

# ENTRE LECHUZAS Y LIRONES: DESCIFRANDO NUESTRO RELOJ BIOLÓGICO



*Between owls and dormice: decoding our biological clock*

ALDO VIVAR MENDOZA <sup>1</sup>



De izq. a der. Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young

## RESUMEN

Todos los seres vivos del planeta, de procariontes a humanos, han desarrollado su metabolismo en función a la rotación de la Tierra; es decir, a la alternancia del día y la noche. Un complejo sistema de genes y proteínas reguladoras ha evolucionado en millones de años. Este mecanismo de relojería ha sido descifrado por Jeffrey Hall, Michael Rosbash y Michael Young, un sistema molecular de estímulo e inhibición que nos sincroniza con el ritmo circadiano de la naturaleza.

Palabras claves: Reloj biológico, ritmo circadiano, Premio Nobel.

## ABSTRACT

Every living being in the planet, from prokaryotic cells to humans, adapted its metabolism according to Earth rotation and the consecutive succession of day and night. Alongside, in million years of evolution, a complex system of genes and proteins has evolved. Jeffrey Hall, Michael Rosbash y Michael Young deciphered this clockwork mechanism, a molecular system of positive and negative feedback that enable us to synchronize to the circadian rhythm of nature.

Key words: biological clock, circadian rhythm, Nobel Prize.

Nuestro planeta demora 24 horas en hacer una rotación interna completa, es decir de 360° sobre su eje. En base a este tiempo han evolucionado todas las formas de vida en la Tierra, desde organismos unicelulares como los procariontes hasta los seres multicelulares de organización más compleja, incluyendo al ser humano. De este modo, nuestra existencia esta hecha de ciclos, tanto los que hemos creado en el calendario como los naturales: los años, las estaciones y los días. En estos ciclos están comprendidas todas las formas vivientes del planeta.

La naturaleza es pródiga en darnos señales del paso del tiempo, el piar temprano de las aves, la apertura de los pétalos de flores, la orientación de las hojas, entre otras. De Andróstenes – historiador de Alejandro Magno, siglo IC a.c.- se tiene el primer registro sobre el reloj biológico, observó que en algunas plantas las hojas tenían una disposición horizontal en el día y vertical en la noche, observación que fue corroborada por Plinio El Viejo en el siglo I d.C. al hablar del “sueño de las plantas”.

Este fenómeno sería explicado por primera vez gracias al experimento realizado en 1729 por el astrónomo francés Jean Jacques d’Ortous de Mairan cuando observó que las hojas de la

<sup>1</sup> Médico internista. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

planta mimosa, que están abiertas durante el día y se cierran en la noche, continúan con este ciclo aun cuando durante el día se les coloca en un ambiente oscuro, sugiriendo que la planta tiene un reloj biológico independiente de los cambios de luz. Carolus Linnaeus, en 1751, diseñó su *Horologie Florae*, un reloj de 24 horas que describía la hora de apertura y cierre de ciertas flores; sin embargo, viviendo en Upsala, en el extremo boreal del planeta, las plantas estudiadas tenían un comportamiento distinto al resto del mundo debido a las largas exposiciones de luz (12 horas o más)

Se sabe también que las pupas eclosionan en formas adultas de moscas al amanecer con el fin de aumentar su capacidad de supervivencia durante las horas del día. Precisamente, una de las especies que más ha ayudado a la genética es la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), cuyo mapa cromosómico fue estudiado en las primeras décadas del siglo XX, y con estos hallazgos se comenzaron a relacionar las mutaciones de ciertos genes con anomalías anatómicas o fisiológicas encontradas en estos insectos. En 1971, Ronald Konopa, de la Universidad de Potsdam, junto a Seymour Benzer publicaron un estudio en especímenes de *Drosophila* que tenían una alteración en su reloj biológico. Para tal fin, escogieron especímenes de pupas que emergían de noche cuando lo normal es que lo hagan de día. Konopa y Benzer encontraron una mutación en un gen del cromosoma X al que llamaron PER por Periodo.

En 1984 Jeffrey Hall y Michael Rosbash de la Brandeis University, en Massachusetts, así como Michael Young de la Rockefeller University, en New York, identificaron la secuencia del gen PER en la *Drosophila*. Hall y Rosbash identificaron también que este gen codificaba la producción de una proteína a la que también llamaron PER, la que alcanzaba

su pico de producción en la noche y que era degradada en el día; es decir, que los niveles de esta proteína seguían un ritmo circadiano (del latín *circa*: alrededor de y *dies*: día). Investigaciones posteriores demostraron una alta concentración de la proteína PER en el cerebro y en los ojos de la *Drosophila* a mitad de la noche, niveles que mostraban un ritmo circadiano.

Se plantearon muchas hipótesis acerca de cómo una proteína citoplasmática podría regular genes localizados en el núcleo celular. Como en biología las cosas no son simples y están llenas de detalles, lo que se descubrió no fue un reloj propiamente dicho sino todo un mecanismo de relojería.

Young y colaboradores, en 1995, identificaron un segundo gen al que llamaron TIM (de *Timeless*) y que codifica una proteína del mismo nombre. Cuando la proteína TIM se une a la proteína PER son capaces de entrar al núcleo de la célula y bloquear al gen PER para de este modo detener la producción de más proteínas PER ejerciendo así un sistema de retroalimentación negativa.

En 1997, investigadores japoneses descubrieron en ratones la existencia del gen *Clock* (CLK). Rosbash y Hall descubrieron un gen homólogo CLK en la *Drosophila*, así como el gen *Cycle* (CYC) sugiriendo que ambos genes codifican la conformación de proteínas de similar nombre que forman un heterodímero que al unirse a los genes PER y TIM los activa. Por otro lado se sabe que TIM y PER actúan como inhibidores de CLK cerrando de este modo el ciclo de activación e inhibición que se realiza entre el día y la noche. En 1998, Young y colaboradores descubrieron la existencia del gen y la proteína *Doubletime* (DBT) que fosforila a PER y activa su degradación.

Un sistema que funciona por estímulo e inhibición, procesos que se suceden por periodos sucesivos determina un complejo ciclo que avanza a medida que vienen el día y la noche. El sistema funciona por retroalimentación e incluye otros componentes como el gen y la proteína CRY (Cryptochrome). La luz activa a CRY y promueve que se una a TIM llevando a su degradación. Cuando la mañana aparece se degrada TIM dejando a PER vulnerable a la degradación que induce DBT.

Este ritmo circadiano es regulado en el hipotálamo por el núcleo supraquiasmático quien recibe información de la luz proveniente de la retina de esta manera sincronizando su propio reloj neuronal. Este sistema central regula el ritmo circadiano de los pequeños relojes biológicos periféricos y los sincroniza determinando de este modo los ciclos del metabolismo, sueño y vigilia, liberación de hormonas, temperatura corporal y presión arterial cuyos niveles varían normalmente durante un periodo de 24 horas.

Nuestro reloj biológico determina y explica por qué la presión arterial sube al amanecer, por qué nuestra temperatura cae en la madrugada y es más alta al atardecer, por qué nuestro sueño es más profundo en la madrugada justo después del pico de secreción de melatonina. El reloj biológico determina además nuestros estados de hambre y necesidad de comida, explica también por qué estamos más alertas y coordinamos mejor en el día que en la noche. Los descubrimientos de Hall, Rosbash y Young explican también la existencia del *jet lag* en los viajes intercontinentales y sobre todo nos alertan que permanecer despiertos muchas

horas durante la noche o trabajar haciendo guardias nocturnas nos conducen a una alteración de los ciclos hormonales así como de nuestros patrones de alimentación los que a la larga dañan nuestro metabolismo y la salud en general.

Los ciclos del día y la noche los damos por sentados, es para nosotros algo automático. Hall, Rosbash y Young nos enseñan que estos complejos y diminutos sistemas moleculares nos sintonizan en cada momento con la naturaleza, armonía que incluye a todos los seres vivos de un planeta que a su vez cumple indefectiblemente un ciclo de rotación rítmico y eterno dentro de lo inconmensurable del universo.

#### LECTURA RECOMENDADA

1. Scientific background discoveries of molecular mechanisms controlling the circadian rhythm. URL disponible en: [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2017/advanced-medicineprize2017.pdf](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/advanced-medicineprize2017.pdf). (Fecha de acceso: 22-02-2018).
2. Panda, S. (2016). Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016; 354: 1008-1015.
3. Ray, S., and Reddy, A.B. (2016). Cross-talk between circadian clocks, sleep-wake cycles, and metabolic networks: Dispelling the darkness. *Bioessays*. 2016; 38: 394-405.
4. Bargiello, T.A., Jackson, F.R., and Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature*. 1984;312: 752-754.
5. Emery P, So WV, Kaneko M, Hall JC and Rosbash M. (1998). CRY, a *Drosophila* clock and light regulated cryptochrome, is a major contributor to circadian rhythm resetting and photosensitivity. *Cell*. 199 8;95: 669-679.