos diarios. El principal *sincronizador* o señal ambiental (estímulo capaz de poner el reloj a la hora) para el núcleo supraquiasmático es el ciclo luz-oscuridad. La información luminosa generada por la alternancia del día a la noche actúa sobre el reloj para ajustarlo cada día. Este proceso se logra porque la luz activa las células ganglionares de la retina de nuestros ojos, y éstas a su vez conducen la información hasta el núcleo supraquiasmático a través de una vía nerviosa llamada *tracto retino-hipotalámico*, que utiliza como neurotransmisor al glutamato (Figura 1). La liberación de este neurotransmisor, y su acción en las neuronas del reloj, genera ciertos cambios dentro de cada célula, cuya actividad, como consecuencia, queda ajustada a la hora de la estimulación luminosa. Dicho ajuste o cambio de hora del reloj dependerá del momento en

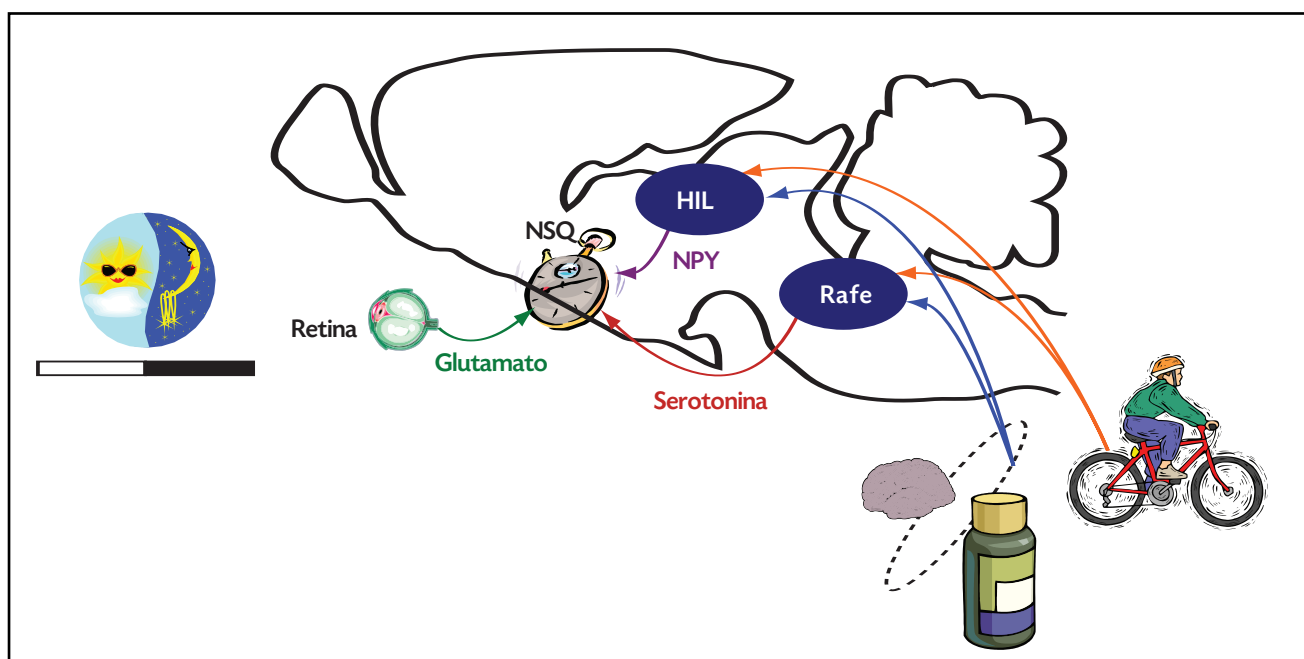


Figura 1. El núcleo supraquiasmático (NSQ) en el hipotálamo anterior es el principal reloj circadiano en mamíferos. Puede ser sincronizado (ajustar su hora) por diferentes señales ambientales que se presentan en forma circadiana (cada 24 horas). El ciclo luz-oscuridad es el principal sincronizador que influye en el reloj a través de la información proveniente de la retina. Sin embargo, algunos fármacos y la actividad locomotora pueden ser sincronizadores no luminosos, es decir, que actúan a través de otras vías neuronales para reajustar al reloj.



que haya recibido el estímulo; esto es, si el reloj recibe luz al inicio de la noche, percibe un día más largo y genera un retraso de fase; por lo tanto, el reloj se retrasa en relación con la hora en la que hubiera iniciado su noche. En cambio, si la estimulación luminosa coincide con el final de la noche se percibe un adelanto del inicio del día y, como consecuencia, el reloj se adelanta.

A pesar de la importancia del ciclo luz-oscuridad como principal sincronizador del núcleo supraquiasmático, se ha demostrado que otros estímulos distintos a la luz, como el desplazamiento o los horarios restringidos de alimento pueden sincronizar el núcleo supraquiasmático. Desde el punto de vista neuroanatómico, se ha propuesto que otros núcleos del cerebro, como el *dorsal del rafé* o la *hojuela intergeniculada del tálamo*, son las vías por las cuales estos estímulos tienen acceso al núcleo supraquiasmático. Neurotransmisores como la

serotonina y el *neuropéptido Y*, respectivamente, han sido propuestos como claves para la sincronización no luminosa de estos núcleos. Esto ha llevado a sugerir que el reloj se puede poner a la hora no sólo mediante cambios en el ciclo luz-oscuridad.

Por otro lado, la susceptibilidad del núcleo supraquiasmático a responder a los dos tipos de estímulos (luminosos y no luminosos) depende de la hora de aplicación del estímulo. Sólo responde a la luz cuando su actividad es baja (en la noche), pero para los estímulos no luminosos responde cuando la actividad de sus células es alta (durante el día). Para poder entender cabalmente sus procesos de medición de tiempo y las características de su sincronización, se necesita saber cómo trabaja dicho núcleo a nivel celular y molecular.

El tic-tac molecular del reloj

Gracias a los avances de la ciencia se ha determinado cómo funciona el núcleo supraquiasmático a nivel molecular para generar los ritmos circadianos. Cada una de sus células contiene una maquinaria molecular que funciona de manera circadiana e independiente. Dicha maquinaria consta de un sistema

de retroalimentación positivo y uno negativo, en los cuales la expresión de una serie de genes específicos y la fabricación (síntesis) de las proteínas que estos genes codifican forman todo el mecanismo por el cual se activan las células en forma circadiana. El funcionamiento de los sistemas de retroalimentación es un tanto complejo, porque se ha encontrado que no solamente participa en él un grupo de genes específicos del reloj, sino también componentes que activan, suprimen o modulan la expresión de los mismos.

Sin embargo digamos, de manera muy sencilla, que el funcionamiento del sistema de retroalimentación positivo depende de la unión de dos proteínas conocidas como *factores de transcripción* dentro del núcleo de la célula, que reciben los nombres de CLOCK y BMAL1. Esto lleva a la expresión de tres genes denominados *periodo* (*Per1*, *Per2* y *Per3*) y dos genes llamados *cryptocromo* (*Cry1* y *Cry2*). Al salir del núcleo el ácido ribonucleico (ARN) mensajero, que lleva la información de los genes *per* y *cry*, y fabricarse sus proteínas en el citoplasma, éstas regresan al núcleo e inhiben la expresión de los genes CLOCK y BMAL1 (sistema de retroalimentación negativo; Figura 2). El lapso durante el cual transcurre la expresión de los factores de transcripción se da cada 24 horas. El sistema molecular se vuelve complejo pero interesante, no sólo por la caracterización de estos genes, sino también por los efectos que tienen las mutaciones en alguno de ellos. Ciertas alteraciones en la maquinaria molecular del reloj debidas a mutaciones en alguno de sus genes provocan alteraciones en la amplitud, el periodo o la frecuencia de diversos ritmos circadianos. Más aún, se ha demostrado también que en humanos una alteración puede producir enfermedades o trastornos relacionados con el ciclo sueño-vigilia.

Como dijimos, el efecto de la luz sobre la expresión de estos genes depende de la hora en que se aplique el estímulo luminoso. Sabemos que su expresión es circadiana, por lo que un aumento en ella debido a la luz sólo se da cuando los niveles de dichos genes son bajos; por el contrario, el efecto de un estímulo no luminoso opera en forma contraria, es decir, suprime su expresión. A pesar de que el efecto de cada uno de los sincronizadores es opuesto, el objetivo final es ajustar el reloj a un nuevo tiempo. Muchos estudios se han enfocado a determinar el nivel de interacción de los mecanismos luminosos y no luminosos para sincronizarlo. Los resultados que se obtengan permitirán entender cómo ajustarlo de manera óptima en un ambiente complejo y multifactorial, así como conocer qué

sincronizadores son más eficaces en situaciones en que el reloj requiera ajustarse.

Un reloj no es suficiente

Le evolución ha sido muy amable al proporcionarnos nuestro sistema circadiano: un equipo de cronometría formado por diversos osciladores circadianos, necesarios para adaptarnos mejor a nuestro ambiente. A pesar de la notoriedad del sistema circadiano, cuyo reloj es el núcleo supraquiasmático, diversos grupos de investigación han demostrado la existencia de otras estructuras dentro y fuera del sistema nervioso central en mamíferos que cuentan con la capacidad de presentar

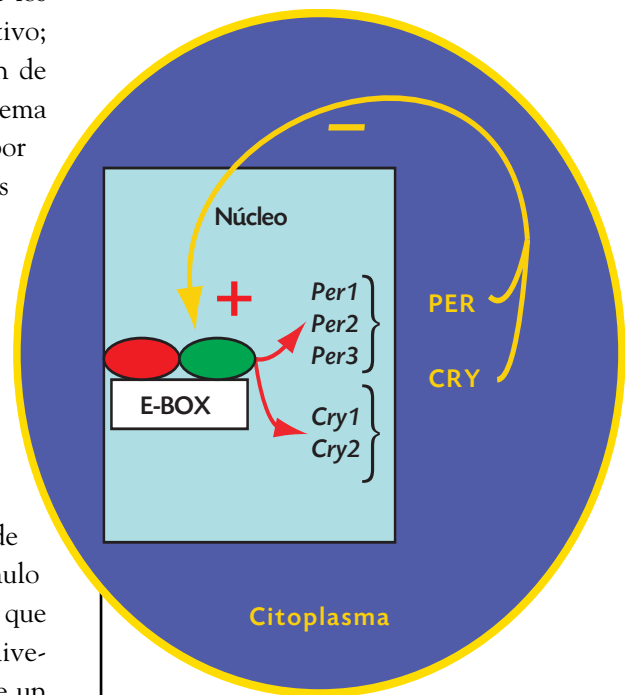


Figura 2. La maquinaria molecular de cada una de las células del núcleo supraquiasmático para la generación y transmisión de los ritmos circadianos depende de un bucle de retroalimentación positiva, debido a la inducción de los genes *per* y *cry* por la unión de dos factores de transcripción, CLOCK (C) y BMAL1 (B), y un bucle de retroalimentación negativa, debido a la supresión de estos genes por sus proteínas, a través de su acción sobre CLOCK y BMAL1.

oscilaciones circadianas; éstas pueden presentarse incluso en ausencia del núcleo supraquiasmático.

Los primeros trabajos mostraron que órganos como la retina tienen la capacidad de funcionar como osciladores circadianos locales, es decir, sólo generan ritmicidad circadiana en sus propias células, pero no la imponen a otras estructuras. Recientemente, se ha demostrado que órganos como el hígado, los pulmones, el corazón y el riñón, y dentro del cerebro, la corteza y otras estructuras, presentan oscilaciones en la expresión de genes reloj. Sin embargo, estas oscilaciones persisten hasta 20 días y se atenúan paulatinamente. El núcleo supraquiasmático muestra, en cambio, oscilaciones circadianas hasta por más de 100 ciclos. Tales diferencias sugieren que el sistema circadiano en mamíferos funciona de manera jerárquica. En animales con lesiones en el núcleo supraquiasmático, los ritmos de expresión de genes reloj presentes en osciladores periféricos se atenúan rápidamente después de dos a cinco ciclos. Por consiguiente, parece claro que el núcleo supraquiasmático impone y dirige los ritmos circadianos que se observan en los osciladores periféricos, en un orden jerárquico.

Sabemos que para el núcleo supraquiasmático la luz es el principal sincronizador, y esto es claro por su relación anatómica con parte de nuestro sistema visual. Pero, ¿qué sucede con otros osciladores que no están en contacto directo con la estimulación luminosa? Se cree que el núcleo supraquiasmático imparte esta información a los demás osciladores por vías nerviosas o humorales. Lo más lógico es pensar, entonces, que dado que el núcleo supraquiasmático impone los periodos de actividad y reposo, también impondrá los de otras conductas como la alimentación, y que esta conducta, por influencia del alimento ingerido, actuará sobre los osciladores periféricos (hígado, páncreas), los cuales se ajustarán directamente a la hora de alimentación impuesta por el núcleo supraquiasmático. Sin embar-

go, cuando el alimento está fuera de su fase normal (es decir, cuando los periodos de los animales experimentales se invierten), los osciladores periféricos se separan o desacoplan del orden temporal que previamente les imponía el núcleo supraquiasmático y presentan una fase de actividad ajustada ahora al horario en que se ingirió el alimento, mientras que la fase del núcleo supraquiasmático continúa ajustada al ciclo luz-oscuridad. Estos resultados mostraron que el alimento es un potente sincronizador, al menos para los osciladores periféricos. Sin embargo, existe controversia sobre qué tanta influencia tiene el alimento como sincronizador del núcleo supraquiasmático.

Lo anterior reafirma la existencia de un sistema circadiano en mamíferos que se manifiesta jerárquicamente entre sus osciladores, y en el que el alimento actúa sobre los osciladores periféricos.

El mecanismo por el que estos osciladores pueden expresar genes reloj y sincronizarlos al alimento no es del todo claro. No obstante, hasta ahora la propuesta más clara es que la unión de los factores de transcripción (CLOCK y BMAL1), necesarios para la activación de genes reloj, depende del estado energético de las células (estado de óxido-reducción). Además, no podemos descartar la participación de un gran número de señales químicas internas que se desencadenan por la ingestión de alimento y que pueden ser las que sincronicen los osciladores periféricos.

El director y sus músicos

La existencia de diversas estructuras como osciladores circadianos, en el cerebro o en órganos de la periferia, nos ha llevado (sin desacreditar al núcleo supraquiasmático) a entender un poco más la necesidad de un sistema circadiano donde un solo reloj no es suficiente. Sin embargo, la existencia de otros tejidos con capacidades oscilatorias circadianas nos hace dejar a un lado la pregunta sobre cuál es el más importante, y plantearnos una nueva pregunta más interesante y a la vez más compleja: ¿Cómo se coordinan todos estos osciladores para dar un orden temporal en todo el organismo?

Si hacemos la analogía del sistema circadiano con una orquesta filarmónica, podríamos decir que nuestro director, el núcleo supraquiasmático, tiene la capacidad de dirigir a todos sus músicos, los osciladores periféricos, para lograr una armonía musical y un mismo ritmo en la interpretación de una obra, lo cual se conoce como acoplamiento y sincronización interna de todos los osciladores. A su vez, estos músicos pueden tocar

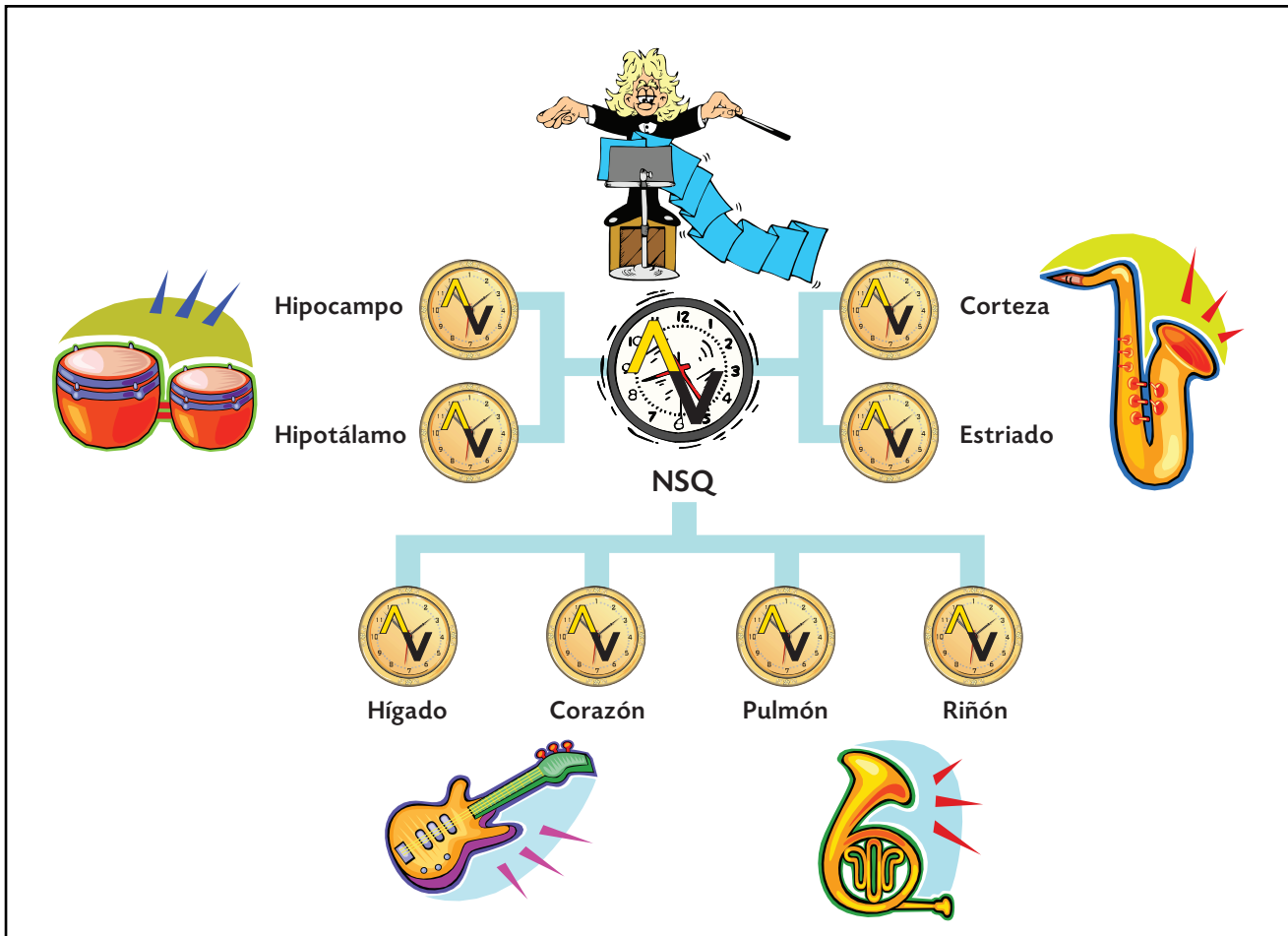
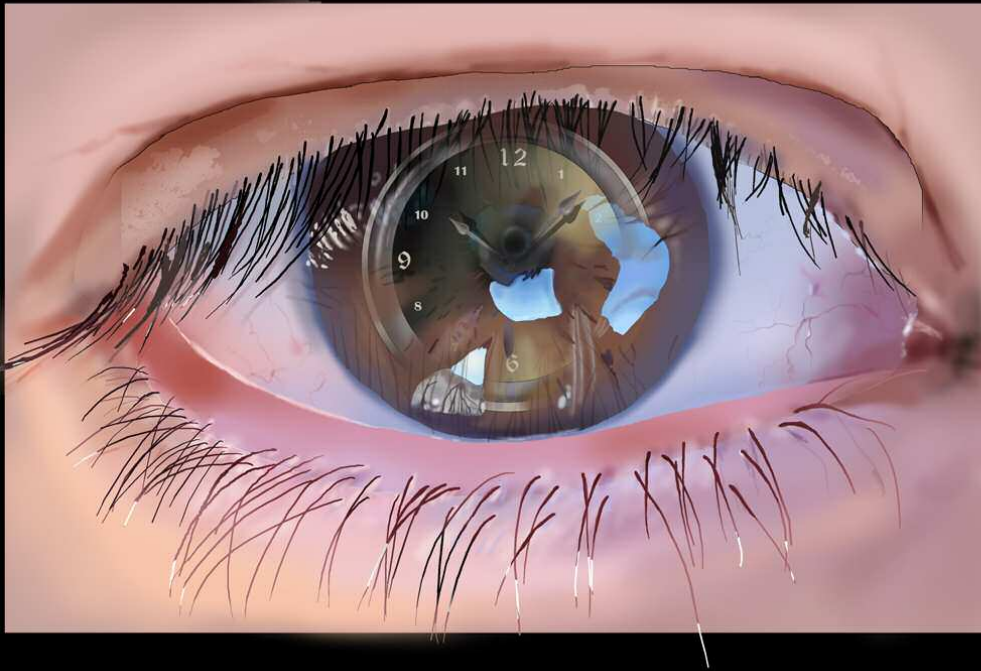


Figura 3. El núcleo supraquiasmático (director), que funge como reloj circadiano principal, transmite su ritmo a los demás osciladores periféricos (músicos) con el objetivo de mantener una sincronía necesaria para el organismo. Esto no quita a los demás osciladores la capacidad de generar ritmos sin la dirección del núcleo supraquiasmático y bajo la dirección de otra señal circadiana que los ayude a estar en sincronía (alimento). Sin embargo, en un sistema circadiano donde son varios los osciladores responsables del orden temporal de todo el organismo, es necesaria dicha sincronía entre el director y sus músicos.

cada uno de sus instrumentos (mecanismo celular para la expresión circadiana de genes reloj) aun cuando no está el director (lesiones del núcleo supraquiasmático). No obstante, esto no garantiza que en nuestro organismo pueda existir un orden temporal en todos nuestros osciladores biológicos. En una orquesta sabemos que las órdenes o señales del director para sus músicos, se generan a través de indicaciones con la batuta, movimientos corporales y hasta señas visuales. Lo que debemos entender entonces, y lo que futuros experimentos deben tratar de responder, es cuáles son estos “batutazos” o movimientos con los que el núcleo supraquiasmático (director) indica a los demás osciladores periféricos (músicos) el ritmo: en qué momento a lo largo del ciclo de 24 horas deben participar y cuándo deben callar.

Por otro lado, siguiendo con nuestra analogía, cuando el núcleo supraquiasmático (director) es incapaz de dirigir o coordinar dicho orden temporal (núcleo supraquiasmático lesionado), los tejidos periféricos tienen la capacidad de oscilar circadianamente, gracias a que cuentan con mecanismos celulares y moleculares circadianos, por lo cual basta una señal que supla la función de nuestro director (núcleo supraquiasmático) y que eche a andar el sistema nuevamente para que el organismo pueda reestablecer su coordinación temporal con el medio ambiente. El alimento ha mostrado ser una de esas señales, tal vez la más importante.

¿QUÉ HORA VES? ¿QUÉ HORA HUELES?



El descubrimiento de genes que se activan y producen su proteína cada 24 horas en una zona definida en el cerebro —el núcleo supraquiasmático— hace pensar que estos genes son parte de la maquinaria para estimar ciclos de 24 horas. A estos genes se les llama *genes reloj* y se ha podido comprobar que sus oscilaciones persisten por muchos días con un ritmo de 24 horas, aunque el núcleo supraquiasmático se mantenga separado del resto del cuerpo. Con ello se confirmó que en ese núcleo existen células que funcionan como reloj biológico.

Sin embargo, en años recientes las mismas oscilaciones circadianas de estos genes se han descrito en la retina y en el bulbo olfatorio. Ambos tejidos tienen como función captar señales del medio ambiente y enviarlas al cerebro para procesar señales visuales y olfatorias, respectivamente. Aún más sorprendente ha resultado que cuando ambos tejidos se mantienen separados del cuerpo en medios de cultivo, los genes reloj siguen expresando sus ritmos de cada 24 horas. La pregunta queda en el aire: ¿También estos tejidos son relojes? ¿Para qué sirven?

Se ha propuesto que a nivel local dictan la hora para que, en el ojo, la retina sea más sensible a la luz durante la noche y menos sensible durante el día, cuando hay mucha luz. De igual manera, en el bulbo olfatorio el oscilador circadiano pudiera controlar la hora de mayor o menor sensibilidad para los receptores. El problema resulta claro, aunque complicado, ya que recientemente se describieron oscilaciones de genes reloj ¡en el epitelio de la cola de una rata! Habrá que descubrir qué función cumplen estas oscilaciones.

Entender que el sistema circadiano depende de la organización funcional entre un reloj coordinador u orquestador y todos los demás osciladores que lo retroalimenten, y cómo esta funcionalidad trabaja en relación con las señales cíclicas del medio ambiente, nos ayudará a entender qué sucede en trastornos en los que hay una desorganización circadiana producida por el desacoplamiento de nuestros osciladores, como ocurre con el llamado *jet-lag* (el conocido desajuste horario generado por los viajes transmeridionales) y en aquellos relacionados con cambios en los horarios de trabajo, así como los involucrados en problemas psiquiátricos como la depresión o ciertos trastornos del sueño.

Además, si analizamos las patologías de órganos como el hígado, el páncreas o el corazón, que son osciladores circadianos, podríamos encontrar que algunas funciones circadianas resultan alteradas en pacientes con problemas cardíacos o metabólicos (diabetes, obesidad). Si tomamos en cuenta que estos osciladores pueden sincronizarse mediante el alimento, y que dependen de su acoplamiento o de la coordinación de su director, el núcleo supraquiasmático, entonces podemos pensar en utilizar un tipo de cronoterapia en la que el alimento pueda ayudar a corregir estos déficits.

Aún falta mucho para entender por completo el funcionamiento de un sistema tan complejo como el circadiano, pero no debemos dejar de lado el hecho de que existen patologías de carácter circadiano, que deben de ser atendidas de manera objetiva y efectiva. Esto sólo podrá lograrse si entendemos mejor el funcionamiento de dicho sistema y de cada uno de sus componentes (reloj-osciladores). Al fin y al cabo, dos o más relojes circadianos marcan mejor el tiempo que uno.

Bibliografía

- Aguilar-Roblero, R. (1994), "En la búsqueda del tiempo: sobre los mecanismos que regulan el orden temporal en los mamíferos", en *Ciencia y desarrollo*, 20, pp. 30-45.
- Aguilar-Roblero, R. y C. Escobar (2002), "Ritmos biológicos y mecanismos generales de regulación", en C. Escobar y R. Aguilar (comp.), *Motivación y conducta: sus bases biológicas*, México, El Manual Moderno, pp. 57-77.
- Cardinali, D., D. Golombek y R. Rey (1992), *Relojes y calendarios biológicos. La sincronía del hombre con el medio ambiente*, Buenos Aires, Fondo de Cultura Económica.
- Golombek, D. (2002), *Cronobiología humana: ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad*, Quilmes (Argentina), Editorial Universitaria de Quilmes.
- Gruart, A., J. M. Delgado, C. Escobar y R. Aguilar-Roblero (2002), *Los relojes que gobiernan la vida*, México, Fondo de Cultura Económica ("La ciencia para todos").

Jorge Mendoza es psicólogo y doctor en ciencias biomédicas por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Actualmente hace estudios de posdoctorado en el área de neurobiología de ritmos circadianos en la Universidad Louis Pasteur, en Estrasburgo, Francia. jmendoza@neurochem.u-strasbg.fr

